



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE LA INMUNIZACIÓN EXTEMPORÁNEA CONTRA ROTAVIRUS”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

GABRIELA CARDOSO YAH

DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
PROFESOR DEL CURSO

DR JESUS REYNA FIGUEROA
TUTOR DE TESIS

MÉXICO, D.F., AGOSTO 2014.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JESUS REYNA FIGUEROA
TUTOR DE LA TESIS

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE LA INMUNIZACIÓN EXTEMPORÁNEA CONTRA ROTAVIRUS

1. DEFINICION DEL PROBLEMA	3
2. MARCO TEORICO	4
3. JUSTIFICACION	7
4. HIPOTESIS.....	8
5. OBJETIVOS.....	9
6. TIPO DE ESTUDIO	9
7. DISEÑO	10
a. DEFINICION DEL UNIVERSO	10
b. CRITERIOS DE INCLUSION	10
c. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	10
8. METODO DE SELECCIÓN DE MUESTRA.....	11
9. ANALISIS DE SENSIBILIDAD.....	11
10. DEFICINICION DE VARIABLE.....	11
11. ANALISIS ESTADISTICO.....	13
12. ETICA.....	13
13. RESULTADOS.....	14
14. DISCUSION.....	15
15. CONCLUSIONES	18
16. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	19
17. TABLAS Y GRAFICAS.....	22

DEFINICION DEL PROBLEMA

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es la segunda causa de muerte en menores de cinco años y se ubica como uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo.¹ La necesidad de contar con una vacuna segura y efectiva contra rotavirus fue reconocida por la comunidad científica y en consecuencia, se desarrollaron dos vacunas de virus vivos atenuados; cuya aplicación implica un seguimiento estrecho por grupos de investigadores ante la posibilidad de presentación de eventos adversos temporalmente asociados a la vacuna (ETAV)². Bajo este argumento; en el años 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que las vacunas de rotavirus no se administraran en lactantes ≥ 15 semanas de vida, y que todas las dosis sean completadas a las 32 semanas³. Recomendación que busca disminuir el riesgo de invaginación intestinal basándose en las cifras que se presentan naturalmente de esta enfermedad entre los 3 y los 6 meses de edad.⁴

Desde el inicio de la vacunación en México con Rotarix© (vacuna monovalente de Glaxo Smith Kline) en 2006 se han vigilado los eventos adversos, sobre todo invaginación intestinal⁵; utilizando el sistema pasivo de reporte de eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV). Estrategia sistematizada que ha revelado que el reporte de los eventos leves y moderados, tienen similar importancia a los considerados graves, simplemente porque en su conjunto son, en la población general, los responsables de la pérdida de confianza en las vacunas, que puede favorecer la disminución en la cobertura y la reaparición de epidemias.⁶

Actualmente se ha demostrado consistentemente que el riesgo de invaginación intestinal es bajo, lo cual permite se aplique este inmunogeno con seguridad; incluso en sitios donde se ha removido la restricción en la vacunación.⁷

Basados en este argumento buscamos describir en nuestro medio el comportamiento de las ETAV consideradas leves y moderadas, en niños a quienes se aplicó la vacuna fuera del periodo considerado de restricción por la OMS

MARCO TEÓRICO

La primera vacuna contra el rotavirus (RotaShield®, Wyeth Laboratories, Marietta, PA) fue autorizada por la United States Food and Drug Administration (FDA) en 1998 y suspendida en 1999 debido a la posibilidad de que produjera invaginación intestinal.^{8, 9}

En la actualidad existen dos vacunas autorizadas para su uso:

- Rotarix®. Vacuna monovalente de rotavirus humano compuesta de virus vivos atenuados serotipo G1P1, genotipo P8, cepa RIX4414, autorizada y usada inicialmente en México desde 2004 y actualmente registrada en aproximadamente

100 países.

- RotaTeq®. Vacuna pentavalente, recombinante: humana-bovina, autorizada en 2006 en Estados Unidos.^{10, 11}

La generalidad de los estudios clínicos realizados refieren la presentación de cifras bajas de eventos adversos graves relacionados con las vacunas orales de rotavirus. En ellos se determina que la presencia de fiebre, diarrea y vómitos son los problemas mayormente

reportados después de la vacunación.^{12,13} La invaginación intestinal como evento grave se ha reportado en 0.04% de los casos, cifra similar a la encontrada al utilizar placebo.⁸ Adicionalmente, estudios pos mercadeo realizados por The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y por las casas productoras de las vacunas monitorizan continuamente los eventos adversos reportados después del uso de la vacuna.¹²

La vacunación en México con Rotarix® (vacuna monovalente de Glaxo Smith Kline) inició en 2006 con coberturas estimadas en 74% de los niños menores de 11 meses de edad para diciembre 2007. Desde entonces se han vigilado los eventos adversos, sobre todo los de tipo gastrointestinal catalogados como graves y básicamente la invaginación intestinal, tomando en cuenta que, hasta diciembre 2008, se consideraba que 1,118 muertes se relacionaron con la diarrea en niños menores de 5 años de edad. Mientras que la incidencia de invaginación intestinal se reportó hasta antes del uso de la vacuna en 68/10,000 lactantes.¹⁴

La reciente introducción del inmunógeno, naturalmente, ha sido respaldada con el uso del sistema pasivo de reporte de eventos adversos asociados a la vacunación. Ésta ha demostrado efectividad en la vigilancia en el resto de vacunas utilizadas en el esquema nacional de vacunación. En el reporte de los eventos leves y moderados, tienen similar importancia que los considerados graves, simplemente porque en su conjunto son, en la población general, los responsables de la pérdida de confianza en las vacunas, que puede favorecer la disminución en la cobertura y la reaparición de epidemias. En otras palabras, la vigilancia y el reporte garantizan altos estándares de seguridad de las vacunas administradas a la población.¹⁵

El sistema nacional de reporte de Eventos Adversos Asociados a Vacunación se utiliza como la estrategia de salud en la que se establece, mediante la vigilancia pasiva, la seguridad de las vacunas.¹⁵ En él se notifican los eventos leves, moderados y graves

(presentados dentro de los 54 días posteriores a la vacunación contra el rotavirus), los eventos por asociación epidemiológica y las defunciones temporalmente asociadas con la vacunación, así como los casos de personas hospitalizadas. El proceso de notificación tiene como fuente de información a la unidad donde se detecta el ETAV, independientemente del nivel de atención. Dependiendo de la gravedad del evento, el tiempo de notificación se ha determinado como semanal en el caso de un evento leve e inmediato y en un lapso no mayor de siete días en el caso de que el evento sea moderado o grave. Esta notificación se realiza a nivel jurisdiccional, estatal, delegacional y en el área normativa de la institución correspondiente.

Éstos, a su vez, informan a la Dirección General de Epidemiología, al Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), a la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), así como a la casa matriz productora de la vacuna. Debido a este sistema de notificación, cada una de las instituciones antes mencionadas teóricamente maneja las mismas cifras reportadas.¹⁶

Al ser un sistema de vigilancia pasiva que depende de las notificaciones in situ, se corre el riesgo del subregistro. Aun así, es la herramienta reconocida internacionalmente para la vigilancia de la seguridad en la aplicación de vacunas^{14, 15}; en años recientes ha mejorado su confiabilidad, una vez que se ha hecho consciente la necesidad de madurar un adecuado sistema de vigilancia en nuestro país. Por este motivo, la experiencia mexicana se ha incluido en Latinoamérica con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y mundialmente con la Organización Mundial de la Salud (OMS), consolidándose en los últimos años.

JUSTIFICACION

La prevención de la EDA es aun uno de los principales objetivos en salud pública. El principal agente etiológico de diarrea grave infantil en todo el mundo es el rotavirus, produciendo el 5% de todas las muertes en menores de cinco años en países en vías de desarrollo, aunque la principal expresión de la enfermedad aparece entre los 3 meses y 2 años de edad. En países industrializados, la carga de la enfermedad es importante por su morbilidad y coste económico, debido al elevado número de ingresos hospitalarios.

La vacunación frente a rotavirus constituye hoy en día la mejor estrategia en la prevención de la infección ya que ha disminuido la mortalidad, la vacunación temprana dirigida a reproducir la historia natural de la infección podría evitar la aparición de gastroenteritis aguda grave por rotavirus, reduciendo la necesidad de ingreso hospitalario y la morbi-mortalidad por este motivo.

Una de las principales problemas en el uso de la vacuna contra rotavirus es la escasa información sobre la seguridad o eficacia en la administración de la vacuna fuera de la restricción de edad (mayores de 15 meses en la primera dosis y mayores de 32 semanas para la segunda dosis) motivo por el cual el interés el trabajo que comentamos consiste en determinar si existe o no asociación entre los pacientes inmunizados extemporáneamente o que presentan condiciones que favorecen inmunosupresión y los efectos adversos asociados con la vacuna. Problemática que se busca explorar con el estudio planteado.

HIPOTESIS

Hipótesis nula: Los niños que son inmunizados fuera de restricción tendrán cifras de eventos adversos asociados a la vacuna similar a los presentados en el grupo de niños vacunados dentro de la restricción.

Hipótesis alterna: Los niños que son inmunizados fuera de restricción presentaran cifras mayores de eventos adversos asociados a la vacuna a los presentados en el grupo de niños vacunados dentro de restricción.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Evaluar las cifras de eventos temporalmente asociados a vacunación con vacuna RV1.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar el porcentaje de ETAV al aplicarse la vacuna de RV1 fuera de la restricción de edad (>15 semanas de la primera dosis y >32 semanas para la segunda dosis)
2. Conocer cuáles son los ETAV más frecuentes en nuestro medio al aplicar RV1 dentro y fuera de restricción.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva.

Pacientes: Se estudiaron pacientes pediátricos menores de 5 años de edad a quienes se les aplicó vacuna contra rotavirus monovalente.

Lugar. Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Pemex

DISEÑO

DEFINICION DEL UNIVERSO

El estudio incluyó niños de menores de 5 años de edad lo cual los hace elegibles para recibir la vacuna RV1 en el esquema vacunal nacional incluida a partir de 2008 a 2012

Grupo 1: Niños que hayan recibido vacuna RV1 después de la semana 15 de edad para la primera dosis o > 32 semanas para la segunda dosis.

Grupo 2: Niños que hayan recibido vacuna RV1 antes de la semana 15 de edad para la primera dosis o antes de la semana 32 para la segunda dosis.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Menores de cinco años de edad
2. Que hayan recibido la vacuna contra rotavirus al menos 42 días previos al evento que amerito atención médica.
3. Atendidos en los servicios de consulta externa, urgencias o que estuvieron hospitalizados.
4. Con evidencia de la fecha y edad a la que se aplicó el esquema contra rotavirus.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con datos en expediente incompleto o inexistente.

METODOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Se establecerán dos maneras para la obtención de la información del estado vacunal

- 1) Obteniendo copia de la cartilla nacional de vacunación de cada individuo del expediente
- 2) identificando a los pacientes que llene requisitos de enrolamiento y solicitándola directamente al cuidador del paciente por medio de la trabajadora social y/o investigador,

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se consideran algunas posibilidades de sesgo, debido a que probablemente no se tiene la capacidad de encontrar el 100% de las cartillas de los pacientes (importante sobre todo en los casos) se realizará un sub análisis considerando a estos en dos escenarios 1) tomándolos en cuenta en los casos vacunados extemporáneamente, y 2) tomándolos en cuenta en los casos vacunados en tiempo.

DEFINICION DE VARIABLE

Se consideran las siguientes variables

a) Vacunación extemporánea:

a. Niños que reciban:

- i. Rotarix (RV1): Primera dosis antes de las 6 semanas de edad o > de las 15 semanas. O segunda dosis > de 32 semanas.

b) Fiebre de origen desconocido

Fue definida por Petersdorf y Beeson en 1961 como: 1) una temperatura superior a 38.3°C medida en varias ocasiones, 2) con una duración de más de tres semanas y 3) en la que no se llega a un diagnóstico a pesar de un estudio de una semana con el enfermo hospitalizado ¹⁵

c) Invaginación intestinal

Introducción de una porción del intestino dentro del segmento del mismo inmediatamente distal¹⁸

d) Dolor abdominal

Se define como la presencia de un dolor abdominal hasta entonces no diagnosticado y que tiene una evolución inferior a una semana.¹⁹

ANALISIS ESTADISTICO

La evaluación de los datos clínicos entre los grupos, se evaluó mediante diferencia de proporciones.

El riesgo de presentar una ETAV se evaluó mediante RR, con intervalos de confianza al 95%, y $p < 0.005$.

Se utilizará EPI Info versión 3.5.3; y SPSS ver 10, para el análisis estadístico.

ETICA

El presente estudio fue autorizado por los comités de investigación y de ética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Resultados

Durante el periodo que comprende los años 2008 al 2013 se administraron un total de 1894 dosis de RV1, 1014 para primera dosis y 880 para la segunda dosis. Lo que implica un 86.6% de esquemas completos de vacunación contra rotavirus.

Del total de las dosis 143/1894 (7.5%) se administraron fuera de restricción; 62/143(43.3%) para la primera dosis y 81 /143 (56.6%) para la segunda dosis.

Las características demográficas de los pacientes se describen en la tabla 1.

Al realizar el analisis de los ETAV (tabla 1 y 2), se observa que los que comprenden signos gastrointestinales. Los más significativos en la primera dosis fueron purpura, polipnea, rinorrea y para la segunda dosis purpura, evacuaciones sanguinolentas, irritabilidad y rinorrea.

Se encontró además que purpura y evacuaciones sanguinolentas presentaron un riesgo mayor de 3 si se aplica la vacuna fuera de restricción. (Ver tabla 3 y 4, gráficas 1 y 2). En el analisis general de los ETAV, no se encontró riesgo de presentarse ETAV con la aplicación fuera de restricción de RV1 (Tabla 5)

DISCUSION

En México, la vacunación por rotavirus y sus posibles eventos adversos han sido evaluados en los últimos años a partir de la introducción de la vacuna monovalente oral contra el rotavirus en el esquema ampliado de vacunación realizada oficialmente a partir de 2007.^{20, 6} Los estudios que evalúan el potencial impacto de los programas de vacunación contra rotavirus a menudo utilizan estadísticas de inmunización así como el esquema recomendado.²¹ Una serie de publicaciones han demostrado la seguridad y eficacia de la vacuna, estableciendo que los problemas intestinales en general y las cifras de invaginación en particular, se mantienen dentro del número esperado de casos en la población general⁶.

Los resultados del presente estudio con respecto a los ETAV coinciden con respecto a lo reportado a nivel nacional siendo la fiebre (23.8%), vomito (30.1%) y manifestaciones gastrointestinales (17.4%), las más frecuentes. En Estados Unidos se reporta un 20.9% para fiebre, 10.1% vómito y 17.6% manifestaciones gastrointestinales.

Los mecanismos de reportes pasivos de ETAV sirven para evidenciar que, a pesar de que existe un riesgo potencial de presentación de eventos relacionados con los componentes propios de las vacunas, este riesgo es muy pequeño en comparación con los beneficios que brinda la vacunación. Se ha ponderado a través del tiempo y cada vez que existe mayor experiencia al respecto, que el estudio del evento respalda la política de vacunación universal y ayuda a mantener la confianza de la población en ella.^{6, 22}

El propósito del estudio fue realizar un seguimiento para evaluar los eventos temporalmente asociados a la vacuna Rotavirus así como comparar el porcentaje de ETAV fuera de la restricción de edad, durante un periodo de 5 años.

En nuestro estudio llama la atención una diferencia de proporciones significativa en sujetos vacunados fuera de la restricción, (16.6% vs 5.8%), esto pudiera explicarse relacionando la aplicación de la vacuna para Rotavirus con la generación de títulos altos de anticuerpos anti plaquetas, los cuales forman complejos antígeno-anticuerpo lo que lleva a una destrucción plaquetaria causando trombocitopenia y secundariamente Purpura.²⁵ En cuanto a las evacuaciones sanguinolentas las cuales se pueden relacionar con cuadro de invaginación, en nuestro estudio se encuentra con una proporción fuera de rango de edad de hasta 16.6% en comparación con el porcentaje dentro del rango de edad 2.35%, esto se relaciona a que posterior a los 6 meses se ha observado mayor incidencia de invaginación intestinal.^{25,26}

Lo anterior nos demuestra que no existe una diferencia significativa para presentar eventos temporalmente asociados a vacunación si se aplica la vacuna de Rotavirus dentro o fuera del rango de edad ya establecido en el Programa Nacional de Vacunación, esto con el fin de completar los esquemas de vacunación contra rotavirus a pesar de no encontrarse en la edad recomendada ampliar la cobertura en cuanto al rango de edad.

De acuerdo con la literatura americana los beneficios numéricos de relajar la restricción de edad en la vacunación contra el rotavirus superan los riesgos. En

primer lugar, las restricciones de edad para la vacuna de rotavirus ofrecen potencialmente un incentivo para mejorar la puntualidad de vacunación, lo que potencialmente permite tener beneficios de largo alcance más allá de la prevención de la enfermedad por rotavirus. Sin embargo, las razones para el retraso en la vacunación en los países en desarrollo son complejas y no se sabe si una política de restricción de la primera dosis de rotavirus sería un factor de motivación suficiente para mejorar la puntualidad de la vacunación.⁷

En segundo lugar, es importante tener en cuenta que los retrasos en la vacunación sobre todo más allá de 1er año de vida será reducir los beneficios sustancialmente debido a la creciente probabilidad de adquisición de la inmunidad natural de la infección por rotavirus. En tercer lugar, una muerte causada por una intervención puede ser percibida peor que una muerte causada por una falta de intervención.^{7,12}

En resumen, el uso, los datos del mundo real emergente sobre rotavirus y mortalidad, la eficacia de la vacuna contra el rotavirus, la seguridad, y la cobertura, se estima que la eliminación de las restricciones de edad en vacunación contra el rotavirus evitaría 47.200 adicionales muertes por rotavirus en los países de bajos y medianos ingresos.^{6,7,10,23,24} Con lo anterior encontramos que al eliminar la restricción de edad para la colocación de la vacuna para Rotavirus presenta mayores beneficios que los riesgos, permitiendo que los programas de vacunación son capaces de inmunizar a los niños que actualmente están excluidos de los

beneficios de vacunas contra el rotavirus. Con lo anterior que la mortalidad por esta causa disminuiría considerablemente sobre todo en aquellos países donde la mortalidad por rotavirus es alta.

CONCLUSIONES

1. La aplicación de vacuna fuera de restricción no incrementa la frecuencia de ETAV consideradas graves
2. La purpura, evacuaciones sanguinolentas y la sintomatología gastrointestinal se observan con mayor frecuencia en sujetos con vacunación fuera de restricción
3. El tamaño de muestra no permite hacer conclusiones definitivas
4. La vacunación fuera de restricción no pueden ser aceptada en medios como el nuestro donde existe un sistema de vacunación sólido.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reyna FJ, Sánchez UE, Esteves JA, Hernandez HLC, Richardson V. Enfermedad diarreica por rotavirus en brotes epidémicos. Rev. Panamá Salud Pública. 2012;31(2):142-147
2. Ward LR, McNeal MM, Steele D. Why does the World need another rotavirus vaccine? Therapeutics and clincial risk management. JID 2008;4(1):49-63
3. WHO (2009) Rotavirus vaccines: an update. Wkly Epidemiol Rec 84: 533–540
4. Patel MM, Haber P, Baggs J, Zuber P, Bines JE, et al. (2009) Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence. Expert Rev Vaccines 8: 1555–1564
5. Richardson V, Hernandez J, Quintanar M, Esparza M, Johnson B, Gomez C, Effect of Rotavirus Vaccination on Death from Childhood Diarrhea in Mexico. N Engl J Med 2010; 362: 299-305
6. Reyna FJ, Vidal RP, Richardson LCV. Inmunización contra rotavirus con vacuna oral monovalente. Rev Invest Clin 2011; 63 (4): 391-398
7. Patel MM, Clark AD, Sanderson CFB, Tate J, Parashar UD (2012) Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. PLoS Med 9(10):e1001330
8. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. Función del Hospital. Serie de Informes Técnicos. Ginebra; 1969.
9. Vesikari T, Matson D O, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al, on behalf of RotavirusEfficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006 Jan 5; 354 (1): 23-33.
10. Holt E, Guyer B, Hughart N, et al. The contribution of missed opportunities to childhood immunization in Baltimore. Pediatrics 1996; 97:474-80.
11. NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.
12. Raebel MA, Ou BS. Rotavirus disease and its prevention in infants and children. Pharmacotherapy 1999;19(11):1279-1295
13. Heyse JF, Kuter B, Dallas MJ, Heaton P. Evaluating the safety of a rotavirus vaccine: the REST of the story. Clinical Trials. 2008; 5:131–139.
14. Reported coverage by country, year, and vaccine. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2008. Global summary. Internet. En línea, disponible en:

http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timesseries/tscoverage_bcg.htm.

15. Parashar UD, Hummelmann EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565–72.
16. WHO Scientific Group. (1995) Primary immunodeficiency diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 99. (Suppl. 1):1-24.
17. Kasper, Dennis L.; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, J. Larry. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Vol. I. 16va. Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México, D.F.; 2006. Págs: 120-123; 134-140; 719-73; 820-830.
18. Y. Smit, Bosch J. Wolleswinkel-van den, Vos B. De, and C. Giaquinto. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 25 (1 Suppl):S22-S29, 2006
19. Y. Smit, Bosch J. Wolleswinkel-van den, Vos B. De, and C. Giaquinto. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 25 (1 Suppl):S22-S29, 2006
20. Richardson, V., Hernandez-Pichardo, J., Quintanar-Solares, M., Esparza-Aguilar, M., Johnson, B., Gomez-Altamirano, C. M., & Patel, M. (2010). Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 299-305
21. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368:323–32.)
22. Berdasquera Corcho, D., Suárez Larreinaga, C. L., & Jiménez Sans, L. (2000). Vigilancia de eventos adversos a vacunas: Un problema de salud en la comunidad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 16(4), 379-383
23. Patel MM, Clark AD, Glass RI, Greenberg H, Tate J, et al. (2009) Broadening the age restriction for initiating rotavirus vaccination in regions with high rotavirus mortality: benefits of mortality reduction versus risk of fatal intussusception. *Vaccine* 27: 2916–2922. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.03.016
24. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, et al. (2011) Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 30: S1–S5. doi: 10.1097/inf.0b013e3181fefa1f
25. Yao fame, Zhao Feng, Wu Jianchun, et al. Rotavirus infection in one case of systemic analysis . *Journal of Pediatrics*, 1997, 35:356-357.

26. Santaefemiaa, F. S., Franciab, M. R., Talaverac, M. G., Torresb, J. T., & Planasb, M. S. (2008). Rotavirus: vieja enfermedad, nuevas vacunas. *Revista pediatría de atención primaria*, 10(37).

Tabla 1. Características demográficas de pacientes que recibieron la vacuna monovalente fuera de restricción durante la primera y la segunda dosis.

Variable	Primera dosis, n=1014		Segunda dosis, n=880	
	Fuera de restricción n=62	Dentro de lo recomendado n=952	Fuera de restricción n=81	Dentro de lo recomendado n=799
Mediana de edad a la administración (semanas)	16.3	9.3	27.3	35
Sexo Masculino	21(33.8%)	452 (47.4%)	36 (44.4%)	320(40%)
Hospitalizaciones*	0 (0%)	6 (0.63%)	0(0%)	4 (0.5%)
ETAV	6(9,6%)	85 (8.9%)	8(9.8%)	63(7.8%)
Número de consultas (promedio)	8	8.3	8.4	7.1
Episodios diarreicos (mediana)	3	2	3	4

Tabla 2. Eventos temporalmente asociados a vacunación con RV1 en niños vacunados fuera de restricción vs los que se vacunaron en tiempo.

Variable	Primera dosis					Segunda dosis				
	FR	%	DR	%	p	FR	%	DR	%	p
Dolor abdominal	1	16.6	15	17.6	>0.05	1	12.5	11	17.4	<0.05
Vómito	2	33.3	24	28.2	>0.05	2	25	19	30.1	>0.05
Fiebre	1	16.6	18	21.1	>0.05	2	25	15	23.8	>0.05
Purpura	1	16.6	5	5.8	<0.05	1	12.5	4	6.3	<0.05
Polipnea	1	16.6	8	9.4	<0.05	1	12.5	6	9.5	>0.05
Diarrea	1	16.6	11	12.9	>0.05	1	12.5	8	12.6	>0.05
Evacuaciones sanguinolentas	1	16.6	2	2.35	<0.05	1	12.5	2	3.1	<0.05
Irritabilidad	1	16.6	14	16.4	>0.05	2	25	11	17.4	<0.05
Rinorrea	1	16.6	5	5.8	<0.05	1	12.5	4	6.3	<0.05
Deshidratación	1	16.6	11	12.9	>0.05	1	12.5	9	14.2	>0.05

FR= Fuera de restricción. DR= Dentro de restricción

Tabla 3. Riesgo relativo de presentar ETAV al vacunar niños fuera de restricción durante la primera dosis

Primera dosis					
Variable	FR=6	DR=85	RR	IC95%	P
Dolor abdominal	1	15	0.93	0.1-8.5	0.9
Vómito	2	24	1.2	0.2-7.4	0.7
Fiebre	1	18	0.7	0.08-6.7	0.7
Purpura	1	5	3.2	0.3-32	0.3
Polipnea	1	8	1.9	0.1-18.5	0.7
Diarrea	1	11	1.3	0.14-12.6	0.7
Evacuaciones sanguinolentas	1	2	8.3	0.6-107	0.1
Irritabilidad	1	14	1.01	0.1-9.3	0.9
Rinorrea	1	5	3.2	0.3-32	0.3
Deshidratación	1	11	1.3	0.14-12.6	0.7

FR= Fuera de restricción. DR= Dentro de restricción

Tabla 4. Riesgo relativo de presentar ETAV al vacunar niños fuera de restricción durante la segunda dosis

Variable	Segunda dosis				
	FR=8	CR=63	RR	IC 95%	p
Dolor abdominal	1	11	0.6	0.07-6.0	0.7
Vómito	2	19	0.7	0.14-4.1	0.7
Fiebre	2	15	1	0.19-5.8	0.07
Purpura	1	4	2.1	0.2-21	0.5
Polipnea	1	6	1.3	0.14-12.9	0.7
Diarrea	1	8	0.9	0.1-9.0	0.9
Evacuaciones sanguinolentas	1	2	4.3	0.3-54	0.2
Irritabilidad	2	11	1.5	0.2-8.8	0.6
Rinorrea	1	4	2.1	0.2-21	0.5
Deshidratación	1	9	0.85	0.09-7.8	0.8

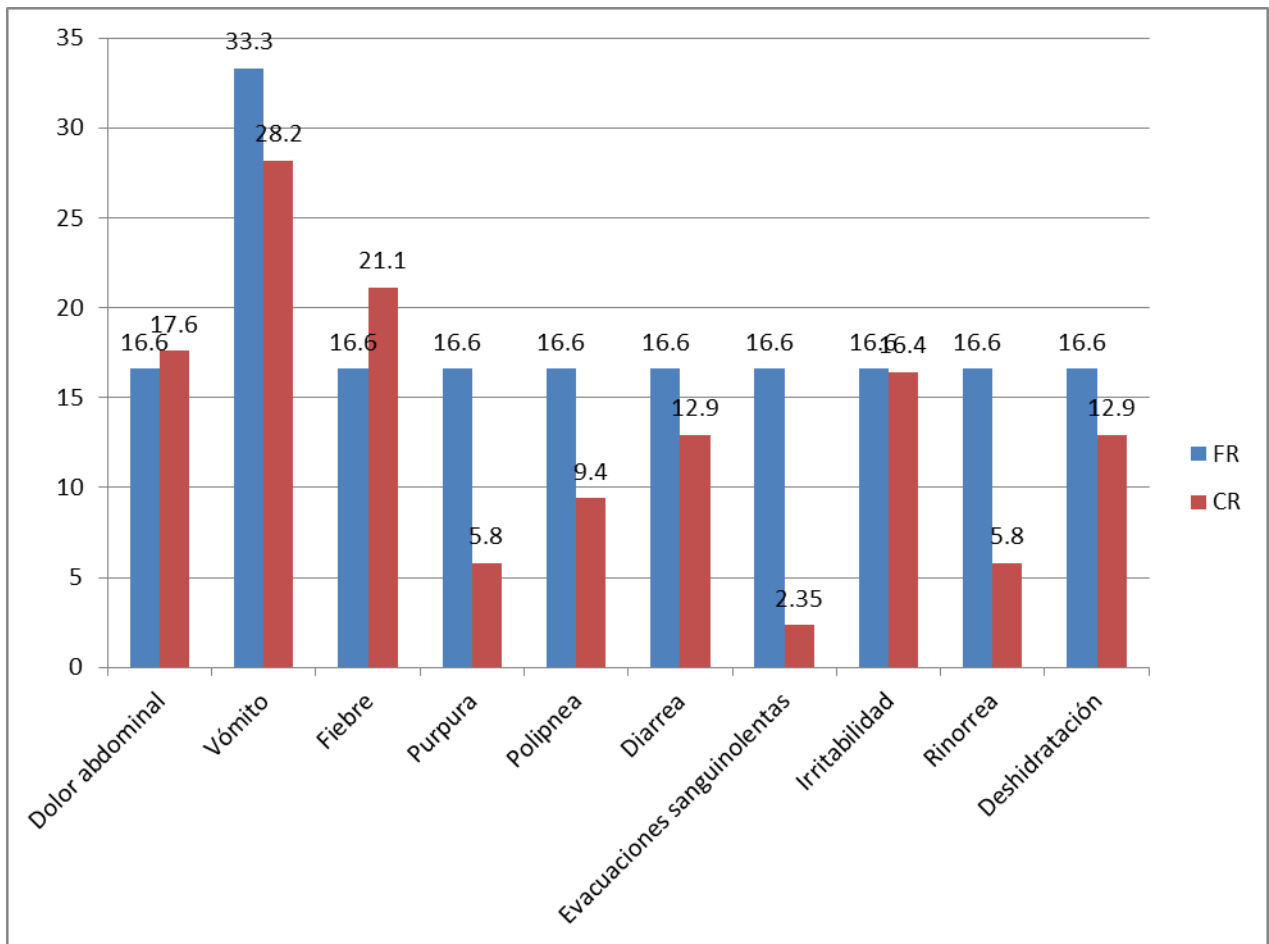
FR= Fuera de restricción. DR= Dentro de restricción

Tabla 5. Riesgo de ETAV general con ambas dosis,

Variable			RR (IC95%)	p=
	FR	DR		
ETAV	14	148	1.17(0.66-2.09)	0.5
NO ETAV	129	1603		
Total	143	1751		

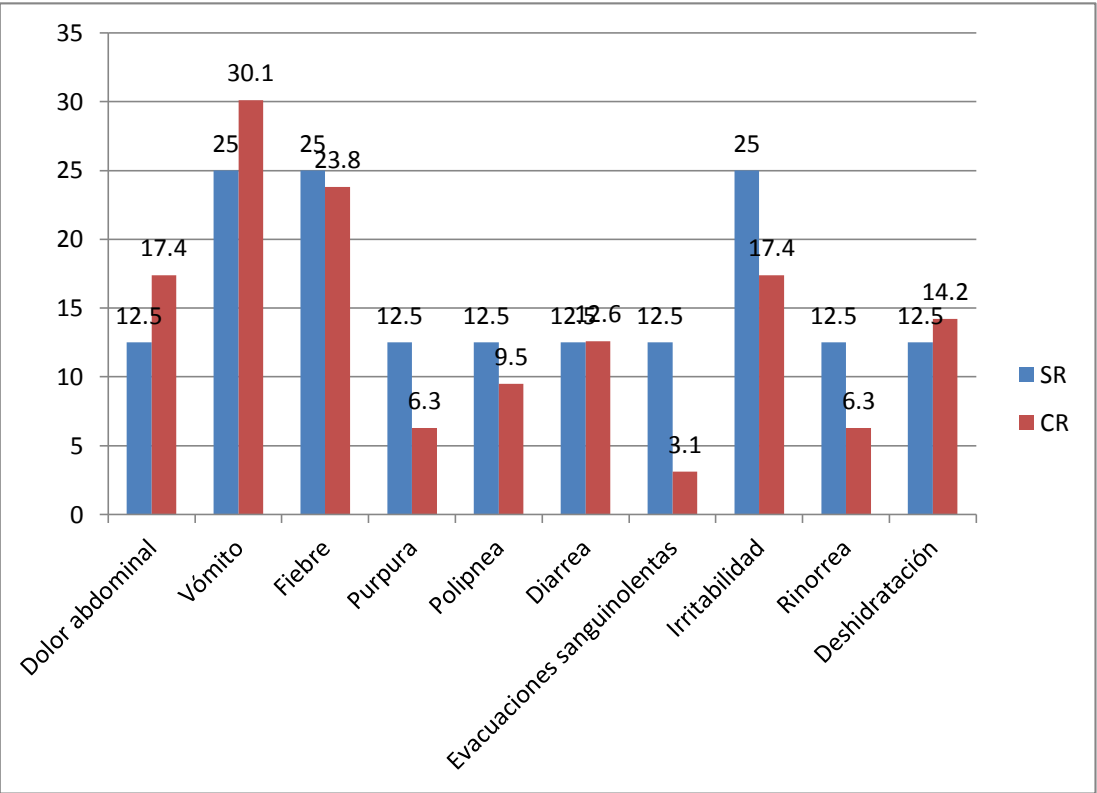
FR= Fuera de restricción. DR= Dentro de restricción

Gráfica 1. Porcentaje de ETAV de acuerdo al grupo estudiado, durante la primera dosis



FR= Fuera de restricción, CR= Con restricción

Gráfica 2. Porcentaje de ETAV de acuerdo al grupo estudiado, durante la segunda dosis



FR= Fuera de restricción, CR= Con restricción