

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ



VICERRECTORIA DE INVESTIGACION Y POST GRADO

PROGRAMA DE MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA

ÉNFASIS EN ADMINISTRACIÓN Y PLANIFICACIÓN EN SERVICIOS DE SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

**COSTO-BENEFICIO DE DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL ROTAVIRUS
HUMANO EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO CON GASTROENTERITIS AGUDA
SEVERA POR ROTAVIRUS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO. JUNIO A
DICIEMBRE DE 2008.**

POR

JAVIER ALONSO NIETO GUEVARA

CÉD: 8-400-245

PANAMÁ, ABRIL DE 2010

1804

Albispini del autor

14 OCT 1971

21

INDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

Página de Aprobación	I
Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Resumen	1 - 2
Introducción	3 - 4
Planteamiento del Problema	5 - 6
Justificación y Uso de Resultados	7
Objetivos de la Investigación	8
Metodología	9 - 12
Marco Teórico	13-20
Aspectos Éticos	23
Análisis de Resultados	25-26
Discusión	33-34
Conclusiones	35
Recomendaciones	36
Bibliografía	37-44
Anexos	45

ÍNDICE DE CUADROS, TABLAS Y GRÁFICOS

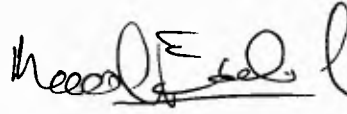
Tabla 1. Características Generales de los Pacientes con prueba de Elisa Positiva por Rotavirus. Hospital del Niño. Panamá 2008.	27
Tabla 2. Promedio de edad y tasa de prevalencia en sujetos hospitalizados con episodios de gastroenteritis aguda y prueba de rotavirus positiva por ELISA. Hospital del Niño. Panamá 2008.	28
Tabla 3. Comparación de episodios por ELISA en sujetos hospitalizados con gastroenteritis aguda severa vs estatus vacunal. Hospital del Niño. Panamá 2008.	29
Tabla 4. Promedio de estancia en días ($X \pm DE$) con base a prueba de ELISA en sujetos hospitalizados con episodios de gastroenteritis aguda vs status vacunal. Hospital del Niño. Panamá 2008.	30
Tabla 5. Modelo estimado para cálculo de costos en sujetos hospitalizados con prueba de ELISA positiva por rotavirus. Hospital del Niño. Panamá 2008.	31
Tabla 6. Ahorro estimado con base en la instauración de un programa de Vacuna contra el Rotavirus. Hospital del Niño. Panamá 2008.	32

PÁGINA DE APROBACIÓN

PÁGINA DE APROBACIÓN

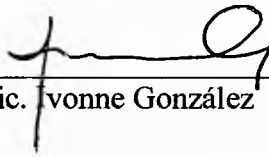
APROBADO POR:

Director de Tesis:



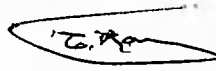
Dr. Manuel Escala

Miembro del Jurado:



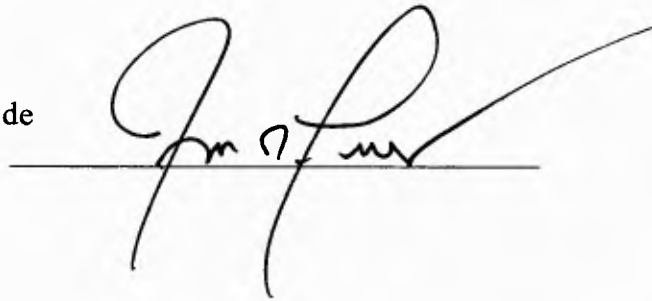
Lic. Ivonne González

Miembro del Jurado:



Dr. Cirilo Lawson

Dr. Felix Mosquera
Representante de Vice Rectoría de
Investigación y Post Grado



FECHA: 16-4-2010.

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A mi esposa Leyvis y a mis hijos Alejandro Javier, Alexandra Marie y José Enrique quienes han sido la esencia de mi vida y han sido el estímulo para que culmine esta etapa profesional de mi carrera.

III

AGRADECIMIENTOS

A todos los niños que participaron de esta investigación ya que sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

Al personal de Archivos Clínicos del Hospital del Niño por su ayuda desinteresada.

Al Personal de INDICASAT en especial a las Doctoras Olga Tinajero y Digna Wong quienes de forma desprendida me suministraron los expedientes clínicos.

A los Doctores Manuel Escala, Cirilo Lawson y a la Licenciada Ivonne González quienes de forma incondicional me dieron apoyo técnico para culminar de forma satisfactoria mi tesis.

A Yaribeth y a Vasthy, mis asesoras incondicionales y desinteresadas en esta escuela de la vida. Sin su estímulo, esta fase profesional no hubiese llegado a feliz término.

RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVOS

Estimación del costo-beneficio de la de vacunación contra el rotavirus humano en menores de un año con gastroenteritis severa atendidos en el Hospital del Niño de Panamá durante el periodo de junio a diciembre de 2008

MÉTODOS

Estudio de prevalencia desarrollado entre junio a diciembre de 2008 en niños menores de 1 año con prueba de ELISA positiva por rotavirus humano. Se estructuró un modelo epidemiológico con datos obtenidos de dicho estudio, costos estimados y evidencia científica publicada. Se estableció el costo-beneficio de la vacunación con base a la fórmula BENEFICIO A-COSTO A para evaluar la reducción de casos de enfermedad diarreica aguda por rotavirus en relación al costo de la vacunación.

RESULTADOS:

Hubo 358 episodios de gastroenteritis en el periodo de estudio evaluado, de los cuales 23 fueron positivos por rotavirus. Se estimó una efectividad vacunal de un 73% al comparar una cohorte histórica (2005) con la evaluada y un ahorro de 10,296.72 dólares en hospitalizaciones. Se pudo establecer el costo/beneficio de la vacunación al demostrarse un ahorro de 613,889.90 dólares, con base a hospitalizaciones prevenidas.

CONCLUSIONES

Se pudo cuantificar el costo-beneficio de la estrategia de vacunación contra el rotavirus humano en el Hospital del Niño de Panamá.

PALABRAS CLAVE: ROTAVIRUS, COSTO/BENEFICIO, HOSPITAL DEL NIÑO, PANAMÁ

SUMMARY

OBJECTIVES

Estimation of the cost-benefit of vaccination against Human Rotavirus in infants less than one year old with severe acute gastroenteritis hospitalized at Hospital del Niño, Panama.

METHODS

A prevalence study was made between June to December, 2008 with infants less than 1 year old with rotavirus disease ELISA positive. An epidemiological model was structured with previous data obtained from published studies. The cost-benefit of the vaccination was determined following the formula $BENEFIT A - COST A$, to evaluate the reduction of cases of gastroenteritis disease caused by rotavirus in relation to the cost of the vaccine. .

RESULTS

A total of 358 episodes of acute gastroenteritis were evaluated at the period study, of which 23 were positive for rotavirus. A 73% of vaccine effectiveness was found when we compare a historical cohort (2005) with the present study with cost savings of 10,296.72 dollars in hospitalization. The cost/benefit of the vaccination was established with cost savings of 613,889.90 dollars, in base to prevented hospitalizations.

CONCLUSIONS

We showed the cost-benefit of vaccination program in hospitalized infants less than 1 year old with acute gastroenteritis caused by rotavirus disease at Hospital del Niño in Panama.

KEY WORD:

ROTAVIRUS, COST-BENEFIT, HOSPITAL DEL NIÑO, PANAMA

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Rotavirus causa cada año a nivel mundial aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que requieren cuidado en casa, 25 millones de visitas clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y entre 352,000 a 592,000 muertes con una media de 440,000 en niños menores de 5 años de edad (Parashar 2003). Es la segunda causa de muerte a nivel mundial, solo superada por las infecciones respiratorias (WHO 2005). Se estima que para la edad de 5 años, cada niño ha tenido al menos un episodio de gastroenteritis por rota virus. 1 de cada 5 niños, visitará una clínica, 1 de cada 65 será hospitalizado y aproximadamente 1 de cada 293 morirá (Parashar 2003). Estimaciones realizadas sugieren un 82% de estas muertes provendrá de países pobres. La incidencia de la enfermedad por rotavirus es similar en niños tanto de países desarrollados como en vía de desarrollo, dado que es un patógeno a menudo transmitido de persona a persona y de difícil control a través de mejoras en la higiene. A su vez, los niños en países en vías de desarrollo, mueren de forma más frecuente, por aspectos relacionados a acceso limitado a hidratación y elevada prevalencia de desnutrición (Parashar 2003).

El pico de la incidencia de la diarrea por rotavirus ocurre entre los 6 y 24 meses de edad, sin embargo en países en vías de desarrollo, la infección puede desencadenarse en lactantes menores de 6 meses (Linhares 2003) Los serotipos G del 1 al 4, son responsables del mayor número de casos de esta enfermedad, no obstante, el serotipo 5 está jugando un papel epidemiológico importante en regiones como Brazil (Linhares 2003). La proporción de niños con gastroenteritis por Rotavirus tratada en hospitales

oscila entre un 11.4 a 60% en países como Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Ecuador, México, Honduras, Panamá y Venezuela y más de la mitad de estas hospitalizaciones son causadas por el serotipo G1 (GSK biologicals 2004) Se ha estimado que en Panamá un 15% de los lactantes de 6 meses han desarrollado al menos un episodio de enfermedad por Rotavirus y hasta un 85% al cumplir el año de edad.

Estimaciones locales a través de publicaciones recientes han demostrado que Rotavirus circula en Panamá entre los meses de Enero a Abril entre un 4 a 67% (GSK 2004) El promedio de hospitalización es de al menos 48 horas, los padres de familia al cuidado de sus hijos pierden alrededor de 10 horas de pago laboral (GSK 2004).

Una vacuna de uso previo y aprobada en el mercado norteamericano conocida como RotaShield® en 1998, produjo una complicación gastrointestinal conocida como intususcepción lo que ameritó el retiro del mercado. Un alto inoculo viral y la predisposición idiosincrática del sujeto de desarrollar intususcepción luego de la exposición a ciertas cepas, han sido algunas de las hipótesis tomadas en consideración como el origen de la complicación (Nakagomi 2004) La ocurrencia de intususcepción intestinal es variable y puede oscilar entre 18 a 89 casos por 100,000 niños menores de 1 año de edad (Saez-Llorens 2004).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un estudio de investigación multicentrico (rota-023) evaluó la eficacia de la vacuna de virus vivo atenuado contra el Rotavirus Humano, en una muestra de más de 63,225 sujetos entre los 2 meses y 4 meses de edad provenientes de once países latinoamericanos y Finlandia (Ruiz-Palacios, 2006), la vacuna demostró una eficacia estimada sobre la gastroenteritis severa de aproximadamente un 85%, mientras que la gastroenteritis por cualquier causa se redujo en un 43% (Ruíz-Palacios, 2006) Los estudios costo-beneficio estratificados a Panamá demostraron que la introducción de la vacuna podría prevenir 1248 hospitalizaciones, 12500 consultas médicas, prevención de 27 muertes por año secundarias a gastroenteritis, una eficacia del 100% en gastroenteritis severa, 58% en cualquier gastroenteritis.

Posterior al desarrollo de esta investigación que involucró 4,025 lactantes panameños, el gobierno nacional, decidió la introducción de la vacuna dentro del programa ampliado de inmunizaciones del país para vacunar la cohorte de 70,000 niños que nacen de forma anual, programa iniciado el 14 de marzo de 2006.

Se hace necesaria la evaluación del impacto de esta vacuna sobre la población de niños menores de un año de edad en términos de efectividad y costos evitados en hospitalización en el Hospital del Niño.

HIPOTESIS ALTERNA

La vacunación contra el Rotavirus Humano diagnosticado en heces por ELISA en niños menores de 1 año de edad con gastroenteritis aguda severa disminuye la tasa y costos evitados de hospitalizaciones cuando se comparan los mismos, con niños de igual edad no vacunados.

HIPÓTESIS NULA

La vacunación contra el Rotavirus Humano diagnosticado en heces por ELISA en niños menores de 1 año de edad con gastroenteritis aguda severa NO disminuye la tasa y costos evitados de hospitalizaciones cuando se comparan los mismos, con niños de igual edad no vacunados.

JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

Panamá introdujo la Vacuna de virus vivo atenuado contra el Rotavirus Humano (VRH) en marzo del 2006, transcurrido ese tiempo, hace necesario que se evalúe el impacto de su utilización sistemática sobre la tasa de hospitalización por episodios de gastroenteritis severa (efectividad) y su costo-beneficio, basado en el proceso de vacunación tendiente a fortalecer el objetivo de la salud pública de reducir la morbi-mortalidad de la gastroenteritis aguda severa por rotavirus.

Los resultados servirán para conocer el impacto en términos de efectividad (reducción de la tasa de hospitalización por gastroenteritis por rotavirus) y costo/beneficio en términos de inversión en el programa de vacunación y ahorro en prevención en términos de hospitalización de niños con gastroenteritis aguda severa por rotavirus.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL:

-Determinar el costo-beneficio de de la vacunación contra el rotavirus humano en niños menores de un año con gastroenteritis severa por rotavirus atendidos en el hospital del niño durante el periodo de Junio a diciembre de 2008.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

-Cuantificar la efectividad de la vacunación contra el rota virus humano, en niños menores de un año de edad en término de número y tasa de episodios de gastroenteritis aguda severa que requirieron hospitalización mediante la comparación de vacunados y no vacunados.

- Conocer el promedio de edad y la tasa de prevalencia en que son hospitalizados los lactantes menores de un año con gastroenteritis aguda severa con prueba de rotavirus positiva por ELISA en vacunados y no vacunados.

-Estimar el promedio de estancia hospitalaria en el grupo vacunado y no vacunado con prueba en heces por ELISA positiva por rotavirus VS aquellos con prueba de ELISA negativa.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO GENERAL

Se plantea realizar un estudio de prevalencia en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2008 al 31 de diciembre de 2008. Un grupo estará conformado por sujetos **VACUNADOS/NO VACUNADOS** con gastroenteritis severa con diagnóstico positivo por **ROTAVIRUS** por prueba de heces positiva por ELISA, mientras que otro grupo estará conformado por sujetos **VACUNADOS/NO VACUNADOS** con gastroenteritis severa con diagnóstico negativo por **ROTAVIRUS** por prueba de heces negativa por ELISA. Serán captados todos los sujetos menores de 12 meses con diagnóstico de gastroenteritis aguda severa hospitalizados en la sala de corta estancia de gastroenteritis (CEG) del Hospital del Niño. La captación se realizará de la base de datos de admisiones obtenida a través del Servicio de Epidemiología del Hospital del Niño, a través del llenado de una encuesta que tomará en consideración, el número de registro del sujeto, la procedencia, edad, tiempo de hospitalización, complicaciones, uso o no de antimicrobianos.

Se definirá Gastroenteritis Aguda Severa como el episodio de diarrea (pasaje de 3 o más deposiciones líquidas en un periodo de 24 horas) con o sin vómitos que requiera hospitalización equivalente al plan C (tratamiento rápido de la deshidratación con shock hipovolemico) de la Organización Mundial de la Salud en una infraestructura médica como un hospital.

Se considerará sujeto **VACUNADO**, aquel sujeto menor de 12 meses que recibió al menos 1 dosis de vacuna de virus vivo contra rotavirus.

Serán excluidos los sujetos menores de 2 meses y mayores de 12 meses, aquellos con evacuaciones diarreicas muco-sanguinolentas o sanguinolentas y/o cultivo de heces positivo, inmunodeficiencia o patología crónica gastrointestinal, aquellos sujetos que desarrollaron gastroenteritis aguda severa 72 horas posteriores a su admisión a la sala de corta estancia de gastroenteritis y desnutrición severa.

Para el establecimiento del costo-beneficio se utilizará la siguiente fórmula **Beneficio A-Costo A**, donde el proceso involucra, ya sea explícita o implícitamente, un peso total de los gastos previstos en contra del total de los beneficios previstos de una o más acciones con el fin de seleccionar la mejor opción o la más rentable (wikipedia 2010). En este caso particular se definió el beneficio A como el número de hospitalizaciones de gastroenteritis severa prevenidas luego de introducido el inmunógeno y los costos, aquellos incurridos por el Programa Ampliado de Inmunizaciones para la instauración del programa, incluyendo la capacitación del recurso humano y la compra de vacunas. El modelo evaluado incluyó: a) el impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus humano en la prevención de hospitalizaciones por gastroenteritis severa, b) el impacto de la gastroenteritis severa en la salud humana y c) los valores asociados con estos cambios en términos monetarios (www.siabolivia.com/documentos/benco.pdf).

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Entre el 6 y el 10% de los pacientes con gastroenteritis que consultan al cuarto de urgencias del Hospital del Niño, requerirán hospitalización (datos obtenidos años 2005 y 2007) por lo que estimamos que habrá entre 200 a 350 sujetos menores de 1 año que cumplirán los criterios de ingreso de esta investigación. Dado este número, se considerará trabajar con el universo en el periodo de estudio previamente citado.

REALIZACIÓN DE PRUEBA DE ELISA

La prueba inmunoenzimática conocida por su sigla en inglés ELISA (Enzyme - linked immunosorbent assay) requiere que los antígenos o anticuerpos puedan ser unidos a una superficie sólida, esferas de poliestireno, microplacas, etc., y conserven su actividad inmunológica, y que uno de ellos esté unido a una enzima, de tal manera que conserven su actividad inmunológica y la enzimática. Las enzimas más utilizadas son la fosfatasa alcalina y proxi-dasa de rábano picante. Para pesquisar antígenos rotavirales en heces, se utilizan dos variedades de anticuerpos, uno unido a una superficie y el otro unido a una enzima, ambos altamente específicos; si hay antígenos rotavirales en las heces, éste se unirá al anticuerpo pegado a la fase sólida (esferas de poliesterino) y posteriormente al segundo anticuerpo marcado con la enzima; al agregar el sustrato de la enzima, se producirá una reacción con cambio de color, en este caso virará al rojo naranja oscuro. Como ejemplo de esta tecnología podemos citar los "kit" de diagnóstico Rotazyme Abbott y Enzignost Hoechst.

1. Recolección

Las muestras de heces se deben recolectar en recipientes estériles con tapa de rosca (v.g., frasco para muestra de orina). De no ser posible el uso de recipientes, se debe colocar los pañales sucios en una bolsa con cierre y sellarla.

2. Etiquetado

Se usarán las etiquetas estándar para rotular cada muestra de heces.

De ser necesario hacer anotaciones manuales adicionales en las etiquetas, éstas se deben hacer con tinta indeleble.

La etiqueta debe contener toda la información anotada en el Formato de Registro de muestras de heces del laboratorio.

3. Ordenamiento y almacenamiento

Las muestras de heces se deben guardar a una temperatura entre -20°C y -70°C hasta la prueba. La temperatura de almacenamiento se debe verificar y documentar regularmente. Cuando sea posible, se debe contar con una instalación de almacenamiento de respaldo para las muestras de heces.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

El género Rotavirus pertenece a la familia de los Reoviridae (Bellamy 1990). Mediante la microscopía electrónica se ve que los virus tienen un tamaño de 70 nm y parecen ruedas (rota deriva de la palabra latina correspondiente a rueda), con espículas radiadas cortas que salen desde un cubo central. El genoma viral consiste en 11 segmentos separados de RNA de doble cadena que tiene un peso molecular que oscila entre 2×10^5 y 2.2×10^6 Da. La coinfección de las células in Vitro por dos cepas de rotavirus diferentes puede producir progenies de viriones que contienen segmentos de RNA de cada una de las cepas paternas (reapareadas). En su mayor parte cada segmento del gen codifica para una proteína viral. Los Rotavirus no tiene envoltura y consisten en una cápsula externa y un núcleo (core). Dos proteínas, la proteína viral vp4 y la vp7 componen la cápside externa del Rotavirus. La vp4 es una proteína de 88-kD que es la hemaglutinina del virus y probablemente sea la proteína de fijación. La vp4 se proyecta como una espícula desde la superficie viral y compone aproximadamente el 2,5% de la masa viral. El clivaje de la vp4 por la tripsina en dos proteínas más pequeñas se asocia con el ingreso del virus a las células. La vp7 es una glucoproteína de 37 kD que compone la parte exterior lisa de la cápside y representa aproximadamente el 30% de la masa viral. Cuatro proteínas (vp1, vp2, vp3, vp6) componen el core del virus. Con la vp6 que cuenta para el 50% de la masa viral y para el 80% del core viral. Durante la infección por Rotavirus se producen también 6 proteínas no estructurales. (NS53, NS34, NS35, NS28, NS26, NS12).

Existen 3 grupos de Rotavirus (A, B, C) que producen enfermedad en los seres humanos. Estos grupos son distinguidos por las diferencias antigénicas en el core del virus y las diferencias de las migraciones de los segmentos de genes de RNA (Si bien tanto el grupo B como el C de los Rotavirus pueden producir la enfermedad tanto en niños pequeños como en los adultos (Hung 1984, Fang 1989, Forbes 2004, Gelbart 2006) casi todos los brotes de Rotavirus en los países desarrollados y en desarrollo son producidos por los Rotavirus del grupo A, el serotipo G9 ha emergido en la región latinoamericana y ha sido asociado a enfermedad grave (Linhares 2006, Arista 2003).

En los animales inoculados con el Rotavirus reasortado, tanto la vp4 como la vp7 evocan de forma independiente anticuerpos que neutralizan la infectividad del virus in vitro (Hoshino 1987). Por lo tanto, de forma análoga a la hemaglutinina y a la neuroaminidasa del virus influenza, la categorización de los serotipos de Rotavirus incluye una descripción de vp4 (proteína P sensible a las proteasas y de vp7 (glucoproteína de tipo G). Se han aislado 9 serotipos G de los seres humanos. Los tipos G1 al 4 son los que se aíslan más a menudo, mientras que los serotipos 5, 6, 8, 9,10 y 12 son menos frecuentes (Browning 1991, Urasawa 1993)

La distinción de Rotavirus de tipo P se basa en las diferencias de la secuencia de los genes o en el reconocimiento de las cepas mediante las preparaciones de anticuerpos policlonales o monoclonales (Gentsch 1992, Gorziglia 1990). Existen por lo menos 6 rotavirus humanos de tipo P diferentes. El tipo P1a, el más común, por lo general está asociado con el G de tipo 2.

Los Rotavirus se replican en las células vellosas maduras epiteliales que se alinean en el intestino delgado (Bishop 1973, Davidson 1975). La proteína vp4 de la cápside exterior de los Rotavirus (clivada en presencia de tripsina) se fija a los glucolípidos de la superficie de las células del huésped (Willoughby 1990) e ingresa al citoplasma por penetración directa de la membrana (Susuki 1986, Kaljot 1988) El mecanismo por el cual Rotavirus produce diarrea no se comprende por completo, pero en parte es mediado por la pérdida del extremo celular con vellosidades absorbentes de las células epiteliales en relación con las células crípticas secretoras. Además, existe pérdida de la permeabilidad intestinal a las macromoléculas (incluida la lactosa) asociada con niveles disminuidos de disacaridasas intestinales (Beau et al.2007). La deficiencia de lactasa inducida por los Rotavirus puede durar de 10 a 14 días.

Una de las proteínas no estructurales de los Rotavirus NSP4 (NS26) purificada desarrollaron diarrea, la que posiblemente estaba mediada por un exceso de la secreción de ácido clorhídrico por una vía de señales dependiente de calcio.

Rotavirus causa cada año a nivel mundial aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que requieren cuidado en casa, 25 millones de visitas clínicas, 2 millones de hospitalizaciones y entre 352,000 a 592,000 muertes con una media de 440,000 muertes en niños menores de 5 años de edad (Parashar 2003). Es la segunda causa de muerte después del periodo neonatal a nivel mundial, solo superada por las infecciones respiratorias (WHO 2005). Se estima que para la edad de 5 años, cada niño ha tenido al menos un episodio de gastroenteritis por rota virus. 1 de cada 5 niños, visitará una clínica, 1 de cada 65 será hospitalizado y aproximadamente 1

de cada 293 morirá (Parashar 2003). Se estima que aproximadamente un 82% de estas muertes provendrá de países pobres. La incidencia de la enfermedad por Rotavirus es similar en niños tanto de países desarrollados como en vía de desarrollo, dado que es un patógeno a menudo transmitido de persona a persona y de difícil control a través de mejoras en la higiene. A su vez, los niños en países en vías de desarrollo, mueren de forma más frecuente, por aspectos relacionados a acceso limitado a hidratación y elevada prevalencia de desnutrición (Parashar 2003).

El pico de la incidencia de la diarrea por rotavirus ocurre entre los 6 y 24 meses de edad, sin embargo en países en vías de desarrollo, la infección puede desencadenarse en lactantes menores de 6 meses (Linhares 2000). Los serotipos G del 1 al 4, son responsables de la mayoría de la enfermedad, no obstante, el serotipo 5 está jugando un papel epidemiológico importante en regiones como Brasil (Linhares 2000). La proporción de niños con gastroenteritis por Rotavirus tratada en hospitales oscila entre un 11.4 a 60% en países como Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Ecuador, México, Honduras, Panamá y Venezuela y más de la mitad de estas hospitalizaciones son causadas por el serotipo G1 (GSK Biologicals 2004). Se ha estimado que en Panamá un 15% de los lactantes de 6 meses han desarrollado al menos un episodio de enfermedad por Rotavirus y hasta un 85% al año de edad.

Estimaciones locales a través de publicaciones recientes han demostrado que rotavirus circula en Panamá entre los meses de Enero a Abril entre un 4 a 67%. El promedio de hospitalización es de al menos 48 horas y los padres de familia pierden aproximadamente 10 horas laborales por el cuidado de sus hijos (GSK 2004).

VACUNAS CONTRA EL ROTAVIRUS

La investigación para el desarrollo de una vacuna de Rotavirus segura y efectiva inició a mediados de 1970, cuando investigadores demostraron que la infección con cepas de Rotavirus animal protegía animales de laboratorio de la infección por Rotavirus humano (Wyatt 2003). Durante 2 décadas pasadas, dos tipos de vacuna por Rotavirus han sido evaluados, y una vacuna fue licenciada para su uso en Estados Unidos.

La primera candidata a la vacuna de Rotavirus se derivó de cepa monovalente de Rotavirus aislada de un huésped tanto bovino como Rhesus. Los estudios con una sola dosis, demostraron que la vacuna de virus vivo, oral fue segura y podía prevenir la gastroenteritis por Rotavirus en lactantes. (Vesikari 1983, Clark 1988). Sin embargo, la eficacia de estas vacunas varía en las publicaciones. Dado que estas vacunas desarrollaban una protección heterotípica, los investigadores postularon que una vacuna multivalente proveía inmunidad sero-específica contra todas las cepas comunes de Rotavirus humano podría ser más efectiva.

Las candidatas de vacunas multivalentes fueron desarrolladas en 1985 por re-apareamiento genético (Gouvea 1993). Este proceso produjo cepas de virus vacunal que habían sido modificados de cepa animal por re-apareamiento genético simple, así que cada cepa contenía 10 genes de cepa animal sobre un gen simple de una cepa de Rotavirus humana. Este gen codifica para una proteína vp7. En teoría, una cepa re-

apareada mantiene la atenuación de la cepa animal en el huésped humano y a su vez, mantiene anticuerpos neutralizantes específicos contra serotipo G (Kapikian 1996).

En 1998, RotaShield® (Wyeth- Lederle) una vacuna tetravalente contra el Rotavirus humano (Kapikian 1996) fue recomendada rutinariamente en lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad (AAP 1998) Sin embargo, tuvo que ser retirada del programa de inmunizaciones un año después de su introducción por la asociación con invaginación intestinal (MMWR 1999). Para ese momento, la vacuna no había sido introducida ni probada en ningún otro programa de vacunación de forma global. El riesgo de intususcepción fue más elevado (incremento de 20 veces) sobre 3 a 14 días después de recibir la primera dosis de vacuna de Rotavirus (Murphy 2002), con un pequeño incremento (aproximadamente 5%) 3-14 días después de la segunda dosis.

De forma global, el riesgo asociado con la primera dosis de vacuna se estimó en aproximadamente 1 caso por 10,000 vacunados (Peters 2002) Investigadores han re-evaluado la información sobre la vacuna y la invaginación y han sugerido que el riesgo de intususcepción fue dependiente de la edad y que el número absoluto de invaginación y posiblemente el riesgo relativo para intususcepción asociado con la primera dosis de la vacuna, se incremento con la edad de la vacunación (Rothman 2006, Simonsen 2005). Sin embargo, la **Organización Mundial de la Salud** después de revisar la información, concluyó que el riesgo para invaginación por la vacuna fue elevado en lactantes vacunados después de los 60 días y que evidencia insuficiente estuvo disponible para concluir que el uso de la vacuna en menores de 60 días fue asociado a

bajo riesgo (WHO 2006) y que el riesgo dependiente de la edad debería ser considerado a la hora de evaluar vacunas contra el rota virus.

Dos nuevas vacunas contra el Rotavirus han sido desarrolladas. Una de estas, Rotateq®, ha sido autorizada para su uso en EE.UU en febrero de 2006. Esta vacuna está compuesta de 5 cepas reaspareadas bovino/humano basada en una cepa bovina en la que se han incorporado genes que codifican para la vp7 de los serotipos humanos G1, G2, G3, G4, así como el gen vp4 humano con p[8] específico. La inclusión de vp4 y vp7 fue que la vacuna puede inducir anticuerpos contra las proteínas neutralizantes de los serotipos humanos más comunes. Rotateq® es administrada de forma oral y ha sido bien tolerada en los estudios clínicos y provee buena protección contra la enfermedad por Rotavirus. Rotateq® ha sido parte de de un estudio multicéntrico en 11 países en donde se excluyó cualquier asociación potencial con eventos adversos serios como la intususcepción (Vesikari 2006).

La segunda vacuna Rotarix® es una vacuna oral monovalente de virus vivo atenuado que contiene una cepa G1P [8] que representa la mayoría de los antígenos vp4 y vp7 de los Rotavirus humanos. Más de 70,000 niños fueron enrolados en estudios clínicos conducidos en Europa, Estados Unidos y Latino-América y Asía, para evaluar la eficacia y seguridad de esta vacuna. Estos estudios demostraron que Rotarix® es segura y efectiva y bien tolerada. Un estudio de seguridad a gran escala en América Central y Sur América, excluye cualquier asociación potencial entre Rotarix® e invaginación (Ruíz-Palacios 2006). Rotarix® se ha autorizado en México y algunos

países de América Central y Sudamérica y está disponible en la Comunidad Europea. No ha sido autorizado su uso en EE.UU.

Estudios de costo-beneficio han sido realizados en diferentes países. Constela et al 2006, demostró que una eventual introducción de la vacuna contra el Rotavirus Humano en Chile podría prevenir 10 muertes asociadas a gastroenteritis por Rotavirus, 6245 hospitalizaciones y 41, 962 visitas de consulta externa durante los primeros cinco años de vida por cohorte vacunada. Por cada mil nacidos vivos, el sistema de salud gasta 15,077 dolares en el tratamiento de la gastroenteritis. Desde la perspectiva del sistema de salud, la vacuna podría proveer un ratio de costo/efectividad de 11,261 dólares por años de vida ajustados por discapacidad, cuando el costo de la vacuna es de 24 dólares, lo cual lo hace una opción costo/efectiva.

Rheingans et al. 2007, presentó un estudio de investigación del costo/beneficio de la vacuna de rotavirus en el contexto latinoamericano en el que se demostró que la vacunación podía prevenir más del 65% de las visitas médicas, muerte y costos de tratamiento asociado a gastroenteritis por rotavirus en ocho países y que el ratio de costo/beneficio dependería del costo de la vacuna, mortalidad y eficacia de la vacuna, siendo la vacunación una alternativa viable para la mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe.

CUADRO DE VARIABLES

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES PRIMARIAS

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Condición de vacunación.	Virus o principio orgánico que convenientemente preparado se inocula a una persona o a un animal para preservarlos de una enfermedad determinada.	Sujeto que recibió al menos una dosis de la vacuna del rotavirus. Sujeto NO VACUNADO, es aquel que no recibió la vacuna contra el rotavirus humano.
Prueba de Rotavirus positiva	Prueba de laboratorio realizada que identifica el virus de rotavirus.	Prueba de ELISA en heces positiva por Rotavirus.
Uso de antibióticos	Se dice de la sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida	Sujeto que recibe o no un antimicrobiano por gastroenteritis aguda
Días de hospitalización	Efecto de hospitalizar en un periodo de tiempo determinado	Días que un sujeto del estudio se interna dentro de una instalación de salud pública para recibir atención
Costos de Hospitalización	Pago por un sujeto internado en un establecimiento destinado al diagnóstico y tratamiento de enfermos	Es la multiplicación del promedio de días de hospitalización por el costo día/cama en el Hospital del Niño por el número de sujetos hospitalizados con episodios de gastroenteritis aguda con ELISA positivo por rotavirus
Efectividad Vacunal	Evaluación del impacto de una vacuna en términos de casos de enfermedad una vez introducida dentro de un Programa Ampliado de Vacunas	Es la reducción de episodios de sujetos hospitalizados por gastroenteritis en el Hospital del Niño al comparar dos cohortes anuales
Tasa (prevalencia) de Hospitalización	Número de sujetos hospitalizados por determinada patología entre el número de hospitalizados en determinado grupo de edad X 100	Sujetos con prueba de ELISA positiva por rotavirus VACUNADOS y NO VACUNADOS entre el número de sujetos menores de 12 meses hospitalizados con episodios de gastroenteritis aguda X 100

VARIABLES SECUNDARIAS

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
	Palabra que designa o identifica seres animados o inanimados.	Forma de identificar un sujeto dentro del expediente clínico
Registro	Cédula o albalá en que consta haberse registrado algo.	Forma de identificación del sujeto dentro de la instalación de salud pública donde se efectuará la investigación.
Sexo	Carácter o cualidad biológica que distingue al hombre de la mujer, expresado por el análisis de las características gonadales, morfológicas (internas y externas), cromosómicas y hormonales del individuo.	Masculino o femenino según sea consignado en el expediente.
Corregimiento	Territorio de su jurisdicción.	Zona del país de donde proviene el sujeto.
Provincia	Cada una de las grandes divisiones de un territorio o Estado, sujeta por lo común a una autoridad administrativa.	División del país de donde proviene el sujeto de estudio.
Fecha de admisión	Periodo de tiempo por donde se entra a alguna parte	Periodo de tiempo considerado de ingreso del sujeto a una instalación de salud pública medido en día, mes y año

ASPECTOS ÉTICOS

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS

Dado que este estudio no involucra procedimientos de intervención relacionados directamente con la recuperación del sujeto, se asegurará la confidencialidad de los datos a través del llenado de un formato de confidencialidad (VER ANEXO), en donde se deja claro que los datos recolectados solo se usarán para los fines concernientes a la investigación.

PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico será realizado al comparar el número de episodios y la tasa de hospitalización de gastroenteritis aguda severa por rotavirus confirmada a través de una prueba de ELISA en el periodo de estudio versus el grupo de sujetos NO VACUNADOS con gastroenteritis aguda severa y prueba por rotavirus positiva, contrastado con aquellos vacunados/no vacunados con ELISA en heces negativa. Los resultados serán expresados en OR y la magnitud del impacto (número de episodios y tasa de hospitalización) en el grupo vacunado y no vacunado, será calculada a través de la reducción de desigualdad relativa (1-OR), intervalo de confianza del 95% y una $p \leq 0.05$, será considerada significativa. El análisis de variables categóricas será realizado a través de la prueba de ji-cuadrado. Los resultados serán expresados en tasa, números absolutos, frecuencia relativa y porcentajes.

PROGRAMAS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para facilitar el análisis de los datos se utilizará el programa estadístico *SPSS 16.0* (Octubre de 2007) al igual que la función *STATCALC* de *EpiInfo V3.2.2* (CDC-ATLANTA).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

RESULTADOS

Hubo 385 episodios de gastroenteritis severa en el grupo de edad de 2 a 12 meses en el periodo de estudio citado y 26 muestras por ELISA positivas por rotavirus, mientras que se reclutaron en nuestro estudio, 358 episodios y 23 pruebas por ELISA positivas para rotavirus con un porcentaje de pérdida de sujetos y pruebas de ELISA positiva de 7% y 12% respectivamente. Dado que el modelo metodológico propuesto respondía más a preguntas de índole epidemiológica y no fármaco-económicas, se decidió establecer un modelo matemático de costos con base en los resultados obtenidos de la investigación, la evidencia publicada con base al tema citado y el cálculo obtenido.

De los sujetos con enfermedad por rotavirus, hubo una predisposición mayor hacia el sexo femenino, en su mayoría de la provincia de Panamá. Más de la mitad habían recibido dos dosis de la vacuna contra el rotavirus. El uso de antimicrobianos no cobró importancia y el tiempo de estancia hospitalaria fue de 2.1 días (tabla 1). En aquellos sujetos con episodios por ELISA positivos por rotavirus, el promedio de edad osciló en 6 meses con una tasa de prevalencia de 4,5 por 100 admisiones (tabla 2). No hubo impacto de la estrategia al hacer el cálculo del costo/beneficio del programa a través del modelo epidemiológico al comparar aquellos sujetos vacunados vs los no vacunados con prueba de ELISA positiva vs negativa (tabla 3). No hubo diferencias en el promedio de estancia hospitalaria al comparar sujetos con episodios de gastroenteritis con prueba de ELISA positiva vs negativa (tabla 4). Una investigación publicada de forma reciente⁵⁰, permitió estimar el porcentaje de los episodios que

podían atribuirse a rotavirus (tabla 5). Con base a esta evidencia se pudo calcular una reducción del número de casos por rotavirus en un 73% (efectividad vacunal). A su vez, se pudo establecer un ahorro de 10,296.72 dólares al comparar ambas cohortes, considerándose el costo estimado día cama de 90.80 dólares y una estancia hospitalaria de 2 días en promedio (tabla 5). Con base a la información que se obtuvo de la Contraloría General de la República relacionada a los nacimientos vivos de la República de Panamá tanto en el área urbana como en la rural, el Programa Ampliado de Inmunizaciones que nos suministró el costo de la vacuna contra el rotavirus humano y referencias internacionales que permitieron estimar el porcentaje de hospitalizaciones que pudieron evitarse, se pudo establecer el costo-beneficio del programa al demostrarse un ahorro de 613,889.90 dólares, con base a hospitalizaciones prevenidas en el Hospital del Niño (tabla 6).

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características Generales de los Pacientes con prueba de Elisa Positiva por Rotavirus. Hospital del Niño. Panamá 2008.

CARACTERISTICAS GENERALES	n (%)
SEXO	
Femenino	14 (61)
Masculino	9 (39)
PROVINCIA	
Panamá	23(100)
STATUS VACUNAL	
VACUNADO	16 (69,5)
DOS DOSIS	14(60,8)
UNA DOSIS	2(8,7)
NO DETERMINADO	6(26)
NO VACUNADO	1(4.3)
USO DE ANTIMICROBIANOS	
SI	1(4,3)
NO	13(56,6)
NO DETERMINADO	9(39,1)
HOSPITALIZACIÓN	
X±DE	2.1±1.44

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 2. Promedio de edad y tasa de prevalencia en sujetos hospitalizados con episodios de gastroenteritis aguda y prueba de rotavirus positiva por ELISA. Hospital del Niño. Panamá 2008.

VARIABLES	VACUNADOS n=16	NO VACUNADOS n=1
PROMEDIO DE EDAD (meses) X±DE	6,88±2,55	8
TASA DE PREVALENCIA (por 100 admisiones)	4,5	0,27

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 3. Comparación de episodios por ELISA en sujetos hospitalizados con gastroenteritis aguda severa vs estatus vacunal. Hospital del Niño. Panamá 2008.

STATUS VACUNAL	POSITIVA (n=17)	NEGATIVA (n=335)
VACUNADO	16	258
NO VACUNADO	1	77
	OR= 4,78 (IC 95% 0,65-98,10)	IMPACTO (1-OR)= - 3,78

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Tabla 4. Promedio de estancia en días ($X \pm DE$) con base a prueba de ELISA en sujetos hospitalizados con episodios de gastroenteritis aguda vs status vacunal. Hospital del Niño. Panamá 2008.

STATUS VACUNAL	POSITIVA (n=17)	NEGATIVA (n=335)
VACUNADO	2,18 \pm 1,47	2,05 \pm 0,29
NO VACUNADO	2	2,01 \pm 0,11

Fuente: Hoja de Recolección de Datos

Tabla 5. Modelo estimado para cálculo de costos en sujetos hospitalizados con prueba de ELISA positiva por rotavirus. Hospital del Niño. Panamá 2008.

ANO	2005*	2008
COBERTURA VACUNAL (%)	0	77%††
n (2-12 meses)	168	345
Número de casos por rotavirus	84**	23
Efectividad de la estrategia vacunal (%)	—	73%
Promedio de estancia hospitalaria (días)	2.5	2.1
Costo/día cama Hospital del Niño(dólares)†	\$14,682.36	\$4385,64

Fuente:

*Información basada en Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 24(3), 2008 Impacto de la vacuna contra el rotavirus en Panamá .

** Porcentaje estimado de casos por rotavirus. Emerg Infect Dis. 2006; 12(2):304–6.

† †Dato suministrado por el Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud con dos dosis de la vacuna.

† Costo estimado día cama de 90.80 dólares con base a la tasa de servicios del Hospital del Niño y estancia hospitalaria de 2 días en promedio.

Tabla 6. Ahorro estimado con base en la instauración de un programa de Vacuna contra el Rotavirus. Hospital del Niño. Panamá 2008.

NACIMIENTOS VIVOS ÁREA URBANA REPÚBLICA DE PANAMÁ**	45,354
COHORTE DE NIÑOS VACUNADOS CON BASE EN LA COBERTURA (77%)	34,922
INVERSIÓN DE LA VACUNA CON 2 DOSIS (Dólares)†	\$625,103.80
INVERSIÓN EN CAPACITACIÓN AL PERSONAL DE SALUD (Dólares)††	\$12,000
COSTO TOTAL DEL PROGRAMA (Dólares)	\$637,103.80
CASOS DE GASTROENTERITIS PREVENIDOS POR VACUNA*	25,493
CASOS DE GASTROENTERITIS SEVERA PREVENIDOS POR VACUNA †††	6560
AHORRO (BENEFICIO) ESTIMADO CON BASE EN HOSPITALIZACIONES POR GASTROENTERITIS SEVERA PREVENIDAS (Dólares)	+\$1,250,993.70
COSTO-BENEFICIO DEL PROGRAMA DE VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS (HOSPITALIZACIONES)(Dólares)	+\$613,889.90

Fuente:

**Estadísticas Vitales Año 2007. Contraloría General de la República

† Costo de la vacuna 8,95 dólares a través de información suministrada por el Programa Ampliado de Inmunizaciones

†† Costo suministrado por el Programa Ampliado de Inmunizaciones

* Con base a la efectividad (73%) de la estrategia vacunal.

††† Frecuencia de hospitalización de 25,7% tomada de *MMWR* February 6, 2009/ 58(RR02); 1-2

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Este estudio ha permitido determinar el costo-beneficio de la vacunación contra el rotavirus introducida en Panamá desde el año 2006, revelando su aplicación un ahorro de \$613,889.90 dólares en episodios que podían requerir hospitalización por gastroenteritis aguda severa por este patógeno con un costo por dosis de \$8,95 dólares y una inversión del programa de vacuna del Ministerio de salud de \$637,103.80 dólares en el periodo posterior a la introducción de la vacuna.

Estos resultados se correlacionan con los análisis de costo/beneficio realizados por Ortega et al en Egipto que demostraron un ahorro estimado al estado de 2,481, 792 dólares con base a un costo por dosis de vacuna de 9,18 dólares.

Constella et al, estableció a través de un modelo matemático estimado en México, que la introducción de la vacuna evitaría un gasto de 14 millones de dólares en esta enfermedad, un 71% de la carga total del cuidado de la salud. Un estudio relacionado al impacto económico de la enfermedad diarreica aguda en Panamá y publicado de forma previa estimó un gasto de 862,388 dólares en el manejo de sujetos menores de 5 años de forma ambulatoria u hospitalizada y una efectividad del 69% con un costo por vacuna de 7.50 dólares por dosis. Esta publicación demostró el enorme impacto que produce la enfermedad diarreica por rotavirus en términos de gastos incurridos por la autoridad sanitaria en términos de consultas ambulatorias, hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad. Estados Unidos fue el primer país del mundo en introducir una vacuna contra el rotavirus humano. Chang et al, demostró una reducción importante en el

número de hospitalizaciones por diarrea y episodios de rotavirus en New York con una reducción del 40% de hospitalizaciones asociadas a diarrea y 85% de reducción de hospitalizaciones con el código por rotavirus en aproximadamente 10 hospitales centinelas del estado, al comparar el periodo de 2008 con el periodo antes de la vacuna (2003-2006). El porcentaje de admisiones por diarrea asociada a rotavirus se redujo en un 83% en los niños de 1 a 23 meses de edad y 70% en los niños mayores no inmunizados. Los costos de hospitalización por rotavirus en los hospitales del estado se redujeron 10 millones de dólares. Este estudio tuvo limitaciones de índole metodológicas al plantearse un modelo epidemiológico para demostrar el costo beneficio de un programa de vacuna, sobre todo asociadas al limitado tamaño muestral. El re-planteamiento del análisis con base a carga de enfermedad, evidencia científica y costos estimados, permitió demostrar el costo-beneficio del programa.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- **Hubo un 73% de efectividad vacunal al comparar una cohorte histórica (2005) con la evaluada y un ahorro de \$10,296. 72 dólares en hospitalizaciones en el Hospital del Niño.**
- **Se estableció el costo/beneficio de la vacunación al demostrarse un ahorro de \$613,889.90 dólares con base a hospitalizaciones prevenidas en el Hospital del Niño.**

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Suministrar esta información a las autoridades del Ministerio de Salud para demostrarles el impacto económico que ha tenido la introducción de la vacuna contra el rotavirus humano.
- Mejorar la cobertura vacunal lo cual hará más costo/beneficiosa la estrategia establecida.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresse JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003 May;9(5):565-72.
2. World Health Organization. World Health Report 2005.
3. Linhares AC., Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Pan Amer J Public Health* 2000 8(5) 305–330.
4. GSK Biologicals Epi Study 203 - presented at Vaccines for Enteric Diseases congress, Montego Bay, Jamaica, April 28-30 2004.
5. Nakagomi T. Rotavirus infection and intussusception: a view from retrospect. *Microbiol Immunol.* 2000; 44(8):619-28.
6. Bines J. Intussusception and rotavirus vaccines. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3772-6.
7. Saez-Llorens X, Nieto J. Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk?. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Apr;23(4):363-5.
8. Ruíz-Palacios JM. Et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):11-22.

9. Constela D., Ortega E., Rheingans R., Antil L. Saéz-Llorens X. Análisis del Potencial de Costo-efectividad de la Vacuna Contra el Rotavirus en Panamá. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Feb;68(2):128-35.
10. Bellamy AR, Both GW. Molecular biology of rotaviruses. *Adv Virus Res*. 1990; 38:1-43.
11. Estes MK, Cohen J. Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev*. 1989 Dec;53(4):410-49.
12. Hung T., Chen G., Wang C. Et al. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet*. 1984 May 26;1(8387):1139-42.
13. Fang ZY, Ye Q, Ho MS. Et al. Investigation of an outbreak of adult diarrhea rotavirus in China. *J Infect Dis*. 1989 Dec;160(6):948-53.
14. Forbes C, Hawkes M, Nesbitt S. Stool viruses among paediatric patients from a Nairobi clinic, Kenya. *East Afr Med J*. 2004 Nov;81(11):562-7.
15. Gelbart B, Hansen-Knarhoi M, Binns P, Krause V. Rotavirus outbreak in a remote Aboriginal community: the burden of disease. *J Paediatr Child Health*. 2006 Dec;42(12):775-80.
16. Linhares AC, Verstraeten T, Wolleswinkel-van den Bosch J, Clemens R, Breuer T. Rotavirus serotype G9 is associated with more-severe disease in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 1;43(3):312-4.

17. Arista S, Vizzi E, Migliore MC, Di Rosa E, Cascio A. High incidence of G9P181 rotavirus infections in Italian children during the winter season 1999-2000. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(7):711-4.
18. Hoshino Y, Sereno MM, Midthun K, Flores J, Chanock RM, Kapikian AZ. Analysis by plaque reduction neutralization assay of intertypic rotaviruses suggests that gene reassortment occurs in vivo. *J Clin Microbiol.* 1987 Feb;25(2):290-4.
19. Hoshino Y, Sereno MM, Midthun K, Flores J, Kapikian AZ, Chanock RM. Independent segregation of two antigenic specificities (VP3 and VP7) involved in neutralization of rotavirus infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Dec; 82(24):8701-4.
20. Browning GF, Fitzgerald TA, Chalmers RM, Snodgrass DR. A novel group A rotavirus G serotype: serological and genomic characterization of equine isolate FI23. *J Clin Microbiol.* 1991 Sep;29(9):2043-6.
21. Urasawa T, Taniguchi K, Kobayashi N, Mise K, Hasegawa A, Yamazi Y, Urasawa S. Nucleotide sequence of VP4 and VP7 genes of a unique human rotavirus strain Mc35 with subgroup I and serotype 10 specificity. *Virology.* 1993 Aug;195(2):766-71.
22. Beards G, Xu L, Ballard A, Desselberger U, McCrae MA. A serotype 10 human rotavirus. *J Clin Microbiol.* 1992 Jun;30(6):1432-5.

23. Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, Das BK, Bhan MK. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Jun;30(6):1365-73.
24. Gorziglia M, Larralde G, Kapikian AZ, Chanock RM. Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Sep;87(18):7155-9.
25. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet.* 1973 Dec 8;2(7841):1281-3.
26. Davidson GP, Goller I, Bishop RF, Townley RR, Holmes IH, Ruck BJ. Immunofluorescence in duodenal mucosa of children with acute enteritis due to a new virus. *J Clin Pathol.* 1975 Apr;28(4):263-6.
27. Willoughby RE, Yolken RH, Schnaar RL. Rotaviruses specifically bind to the neutral glycosphingolipid asialo-GM1. *J Virol.* 1990 Oct;64(10):4830-5.
28. Suzuki H, Kitaoka S, Sato T, Konno T, Iwasaki Y, Numazaki Y, Ishida N. Further investigation on the mode of entry of human rotavirus into cells. *Arch Virol.* 1986; 91(1-2):135-44.
29. Kaljot KT, Shaw RD, Rubin DH, Greenberg HB. Infectious rotavirus enters cells by direct cell membrane penetration, not by endocytosis. *J Virol.* 1988 Apr;62(4):1136-44.

30. Estes MK, Kang G, Zeng CQ, Crawford SE, Ciarlet M. Pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Novartis Found Symp.* 2001; 238:82-96; discussion 96-100.
31. Beau I, Berger A, Servin AL. Rotavirus impairs the biosynthesis of brush-border-associated dipeptidyl peptidase IV in human enterocyte-like Caco-2/TC7 cells. *Cell Microbiol.* 2007 Mar; 9(3):779-89.
32. Katyal R, Rana SV, Vaiphei K, Ohja S, Singh K, Singh V. Effect of rotavirus infection on small gut pathophysiology in a mouse model. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Aug;14(8):779-84.
33. Rodriguez-Diaz J, Banasaz M, Istrate C, Buesa J, Lundgren O, Espinoza F, Sundqvist T, Rottenberg M, Svensson L. Role of nitric oxide during rotavirus infection. *J Med Virol.* 2006 Jul;78(7):979-85.
34. Kordasti S, Istrate C, Banasaz M, Rottenberg M, Sjoval H, Lundgren O, Svensson L. Rotavirus infection is not associated with small intestinal fluid secretion in the adult mouse. *J Virol.* 2006 Nov;80(22):11355-61.
35. Wyatt RG, Mebus CA, Yolken RH, Kalica AR, James HD Jr, Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviral immunity in gnotobiotic calves: heterologous resistance to human virus induced by bovine virus. *Science.* 1979 Feb 9;203(4380):548-50.
36. Vesikari T, Isolauri E, Delem A, D'Hondt E, Andre FE, Zissis G. Immunogenicity and safety of live oral attenuated bovine rotavirus vaccine strain RIT 4237 in adults and young children. *Lancet.* 1983 Oct 8;2(8354):807-11.

37. Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, Delem A, Andre FE, Zissis G. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet*. 1984 May 5;1(8384):977-81.
38. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis*. 1988 Sep;158(3):570-87.
39. Vesikari T, Kapikian AZ, Delem A, Zissis G. A comparative trial of rhesus monkey (RRV-1) and bovine (RIT 4237) oral rotavirus vaccines in young children. *J Infect Dis*. 1986 May;153(5):832-9.
40. Gouvea V, Ramirez C, Li B, Santos N, Saif L, Clark HF, Hoshino Y. Restriction endonuclease analysis of the vp7 genes of human and animal rotaviruses. *J Clin Microbiol*. 1993 Apr;31(4):917-23.
41. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Perez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis*. 1996 Sep;174 Suppl 1:S65-72. Review.
42. American Academy of Pediatrics. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for use of Rotavirus Vaccines (RE9840). Policy statement. *Pediatrics* 1998;102:1483-1491. Internet: www.aap.org/policy/re9840.

43. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of Rotavirus Gastroenteritis among Children: recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommend Rep 1999: 48(RR-2):1-23.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Withdrawal of Rotavirus Vaccine Recommendation. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999 Nov 5;48(43):1007.
45. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS. Et al. Intussusception among Infants given an Oral Rotavirus Vaccine. New England Journal of Medicine 2001: 344: 564-72.
46. Peters G, Myers MG. Intussusception, Rotavirus and Oral Vaccines: Summary of a workshop. Pediatrics 2002: 54:110.
47. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception. J Infect Dis 2006:193:898.
48. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. J Infect Dis 2005: 192 (Suppl): S36-43.
49. WHO. Report of The Global Advisory Committee on Vaccine Safety, December 1-2, 2005. Wkly Epidemiol Rec 2006.2:13-20.

50. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P. Et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
51. Nieto Guevara J, López O, González G. Impact of rotavirus vaccine introduction on hospital admissions for severe acute gastroenteritis at the Children's Hospital in Panama City. *Rev Panam Salud Publica*. 2008 Sep;24(3):189-9.
52. Ortega O, El-Sayed N, Sanders JW, Abd-Rabou Z, Antil L, Bresee J, Mansour A, Adib I, Nahkla I, Riddle MS. Cost-benefit analysis of a rotavirus immunization program in the Arab Republic of Egypt. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S92-8.
53. Constenla D, Velázquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 Jun;25(6):481-90.
54. Chang HG, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2010 Jan 8;28(3):754-8. Epub 2009 Nov 5.

ANEXOS

ANEXO .

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (el sujeto debe ser menor de 12 meses)

Nombre: _____

Registro: _____

Corregimiento: _____

Provincia: _____

Fecha de admisión: _____

Sexo: masculino: ___ femenino: ___

Vacunado: si ___ no ___

Una dosis: _____ Fecha: _____

Dos dosis: _____ Fecha: _____

Prueba de rotavirus:

Positiva: _____

Negativa: _____

Antibióticos:

SI

NO

Días de hospitalización: _____

Complicaciones:

SI: _____ Tipo de complicación: _____

NO: _____