



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD: ENFERMERIA EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**RIESGO DE INVAGINACIÓN INTESTINAL POR APLICACIÓN DE LA
VACUNA ROTAVIRUS EN MENORES DE 2 AÑOS.**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN
ENFERMERIA EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

PRESENTADO POR:

**AUTORES: CABALLERO MAYA, ANA LUCIA
JARA TRUJILLO, LOURDES AURORA**

ASESOR: MG. ÁVILA VARGAS – MACHUCA, JEANNETTE

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

A nuestra familia
con mucho amor y cariño
le dedicamos todo nuestro
esfuerzo y trabajo.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, a Dios por habernos guiado por el camino de la felicidad hasta ahora; en segundo lugar, a cada uno de los que son parte de nuestra familia, a nuestros padres e hijos por siempre habernos dado su fuerza y apoyo incondicional que nos han ayudado y llevado hasta donde estamos ahora.

Asesor: Mg. Ávila Vargas – Machuca, Jeannette

JURADO

Presidente: Dr. Matta Solis, Hernan Hugo

Secretario: Mg. Pretell Aguilar, Rosa Maria

Vocal : Mg. Remuzgo Artezano, Anika

INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
Resumen	x
Abstract	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	9
1.3. Objetivo	9
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	10
2.2. Población y muestra	10
2.3. Procedimiento de recolección de datos	10
2.4. Técnica de análisis	11
2.5. Aspectos éticos	11

CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	12
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	26
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	30
5.2. Recomendaciones	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre el riesgo de invaginación intestinal por aplicación de la vacuna rotavirus en menores de 2 años	12
Tabla 2: Resumen de estudios sobre el riesgo de invaginación intestinal por aplicación de la vacuna rotavirus en menores de 2 años	22

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar la evidencia sobre el riesgo de padecer invaginación intestinal por la aplicación de vacuna rotavirus en lactantes menores de 2 años

Materiales y Métodos: Revisión Sistemática observacional y retrospectiva, la búsqueda se ha restringido a artículos con texto completo, y los artículos seleccionados se sometieron a una lectura crítica, utilizando el sistema grade para asignar la fuerza de recomendación; donde encontramos que el 20% (02) corresponden a India, China, África y con un 10% (01); Australia, Brasil, México y Alemania respectivamente

Resultados: Del total de artículos analizados el 60% afirma que existe riesgo de invaginación intestinal por aplicación de la vacuna rotavirus en menores de 2 años y el 40% concluye que no existe riesgo de invaginación por administración de vacuna rotavirus

Conclusiones: 6 de artículos revisados, muestran que existe riesgo de invaginación intestinal por administración de la vacuna Rotavirus y 4 de 10 artículos revisados muestran que existe riesgo de invaginación intestinal por administración de la vacuna Rotavirus.

Palabras claves: “vacuna rotavirus” y “eficacia”
“Invaginación intestinal”

SUMMARY

Objective: Systematize the evidence on the risk of intestinal intussusception by the application of rotavirus vaccine in infants under 2 years of age. **Materials and Methods:** Observational and retrospective systematic review, the search has been restricted to articles with full text, and the selected articles were subjected to a critical reading, using the grade system to assign the strength of recommendation; where we find that 20% (02) correspond to India, China, Africa and with 10% (01); Australia, Brazil, Mexico and Germany respectively. **Results:** Of the total of articles analyzed, 60% affirm that there is a risk of intussusception due to the application of the rotavirus vaccine in children under 2 years of age, and 40% conclude that there is no risk of intussusception due to administration of rotavirus. rotavirus vaccine **Conclusions:** 6 of the reviewed articles show that there is a risk of intussusception due to administration of the Rotavirus vaccine and 4 of 10 articles reviewed show that there is a risk of intussusception due to Rotavirus vaccine administration.

Keywords: "rotavirus vaccine" and "efficacy" and "Intestinal invasion"

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema:

Según OMS (1), Las enfermedades diarreicas son la segunda mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo de niños menores de cinco años. En el pasado, la deshidratación grave y la pérdida de líquidos eran las principales causas de muerte por diarrea. En la actualidad esta ocasionada por diversos organismos bacterianos, víricos y parásitos teniendo como consecuencia una proporción cada vez mayor de morbi-mortalidad de niños por diarrea.

La OMS define como diarrea la deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas. La deposición frecuente de heces formes (de consistencia sólida)

no es diarrea, ni tampoco la deposición de heces de consistencia suelta y “pastosa” por bebés amamantados (1).

La Organización Mundial de la Salud (2), afirma que los rotavirus son la causa más frecuente de enfermedad diarreica grave en niños pequeños de todo el mundo. Según las estimaciones de la OMS, aproximadamente 450 000 niños de <5 años mueren cada año de infecciones por rotavirus prevenibles por vacunas.

El rotavirus es la principal causa de muerte por diarrea entre niños menores de 5 años en todo el mundo, se calcula que causó 215,000 muertes en 2013. Antes de la implementación de la vacuna contra rotavirus el 65% de los niños tenían al menos una enfermedad por rotavirus a los 5 años de edad y los rotavirus representaron el 40% de las hospitalizaciones por diarrea por todas las causas a nivel mundial. Desde 2006, se han implementado en todo el mundo dos vacunas orales y activas contra el rotavirus en más de 100 países, reduciendo de esta manera la incidencia de enfermedades por rotavirus (3).

Rotavirus es un virus que, una vez que infecta al individuo, se aloja en la mucosa duodenal (principalmente de niños lactantes hasta aproximadamente los 5 años de edad), destruyendo las células intestinales y causando diarrea severa, fenómenos inflamatorios, vasculares, deshidratación, fiebre, vómito, intolerancia temporal a la lactosa y gastroenteritis aguda que puede llegar a durar entre 3 y 9 días.

Su transmisión es de manera fecal-oral, por el consumo de agua no potable, comida contaminada o por el contacto con superficies infectadas y se evidencia principalmente en áreas que no cuentan con agua potable y en condiciones insatisfactorias de higiene (4).

El rotavirus del grupo A (RVA) es la principal causa de gastroenteritis aguda (AGE) en niños pequeños en todo el mundo. La introducción de dos vacunas vivas atenuadas contra el rotavirus, Rotarix® y RotaTeq®, redujo drásticamente la edad y la edad de la enfermedad asociadas a RVA (5).

La OMS recomienda que las vacunas contra el rotavirus se incluyan en todos los programas nacionales de inmunización y que se consideren una prioridad particularmente en los países de Asia Meridional y Sudoriental y África subsahariana. La OMS reitera su recomendación de que la primera dosis ya sea de RotaTeq™ o Rotarix™ administre lo antes posible después de las 6 semanas de edad, junto con la vacunación DtaP. Aparte de un bajo riesgo de invaginación intestinal (hasta 6 por 100 000 lactantes vacunados), las vacunas actuales contra el rotavirus se consideran como inocuas y bien toleradas (2).

Riechmann Román (6), el desarrollo de vacunas frente a rotavirus comenzó en 1982 y el objetivo era reproducir la infección natural y la protección parcial que ésta produce mediante la administración oral de un

rotavirus vivo atenuado, previniendo así la enfermedad grave con las infecciones posteriores. La carencia de un marcador inmunológico específico de protección frente a esta infección ha hecho que en los estudios de eficacia el parámetro de respuesta valorado sea la disminución en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el grupo vacunado respecto al grupo control (tasa de eficacia relativa), estudios de vigilancia de efectos adversos, tras la administración de aproximadamente 1.500.000 dosis en más de 600.000 lactantes de 2 a 6 meses de edad, sugirieron un aumento de riesgo de invaginación, por lo que el CDC aconsejó en Julio de 1999 la suspensión temporal de la administración de la vacuna.

La primera vacuna autorizada para la prevención de las infecciones frente al RV fue una vacuna tetravalente recombinante (RRV-TV, Rotashield, Wyeth Lederle), que se introdujo en el calendario de vacunación infantil e Estados Unidos en 1998. Fue utilizado desde octubre hasta julio de 1999, periodo durante las cual 600 000 lactantes recibieron 1.2 millones de dosis en un calendario de tres dosis, encontrándose más casos de invaginación intestinal en niños vacunados, por lo que en julio de 1999 los centros de prevención y control de enfermedades estadounidenses (CDC), recomendaron la suspensión de la vacunación frente a rotavirus (7).

Existen dos vacunas orales vivas atenuadas contra el rotavirus, Rotarix™ (derivada de una sola cepa común de rotavirus humano) y RotaTeq™ (un rotavirus reagrupado bovino-humano) que están disponibles a nivel

internacional y precalificadas por la OMS); y ambas vacunas se consideran sumamente eficaces en la prevención de la enfermedad gastrointestinal grave (2).

“Pentavalente bovina-humana reordenada (RotaTeq®, de MSD): utiliza la cepa de rotavirus bovino WC3. Contiene cinco cepas atenuadas, obtenidas por recombinación genética entre esta cepa y cepas de rotavirus humanos, que expresan cada una la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los tipos G1, G2, G3 y G4 y la proteína VP4 del rotavirus humano correspondiente al genotipo P8; contiene sacarosa” (8).

“Monovalente humana atenuada (Rotarix®, de GlaxoSmithKline Biologicals): la cepa inicial era un rotavirus humano con especificidad G1, P [8] aislado de un niño con gastroenteritis. Esta cepa fue clonada y pasada por cultivos de células Vero para su atenuación, obteniéndose la cepa vacunal RIX4414. Incluye como aditivos sacarosa y sorbitol” (8).

La vacuna monovalente Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium), es una vacuna de virus atenuado, derivada de la cepa del rotavirus humano más común a nivel mundial G1 y que es administrada en dos dosis con intervalos de uno o dos meses (2 y 4 meses de edad). Esta vacuna ha mostrado protección cruzada contra la mayoría de los serotipos (9).

Todas las vacunas frente a rotavirus tienen asociado un pequeño riesgo de invaginación intestinal tras la primera o segunda dosis, pero el cociente beneficio/riesgo favorece fuertemente la utilización de estas vacunas; los beneficios de la vacunación superan los riesgos (10).

La norma técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación la misma que fue actualizada en febrero del 2018 con Resolución Ministerial 068-2018/MINSA establece que la vacuna rotavirus utilizada en Perú, es un biológico de virus vivos atenuados, contiene 5 serotipos de Rotavirus en su composición G1, G2, G3, G4 Y G9; obtenidas a partir de cepas madre de rotavirus humano y bovino. Asimismo, está indicado en lactantes de 2 y 4 meses de edad, teniendo como consideración que no debe sobrepasar la edad de 5 meses y 29 días para la primera dosis y la segunda dosis, la edad de 7 meses 29 días (11).

Existe evidencia moderada de que las vacunas contra el rotavirus están asociadas con invaginación intestinal; un análisis reciente de los datos del programa de Vigilancia de Seguridad de Inmunización Rápida Post-Licencia de los EE. UU. (PRISM) encontró que; el riesgo de invaginación se incrementó después de la Dosis 1 de RotaTeq y la Dosis 2 de Rotarix. El análisis de RotaTeq tuvo mayor poder estadístico porque esa vacuna se administró a cantidades de niños mayores que Rotarix. La tasa estimada de invaginación fue de 1.1 a 1.5 casos por 100 000 dosis de RotaTeq y 5.1 casos por cada 100 000 dosis de Rotarix (12).

Yalda y colaboradores (13), la invaginación intestinal, prolapso de una porción de intestino dentro del segmento adyacente, es una importante causa de obstrucción intestinal aguda en lactantes, se ha planteado su asociación con ciertas infecciones entéricas y de vía aérea superior, como adenovirus, enterovirus y rotavirus; ocurre mayoritariamente en lactantes, especialmente en los menores de un año y su incidencia es variable. En estudios extranjeros se han reportado tasas entre 18 y 100 por 100.000 menores de un año.

La invaginación intestinal consiste en la introducción de un segmento de intestino en la luz intestinal de la porción adyacente. La edad típica oscila entre 6 meses y 2 años, con un pico de incidencia en el primer año. Predomina en varones (14).

El Comité Asesor de Vacunas (CDC), basándose en la información científica disponible, concluyó que la invaginación se daba con un aumento significativo de incidencia en las 2 semanas siguientes a la administración de la vacuna y excluyó dicha vacuna de la vacunación sistemática del lactante sano en octubre de 1999; En la actualidad y tras la revisión de los estudios casos-control en las poblaciones vacunadas, se reconoce la invaginación tras la administración de RotaShield® como un efecto adverso infrecuente (1 por 10.000 vacunados) y sobre todo, en relación con la edad de administración de la primera dosis, pues el 80%

de los casos de invaginación observados tuvo lugar en niños en los que ésta se había administrado pasados los 3 meses de edad (15).

La falta de información nos motivó a realizar una extensa revisión ya que nuestra formación se basa en la actualización constante de conocimientos basados en la Enfermería de evidencia, lo que nos permite proporcionar nuevas alternativas tanto en el cuidado como en el tratamiento que puedan a su vez contribuir en la reducción de efectos adversos como en esta revisión sistemática es el riesgo de invaginación intestinal por administración con 3 dosis de vacuna rotavirus frente a 2 dosis de vacuna rotavirus en lactantes menores de 6 meses; así como en la reducción de la morbimortalidad del lactante.

Por lo mencionado anteriormente, se considera que es importante profundizar el tema de: riesgo de la administración de la vacuna por rotavirus para causar invaginación intestinal en lactantes menores de 6 meses.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
menores de 2 años	Administración de la Vacuna Rotavirus	No corresponde	Riesgo de Invaginación intestinal

¿Cuál es el riesgo de padecer invaginación intestinal por la aplicación de vacuna rotavirus en menores de 2 años?

1.3. Objetivo

Sistematizar la evidencia sobre el riesgo de padecer invaginación intestinal por la aplicación de vacuna rotavirus en menores de 2 años

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática.

Las revisiones sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica (12).

2.2. Población y muestra.

La población constituida por la revisión Sistemática de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español, inglés y portugués.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal cuál es el riesgo de padecer invaginación intestinal por la aplicación de vacuna rotavirus en lactantes mayores de 6 meses; de todos los artículos encontrados, se incluyó los más importantes

según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

Los términos de búsqueda fueron verificados en el DeCS (Descriptores de ciencias de la salud). Para la búsqueda de artículos en inglés se utilizó el equivalente en ese idioma.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

- Rotavirus vaccine AND efficacy
- Intestinal invasión AND Rotavirus vaccine

Base de datos:

Pubmed, Medline, Elsevier, Lilacs, Lipecs, Scielo, Cochrane.

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°1) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales. Además, de acuerdo a criterios técnicos preestablecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo con las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tabla 1: Estudios revisados sobre el riesgo de padecer invaginación intestinal por la aplicación de vacuna rotavirus en menores de 2 años

DATOS DE LA PUBLICACION

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
John, J; Kawade, A; Rongsen Chandola, T; Bavdekar, A; Bhandari, N; Taneja, S; et al	2014	Vigilancia activa de la invaginación intestinal por la vacuna oral contra el rotavirus monovalente en la India (16)	Vaccine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091662 India	Volumen 11 Número 32

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo clínico aleatorio	6799 niños de los cuales 4532 niños que recibieron tres dosis de la vacuna y 2267 niños que recibieron un placebo	Consentimiento Informado	Se encontró 914 en el grupo de la vacuna y 447 en el grupo del placebo se consideraron posibles casos de invaginación. La sangre en las heces fue una observación frecuente con 1179 eventos (86.6%) en 903 niños y fue el principal desencadenante de la detección de invaginación intestinal. El resultado final fue 8 eventos en el brazo vacunal y 3 eventos en el grupo placebo confirmaron la invaginación intestinal. No se informó ninguna de las invaginaciones intestinales en el período de siete, 14, 21 o 28 días después de la vacunación, la más próxima fue a los 112 días en el grupo placebo.	El estudio concluyo que existe un riesgo medio de invaginación intestinal ya que según las pruebas diagnósticas y seguimiento se lograron confirmar 11 niños; 8 casos por vacuna y 3 por placebo.

DATOS DE LA PUBLICACION

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Bhandari, N; Rongsen, T; Bavdekar, A; John, J; Antony, K; Taneja, S; et al	2014	Eficacia de una vacuna monovalente de rotavirus humano-bovino (116E) en niños indios en el segundo año de vida. (17)	Vaccine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091663 India	Volumen 11 Número 32

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo clínico multicéntrico	6799 bebés de 6-7 semanas para recibir 3 dosis de vacuna: 4532 sujetos recibieron la vacuna y 2267 sujetos el placebo.	Consentimiento Informado	Se encontró eficacia de la vacuna contra la gastroenteritis por rotavirus grave en niños de hasta 2 años fue del 55,1% (IC del 95%: 39,9 a 66,4; p <0,0001); eficacia de la vacuna en el segundo año de vida del 48,9% (IC del 95%: 17,4 a 68,4; p = 0,0056) y fue menor que en el primer año de vida [56,3% (IC del 95%: 36,7 a 69,9; p <0,0001)]. Se encontró 8 episodios de invaginación intestinal los mismos que ocurrieron dentro de los 30 días de la dosis de la vacuna y todos se informaron solo después de la tercera dosis.	En el siguiente estudio se concluye que existe invaginación intestinal en mediano riesgo por administración de una tercera dosis de vacuna rotavirus asimismo es eficaz su protección hasta los 2 años de vida contra la gastroenteritis por rotavirus grave.

DATOS DE LA PUBLICACION

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Armah, GE; Kapikian, A; Vesikari, T; Cunliffe, N, Jacobson, RM; Burlington, DB, et al	2013	Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de dos dosis de una vacuna de rotavirus tetravalente RRV-TV en Ghana (18)	OXFORD - JOURNALS https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599316 Ghana	Volumen 208 Número 3

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo clínico aleatorio	Población: 998 bebés Muestra: 500 en el grupo RRV-TV 498 en el grupo placebo	Consentimiento Informado	Este estudio se encontró que en el grupo de niños que recibió vacuna tetravalente contra virus rotacional humano tuvo 10 casos de gastroenteritis (2.0%), mientras que el grupo placebo tuvo 27 (5.4%) para una eficacia de la vacuna (VE) de 63.1% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 24.6% -82.0%). Este estudio no observo casos de invaginación intestinal dado que la invaginación rara vez se produce, pero debe hacerse monitoreo	En este estudio, 2 dosis de Rotavirus tetravalente administradas durante el primer y el segundo mes de vida redujeron significativamente la incidencia de episodios de gastroenteritis por rotavirus en bebés de zonas rurales de Ghana. No se observó casos de invaginación en este estudio

DATOS DE LA PUBLICACION

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Lau, YL; Nelson, E; Poon, K; Chan, P; Chiu, S; Sung R; et al	2013	Eficacia, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna contra el rotavirus humano (RIX4414) en niños de Hong Kong hasta los tres años de edad (19)	Journal Vaccine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499605 Hong Kong	Volumen 31 Número 18

Diseño Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo aleatorizado controlado	1512 niños sanos de entre 6 y 12 semanas de edad.	Consentimiento Informado	Según los resultados del estudio se encontró: seis casos de intususcepción en el período de seguimiento hasta los dos años de edad; cuatro casos en el grupo RIX4414 y dos casos en el grupo placebo. Todos estos casos ocurrieron entre 2 y 19 meses después de la segunda dosis de la vacuna / placebo RIX4414	Se concluye en el estudio que existe riesgo de invaginación intestinal ya que se presentaron 6 casos de invaginación intestinal la que fue relacionada con 2 dosis orales de vacuna Rotavirus.

DATOS DE LA PUBLICACION

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Chang, C; Chang, M; Lin, T; Lee, H; Hsieh, W; Lee, P.	2009	Experiencia de la vacuna pentavalente de rotavirus reordenante humano-bovino entre niños sanos de Taiwán. (20)	Revista de la asociación médica de Formosa https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369174 Taiwán	Volumen 108 Número 4

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo clínico Aleatorio	189 bebes 99 hombres 90 mujeres 96 grupo vacuna 03 grupo placebo	Consentimiento Informado	Según los resultados encontrados no se encontró casos de invaginación en esta cohorte taiwanesa. Durante los 42 días de seguimiento después de cada vacunación y 1 año después de la primera dosis, la vacuna no aumentó el riesgo de ninguna invaginación en comparación con el grupo placebo. Las Tasas de seroconversión de IgA anti rotavirus fueron 93.9% (IC 95%, 83.1-98.7%) entre 49 recipientes de la vacuna y 12.5% (95% CI, 4.7-25.2%) entre 48 receptores de placebo	En conclusión, se demuestra que la vacuna generalmente es bien tolerada entre los normales bebés sanos en Taiwán. No hubo ningún caso de invaginación encontrada en este estudio. Se espera que la vacuna recombinante contra el rotavirus será segura y efectivo en la prevención de enfermedades graves causado por rotavirus en Asia. Sin embargo, el número de los casos en este estudio fue demasiado pequeño para concluir que esta vacuna contra rotavirus estaba libre del riesgo de invaginación

DATOS DE LA PUBLICACION

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Kassim, P; Eslick, G	2017	Risk of intussusception following rotavirus vaccination (21)	Journals Vaccine https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17307235?via%3Dihub Australia	Volumen 35 Número 33

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Metaanálisis	6 estudios de cohortes incluyeron 4506265 primeras dosis totales 5 estudios de caso controles incluyeron una muestra total de 9643 niños se incluyeron en este análisis.	No refiere	Los datos de cohorte revelaron que hubo un mayor riesgo asociado de invaginación después de los primeros 7 días después de la primera dosis de la vacuna (RR: 3.71, IC 95%: 1.08-12.69) y después de recibir todas las dosis de la vacuna contra el rotavirus (RR: 3.47, IC del 95%: 1.23-9.78). Según los datos de casos y controles encontraron un mayor riesgo de invaginación después de la primera dosis (OR: 8.45, IC 95%: 4.08-17.50) y después de todas las dosis (OR: 1.59, IC 95%: 1.11-2.27).	Los hallazgos de este metaanálisis sugieren que la vacuna contra el rotavirus se asocia con un mediano riesgo de invaginación después los 7 días de administración de la primera dosis de la vacuna rotavirus

DATOS DE LA PUBLICACION

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Tate, J; Jason, M; Mwenda, J; Armah, G; Bhavin, J; Omore, R. et al	2015	Evaluation of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination in Africa (22)	BVS http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-29669224 África	Volumen 378 Número 16

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Ensayo clínico aleatorio	717 recién nacidos países de África subsahariana de bajos ingresos.	Consentimiento Informado	En este estudio se encontró 1 caso de invaginación intestinal entre 1 y 7 días después de la 1era dosis; 6 casos ocurrieron entre 8 y 21 días después de la 1era dosis; 5 casos y 16 casos ocurrieron entre 1 y 7 días y entre 8 y 21 días, respectivamente, después de la 2da dosis; El riesgo de invaginación en 1 a 7 días después de la dosis 1 no fue mayor que el riesgo de fondo de invaginación.	En conclusión, existe invaginación intestinal en mediano riesgo después de la 2da dosis de administración de vacuna rotavirus monovalente ocurrido dentro los primeros 21 días de administrado la vacuna.

DATOS DE LA PUBLICACION

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Velázquez, RF; Linhares, AC; Muñoz, S; Seron, P; Lorca, P; De Antonio, R.	2017	Eficacia, seguridad y eficacia de las vacunas con rotavirus con licencia (23)	BMC Pediatrics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28086819 Brasil	Volumen 17 Número 1

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Revisión sistemática	9 estudios Clínico-Aleatorios 2 estudios evaluaron RV5 con 4.489 niños 7 estudios evaluaron RV1 con 26,342 niños	No corresponde	En niños con vacuna RV1 no aumentó el riesgo de muerte en los niños vacunados (riesgo relativo 1,34, IC del 95%: 0,92-1,96, 71,690 participantes). Del mismo modo, en el ensayo de Jamaica con RV5, ninguna de las cuatro muertes (1 vacunado y 3 placebo) se relacionó por invaginación por vacuna administrada.	La evidencia expuesta nos permite concluir que las vacunas actuales son efectivas y seguras, aduciendo que no hay riesgo de invaginación, no obstante, se recomienda realizar monitoreo constante.

DATOS DE LA PUBLICACION

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Rosillon, D; Buyse, H; Friedland, L; Velázquez, Ng; Breuer, J; et al	2015	Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies (24)	AJPM – American Journals https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069948 México	Volumen 49 Número 06

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Metaanálisis	5 ensayos clínicos	Consentimiento informado	Se encontró que: Riesgo relativo a los 7 días posteriores de administración de la 1era dosis de vacuna rotavirus fue de 5.4 (intervalo de confianza del 95%: 3,9-7,4, 3 estudios) para Rotarix y 5.5 (3,3-9,3, 3 estudios) para vacuna Rotateq El riesgo relativo de invaginación intestinal por 2da dosis de vacuna rotavirus a los 7 días posteriores fue de 1,8 (1,3-2,5, 4 estudios) para Rotateq y 1,7 (1,1-2,6, 3 estudios) para Rotarix	En este estudio mostró que existe bajo riesgo de invaginación intestinal durante los primeros 7 días después de la administración de la primera dosis de vacuna rotavirus tanto para la ROTARIX y ROTATEQ, Concluyéndose que la invaginación intestinal puede variar según el tipo de vacuna administrada.

DATOS DE LA PUBLICACION

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y numero
Oberle, D; Jenke, AC; vonKries, R; Mentzer, D; Stanislawski, B.	2014	Vacunación contra rotavirus: ¿un factor de riesgo para la invaginación intestinal? (25)	Springer Link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469287 Alemania	Volumen 57 Número 02

Diseño de Investigación	Población y muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusiones
Revisión sistemática	27 estudios clínicos	Consentimiento informado	No se detecto ningún caso de Invaginación intestinal entre 1 y 7 días post vacuna en el primer año de vida; sin embargo, se encontró riesgo de morbilidad significativa por rotavirus en lactantes de 3 a 5 meses después de la primera dosis en ambas vacunas: Rotarix® 4.6 (IC del 95%: 1.5-10.7); RotaTeq® 5.8 (IC del 95%: 1.2-17.1)]	Se concluye que no existe riesgo de invaginación intestinal por vacuna rotavirus en este estudio, pero si se encontró riesgo de morbilidad de rotavirus en niños de 3 a 5 meses de vida después de la primera dosis de vacuna rotavirus, Por lo tanto, se recomienda comenzar el curso de vacunación a las 6-12 semanas de edad para brindar efectividad de la vacuna.

3.2. TABLA 2: Resumen de estudios sobre riesgo de invaginación intestinal por aplicación de la vacuna rotavirus en menores de 2 años

Diseño de Estudio Titulo	Conclusiones	Calidad de Evidencia	Fuerza de Evidencia	País
Ensayo clínico aleatorio Vigilancia activa de la invaginación intestinal por la vacuna oral contra el rotavirus monovalente en la India.	Se identificaron 23 casos de invaginación a través de un sistema de vigilancia activa, pero no hubo asociación temporal con la vacunación contra rotavirus.	Alta	Fuerte	India
Ensayo clínico Multicéntrico Eficacia de una vacuna monovalente de rotavirus humano-bovino (116E) en niños indios en el segundo año de vida.	Durante los primeros 2 años de vida, las muertes y los casos de invaginación fueron similares entre los grupos de vacuna y placebo, es probable que el impacto en la prevención de muertes relacionadas con Invaginación intestinal fue grave sea alto en India y otros países en desarrollo debido a la mayor carga de morbilidad.	Alta	Fuerte	India
Ensayo clínico doble aleatorizado, controlado Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de dos dosis de una vacuna de rotavirus	RRV-TV en un esquema de 2 dosis con la primera dosis durante el período neonatal es eficaz para prevenir RV-GE en la zona rural de Ghana. La dosificación neonatal da como resultado una protección temprana y puede ser el programa óptimo para evitar o reducir	Alta	Fuerte	Ghana

tetraivalente RRV-TV en Ghana	significativamente la invaginación intestinal.	Alta	Fuerte	Hong Kong
<hr/>				
<p>Ensayo aleatorizado y controlado</p> <p>Eficacia, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna contra el rotavirus humano (RIX4414) en niños de Hong Kong hasta los 3 años</p>	<p>el estudio clínico demuestra existe riesgo de invaginación intestinal ya que se presentaron 6 casos de invaginación intestinal la que fue relacionada con 2 dosis orales de vacuna Rotavirus.</p>	Alta	Fuerte	Hong Kong
<hr/>				
<p>Estudio de Cohorte</p> <p>Experiencia de la vacuna pentavalente de rotavirus reordenante humano-bovino entre niños sanos de Taiwán</p>	<p>Se demuestra que la vacuna generalmente es bien tolerada entre los normales bebés sanos en Taiwán. No hubo ningún caso de invaginación encontrada en este estudio. Se espera que la vacuna recombinante contra el rotavirus será segura y efectivo en la prevención de enfermedades graves causado por rotavirus en Asia. Sin embargo, el número de los casos en este estudio fue demasiado pequeño para concluir que esta vacuna contra rotavirus estaba libre del riesgo de invaginación</p>	Media	Fuerte	Taiwan

<p>Metaanálisis Risk of intussusception following rotavirus vaccination</p>	<p>Los hallazgos de este metaanálisis sugieren que la vacuna contra el rotavirus se asocia con un mayor riesgo en el desarrollo de invaginación, principalmente observada después de la administración de la primera dosis de la vacuna.</p>	Media	Fuerte	Australia
<p>Ensayo clínico aleatorizado controlado Evaluation of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination in Africa</p>	<p>El riesgo de invaginación después de la administración de la vacuna monovalente contra el rotavirus humano ocurrió dentro los primeros 21 días de administrado la primera y segunda dosis</p>	Alta	Fuerte	Africa
<p>Revisión Sistemática Eficacia, seguridad y eficacia de las vacunas con rotavirus con licencia</p>	<p>La evidencia expuesta nos permite concluir que las vacunas actuales son efectivas y seguras, aduciendo que no hay riesgo de invaginación, no obstante, se recomienda realizar monitoreo constante.</p>	Alta	Fuerte	Brasil
<p>METANALISIS Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies</p>	<p>En este estudio mostró que existe riesgo de invaginación intestinal durante los primeros 7 días después de la administración de la primera dosis de vacuna rotavirus tanto para la Rv1 y Rv5; pero es de menor incidencia</p>	Media	Fuerte	México

	<p>de riesgo invaginación para la segunda dosis. Concluyéndose que la invaginación intestinal puede ser un efecto producido por el tipo y clase de la vacuna.</p>			
<p>Revisión Sistemática Vacunación contra rotavirus: ¿un factor de riesgo para la invaginación intestinal?</p>	<p>Se concluye que no existe riesgo de invaginación intestinal por vacuna rotavirus en este estudio, pero si se encontró riesgo de morbilidad de rotavirus en niños de 3 a 5 meses de vida después de la primera dosis de vacuna rotavirus, Por lo tanto, se recomienda comenzar el curso de vacunación a las 6-12 semanas de edad para brindar efectividad de la vacuna.</p>	<p>Alta</p>	<p>Fuerte</p>	<p>Alemania</p>

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados sobre riesgo de invaginación intestinal por aplicación de la vacuna rotavirus en lactantes menores de 6 meses., fueron hallados en la siguiente base de datos Cochrane, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, todos ellos corresponden al diseño metodológico de revisiones sistemáticas y metaanálisis; donde encontramos que el 20% (02) corresponden, India, África, China respectivamente y con un 10% (01); Australia, Brazil, México y Alemania respectivamente y la mayoría de los estudios tienen calidad de evidencia Alta; Ensayos clínicos aleatorios (4), Ensayos clínicos multicéntrico (1), Estudio Cohorte (1) Metaanálisis (2) y Revisión Sistemática (2).

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática y metaanálisis, muestran que, del total de 10 artículos revisados, el 60% (n=6/10) de estos, muestran que existe riesgo de invaginación intestinal por aplicación de la vacuna rotavirus en menores de 2 años, mientras que el 40% (n=4/10) concluye que no existe riesgo de invaginación por administración de vacuna rotavirus

Según John, J. y colaboradores (16); en su estudio en la India, encontró que existe un riesgo medio de invaginación intestinal ya que por pruebas diagnósticas y seguimiento se lograron confirmar 11 niños; de los cuales 8 eran por casos por vacuna y 3 por placebo.

Bhandari N y colaboradores (17); en su estudio “Eficacia de una vacuna monovalente de rotavirus humano-bovino (116E) en niños indios en el segundo año de vida” encontraron que; después de la Tercera dosis de administración de la vacuna (116E), se encontró casos de invaginación intestinal.

Armah, GE; y colaboradores (18); encontraron en su estudio, que no hubo casos de invaginación intestinal, la 2 dosis de Rotavirus tetravalente administradas durante el primer y el segundo mes de vida redujeron significativamente la incidencia de episodios de gastroenteritis por rotavirus en bebés de zonas rurales de Ghana, fueron seguras y eficaces.

Lau, YL. y colaboradores (19); evidenciaron en su estudio que en la administración de vacuna rotavirus existe riesgo, porque el estudio halló 6 casos de invaginación intestinal relacionada con la vacuna, después de la segunda dosis oral de Rotavirus;

Chan, C; y colaboradores (20); demostraron en su estudio que la vacuna generalmente es bien tolerada entre los normales bebés sanos en Taiwán. No hubo ningún caso de invaginación encontrada en este estudio, afirmando

que la vacuna recombinante contra el rotavirus será segura y efectivo en la prevención de enfermedades graves causado por rotavirus en Asia. Sin embargo, el número de los casos en este estudio fue demasiado pequeño para concluir que esta vacuna contra rotavirus estaba libre del riesgo de invaginación.

Según Kassin, y colaboradores (21); en su estudio realizado en Australia, encontraron Los hallazgos de este metaanálisis sugieren que la vacuna contra el rotavirus se asocia con un mediano riesgo de invaginación después los 7 días de administración de la primera dosis de la vacuna rotavirus

Según Tate, J. y colaboradores (22); existe invaginación intestinal en mediano riesgo después de la 2da dosis de administración de vacuna rotavirus monovalente ocurrido dentro los primeros 21 días de administrado la vacuna.

Velásquez, RF. y colaboradores (23); evidencia en su estudio, que las vacunas actuales son efectivas y seguras, aduciendo que no hay riesgo de invaginación, no obstante, se recomienda realizar monitoreo constante.

Rosillon, D. y colaboradores (24); en estudio mostró que existe bajo riesgo de invaginación intestinal durante los primeros 7 días después de la administración de la primera dosis de vacuna rotavirus tanto por vacuna ROTARIX y ROTATEQ, Concluyéndose que la invaginación intestinal puede variar según el tipo de vacuna.

Oberle, D. y colaboradores (25); concluye que no existe riesgo de invaginación intestinal por vacuna rotavirus en este estudio, pero si se encontró riesgo de morbilidad de rotavirus en niños de 3 a 5 meses de vida después de la primera dosis de vacuna rotavirus, Por lo tanto, se recomienda comenzar el curso de vacunación a las 6-12 semanas de edad para brindar efectividad de la vacuna.

Los resultados de este estudio son de especial importancia para los países en desarrollo ya que es un tema que se ve a diario en las atenciones de ESNI en los centros de salud, asimismo aporta una evidencia clara del riesgo de invaginación intestinal por vacuna rotavirus en los lactantes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre el riesgo de la administración de la vacuna de rotavirus para causar invaginación intestinal en lactantes menores de 6 meses, fueron hallados en las siguientes bases de datos Pubmed, Medline, Elsevier, Google Académico, Lilacs, Lipecs, Scielo, Cochrane, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios de revisiones sistemáticas y experimentales.

El conclusión 6 de 10 estudios concluyéndose existe riesgo en nivel medio de invaginación intestinal tras la administración de Vacuna Rotavirus como un efecto adverso infrecuente y sobre todo, en relación con la edad y 1era dosis de administración; pues el 60% de los casos de invaginación observados tuvo lugar en niños en los que se había administrado pasados los 3 meses de edad por lo que se recomienda comenzar el curso de vacunación a las 6-12 semanas de edad, ya que factores como la edad y el número de dosis administradas juegan un papel importante en el riesgo de

invaginación intestinal, asimismo la vacuna de Rotavirus brinda protección alta, segura y sostenida contra la gastroenteritis por rotavirus grave.

El 4 de 10 estudios concluye que no existe riesgo de invaginación por administración de vacuna rotavirus; que las vacunas actuales son efectivas y seguras, aduciendo que no hay riesgo de invaginación, no obstante, se recomienda realizar monitoreo constante.

Por otro lado, no se encontró estudios documentados de riesgo de invaginación intestinal por administración de vacuna rotavirus en lactantes en Perú, por lo que se debería hacer estudios clínicos en busca de evidencias científicas, ya que el ministerio de Salud oferta para la protección de rotavirus en lactantes peruanos, la vacuna rotarix, la misma que según estudios tiene una tasa de riesgo es de 5.1 casos por cada 100 000 niños.

En términos generales, todas las vacunas frente a los rotavirus tienen asociado un pequeño riesgo de invaginación intestinal tras la primera o segunda dosis, pero el cociente beneficio/riesgo favorece su utilización, tanto en países desarrollados como en subdesarrollo; todas las instituciones y agencias reguladoras de biológicos han analizado la seguridad de esta vacuna y tienen conocimiento que hay riesgo, manteniendo que los beneficios de la vacunación superan los riesgos.

5.2 Recomendaciones

El personal de Salud del primer nivel, deben enfatizar arduamente investigaciones que evidencien contundentemente la temática de riesgos, beneficios, limitaciones, definiciones y precauciones en cuanto al uso de inmunológicos como las vacunas con la finalidad de brindar atenciones con calidad y evidencia científica, ya que las normas técnicas impartidas en los diferentes niveles de atención no explican, ni evidencian mediante conocimiento científico y comprobados mediante estudios clínicos la eficacia y riesgos de las vacunas ofertadas en el paquete integral de atención del niño.

No se encontró estudios documentados de riesgo de invaginación intestinal por administración de vacuna rotavirus en lactantes en Perú, por lo que se debería hacer estudios clínicos en busca de evidencias científicas, ya que el ministerio de Salud oferta para la protección de rotavirus en lactantes peruanos, la vacuna rotarix, la misma que según estudios tiene una tasa de riesgo es de 5.1 casos por cada 100 000 niños.

A los profesionales de salud; aunque no existen estudios acerca de ello en el Perú, se debe tomar en cuenta no para evitar la aplicación de la vacuna por que es de beneficio para la reducción de los casos de diarrea por rotavirus, sin embargo se debe tener en cuenta las complicaciones o efectos adversos de la vacuna y prestar atención estos signos que

aparecerían durante la primera semana después de la primera o la segunda dosis de la vacuna contra el rotavirus.

A los profesionales de salud se les recomienda aconsejar sobre los efectos adversos de la vacuna a los padres y cuidadores entre ellos de los riesgos y signos de invaginación intestinal, y la importancia de buscar atención médica temprana si sospechan que su hijo tiene invaginación intestinal.

Orientar a los padres de familia acerca de la invaginación intestinal, para que pueda reconocer o prestar mayor atención a los signos de dolor de estómago, acompañado con llanto severo. Al principio, estos episodios pueden durar apenas algunos minutos, y aparecer y desaparecer varias veces en una hora. Los lactantes podrían flexionar las piernas hacia el pecho, también podría llegar a vomitar varias veces o parecer débil o irritable; o aparecer sangre en sus heces en ciertos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Diarreicas. Organización Mundial de la Salud [Internet] 2017 [Citado 6 de Enero de 2018] Disponible desde: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/>.
2. Organización Mundial de la Salud. Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos. Organización Mundial de la Salud. [Internet] 2013 [Citado 11 de Febrero de 2018] Disponible desde: <http://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/es/>.
3. Burnett E, Parashar U, Tate J. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety, and Future Directions. *Pediatric Drugs*. [Internet] 2018 [Citado 1 de Junio de 2018]; 20: 223–233. Disponible desde: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-29388076>.
4. González A, Sanz A. *Revista Española de Pediatría. Clínica e Investigación*. [Internet] 2013, Mayo – Junio. [Citado 2 de Junio de 2018]; 69(3). Disponible desde: <http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2013/REP%2069-3.pdf#page=6>.
5. Esona PhD M D, Gautam PhD R. *Sciencedirect. Rotavirus* [Internet] 2015 [Citado 2 de Junio de 2018]; 35: 363-391. Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271215000311?via%3Dihub>.
6. Riechmann R. Vacunación frente a rotavirus. *Revista de Pediatría*. [Internet] Madrid; 2006 [Citado 2 de Junio de 2018]; 46. Disponible desde: https://www.sccalp.org/boletin/197/BolPediater2006_46_185-191.pdf.

7. Ellis A. Revista Salud Colectiva. [Internet] 2015 [Citado 2 de Junio de 2018]; 11(3). Disponible desde: https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1851-82652015000300011&script=sci_arttext&lng=es.
8. Comité Asesor de vacunas. Rotavirus. Asociación Española de Pediatría. [Internet] 2018 [Citado 8 de Julio de 2018]. Disponible desde: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35>.
9. Cotesl K, Alvis-Guzmán N, Ricol A, Porras A, Cediell N, Chocontá L. Revista Panamericana de Salud Pública. [Internet] 2013 [Citado 3 de Junio de 2018] Disponible desde: https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892013001000002.
10. Ortigosa del Castillo L. Invaginación Intestinal y Vacunas frente a Rotavirus: ¿Es necesario una vacuna frente a Rotavirus en países industrializados?. Revista Evidencias en Pediatría. [Internet] 2015 [Citado 3 de Junio de 2018]; 11(21) Disponible desde: http://archivos.evidenciasenpediatria.es/files/41-12547-RUTA/021_Editorial.pdf.
11. MINISTERIO DE SALUD. Ministerio de Salud. [Internet].; 2018 [Citado 2 de Junio de 2018]; disponible desde: <https://drive.google.com/file/d/1sDTj8bK5qqFz1LoNgdXPUtNJBq1mSsl/view>
12. Maglione M, Lopamudra L, Ramya S, Newberry S, Shannan R, Perry Tea. American Academy of Pediatrics. [Internet] 2014, Agosto. [Citado 3 de Junio de 2018]; 134(2):325-337 Disponible desde: https://www.epistemonikos.org/es/documents/e51a9a886a61612602b9ae471ab6ec3aeb45793b?doc_lang=en.

13. Yalda L, Valenzuela M, O`Ryan M. Perfil epidemiológico y clínico de la invaginación intestinal en lactantes de la Región Metropolitana. Revista médica de Chile. 2004 Mayo; 132(5). Disponible desde: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000500005
14. Rodríguez O, Segura P, García E. Revista Española de Pediatría. Clinica e investigación. [Internet] 2015 [Citado 10 de Junio de 2018]; 71(5):272-280 Disponible desde: <http://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatría/2015/REP%2071-5.pdf#page=34>.
15. Bines JE. Current Opinion in Gastroenterology. Rotavirus vaccines and intussusception risk. Gastrointestinal Infections. [Internet] 2005, Junio [Citado 5 de Junio de 2018]; 21: 20-25. Disponible desde: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Abstract/2005/01000/Rotavirus_vaccines_and_intussusception_risk.6.aspx.
16. John J, Kawade A, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, Bhandari N, et al.. Elsevier. Vaccine. [Internet] 2014, Agosto. [Citado 24 de Febrero de 2018]; 11(32):104-109 Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091662>.
17. Bhandari N, Rongsen T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Elsevier. Vaccine. [Internet] 2014, Agosto. [Citado 10 de Junio de 2018]; 11(32):110-116 Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091663>.

18. Armah G, Kapikian A, Vesikari T, Cunliffe NJR, Burlington Dea. *The Journal of Infectious Diseases*. [Internet] 2013 [Citado 10 de Junio de 2018]; 208(3):423-431 Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599316>.
19. Lau Y, Nelson E, Poon K, Chan P, Chiu SSR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a human rotavirus vaccine (RIX4414) in Hong Kong children up to three years of age: A randomized, controlled trial. *Vaccine*. [Internet]; 2013 [Citado 10 de Junio de 2018]; 31(18):2253-2259. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499605>.
20. Chang C, Chang M, Lin T, Lee H, Hsieh W, Lee P. Experience of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine among healthy infants in Taiwan [Internet]; 2009 [Citado 10 de Junio de 2018]; 108(4):280-285. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369174>.
21. Kassim P, Eslick G. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. Elsevier. [Internet]; 2017 [Citado 10 de Junio de 2018]; 35(33):4276-4286. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648544>.
22. Tate J, Jason M, Mwenda J, Armah G, Bhavin J, Omere R, et al. Evaluation of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination in Africa. *The New England Journal of Medicine*. [Internet].; 2018 [Citado 18 de Junio de 2018]; 378(16):1521-1528. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Evaluation+of+Intussusception+after+Monovalent+Rotavirus+Vaccination+in+Africa>.

23. Velázquez R, Linhares A, Muñoz S, Seron P, Lorca P, De Antonio R. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. BMC Pediatrics. [Internet].; 2017 [Citado 20 de Junio de 2018]; 17(1) Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237165/>.
24. Rosillon D, Buyse H, Friedland L, Velázquez N, Breuer J, Et al. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. Elsevier. [Internet].; 2015 [Citado 18 de Junio de 2018]; 49(06):4276-4286 Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648544>.
25. Oberle D, Jenke A, vonKries R, Mentzer D, Stanislowski B. Rotavirus vaccination: A risk factor for intussusception?. Bundesgesundheitsbl. [Internet].; 2014 [Citado 20 de Junio de 2018]; 57(2):234-241 Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469287>.