



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y
su relación con la cobertura del programa de
vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5
años en el Perú y según subniveles territoriales**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Ciencias de la Salud

AUTOR

William VALDEZ HUARCAYA

ASESOR

Jorge Odón ALARCÓN VILLAVARDE

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Valdez W. Tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y su relación con la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5 años en el Perú y según subniveles territoriales [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

Hoja de Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	William Valdez Huarcaya
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	21532916
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9724-6194
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jorge Odón Alarcón Villaverde
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07215467
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-0800-2380
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Martha Brígida Martina Chávez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07880214
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Sixto Enrique Sánchez Calderón
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08269463
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Joan Manuel Neyra Quijandría
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10280834
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.1.4.4 Enfermedades prevalentes
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud: -12.0566431 Longitud: --77.0229446

Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019-2022
URL de disciplinas OCDE	Salud pública, Salud ambiental https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05 Epidemiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado

SECCION DOCTORADO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los dieciséis días del mes de agosto del año dos mil veintitrés, siendo las 4:00 pm, ante el Jurado de sustentación, bajo la Presidencia de la **DRA. MARTHA BRÍGIDA MARTINA CHÁVEZ**, y los Miembros del mismo:

❖	DRA. MARTHA BRÍGIDA MARTINA CHÁVEZ	PRESIDENTE
❖	DR. SIXTO ENRIQUE SÁNCHEZ CALDERÓN	MIEMBRO
❖	DR. JOAN MANUEL NEYRA QUIJANDRÍA	MIEMBRO
❖	DR. JORGE ODÓN ALARCÓN VILLAVERDE	ASESOR

El postulante al grado de Doctor es **MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**, don: **WILLIAM VALDEZ HUARCAYA**, procedió a la exposición y defensa pública de su tesis titulada: "**TASA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA Y SU RELACIÓN CON LA COBERTURA DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN CONTRA EL ROTAVIRUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS EN EL PERÚ Y SEGÚN SUBNIVELES TERRITORIALES**" para optar el Grado Académico de **DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD**.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, la cual obtuvo la siguiente calificación: "**A**" **EXCELENTE 19 (DIECINUEVE)** a continuación la Presidenta del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina, proponga que se le otorgue al Magister: **WILLIAM VALDEZ HUARCAYA**, el Grado Académico de **DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD**.

Se expide la presente acta y siendo la 5:00 pm. se da por concluido el acto académico de sustentación virtual.

DRA. MARTHA BRÍGIDA MARTINA CHÁVEZ
PRESIDENTA DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. SIXTO ENRIQUE SÁNCHEZ CALDERÓN
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. JOAN MANUEL NEYRA QUIJANDRÍA
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACION

DR. JORGE ODÓN ALARCÓN VILLAVERDE
ASESOR DE LA TESIS



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA
Vice Decanato de Investigación y Posgrado
SECCION DOCTORADO



“Año de la unidad, la paz y el desarrollo”

INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD N°

El Vicedecano de Investigación y Posgrado y Director de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, deja constancia que:

La tesis (X) Proyecto de investigación () o trabajo de investigación ()

Titulada: **“TASA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA Y SU RELACIÓN CON LA COBERTURA DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN CONTRA EL ROTAVIRUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS EN EL PERÚ Y SEGÚN SUBNIVELES TERRITORIALES”**

Presentada/o por El/La Mg: **VALDEZ HUARCAYA WILLIAM**

Para optar el Grado de Doctor (X)

Grado de Magister ()

Título de Segunda Especialidad ()

Diplomado ()

Ha sido sometida/o a evaluación de originalidad, con el programa informático de similitudes Software TURNITIN con Identificador de la entrega N° **2055726168**

En la configuración del detector se excluyeron:

- Textos entrecomillados
- Bibliografía
- Cadenas menores de 40 palabras
- Anexos

El resultado final de similitudes fue del 4%

Por lo tanto, el documento arriba señalado cumple con los criterios de originalidad requeridos.

Operador del software: **Dra. Alicia Jesús Fernández Giusti** (TURNITIN)

Lima, 05 de mayo de 2023



Firmado digitalmente por IZAGUIRRE
SOTOMAYOR Manuel Hernan FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 03.05.2023 11:51:03 -05:00

DR. MANUEL IZAGUIRRE SOTOMAYOR

Vicedecano

Vicedecanato Académico de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina

INDICE GENERAL

RESÚMEN ABSTRACT

	Pág.
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación Problemática	1
1.2. Formulación del Problema	3
1.3. Justificación teórica	4
1.4. Justificación práctica	5
1.5. Objetivos	5
1.5.1. Objetivo general	5
1.5.2. Objetivos específicos	5
CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Marco Filosófico o epistemológico de la investigación	7
2.2. Antecedentes de investigación	10
2.3. Bases Teóricas	12
2.3.1. Definiciones operacionales de las variables	16
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	18
3.1. Tipo y diseño de investigación	18
3.2. Unidad de análisis	18
3.3. Población de estudio	18
3.4. Tamaño de la muestra	18
3.5. Selección de la muestra	19
3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	19
3.6.1 Técnica	19
3.6.2 Instrumento	22
3.7. Análisis e interpretación de la información	23
3.8. Consideraciones éticas	25
CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
4.1. Análisis e interpretación de resultados	26
4.1.1 Análisis descriptivo de la mortalidad por diarrea	26
4.1.2 Análisis descriptivo de la cobertura de vacunación	31
4.2. Análisis explicativo	34
4.3. Discusión	39
CONCLUSIONES	48
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	57
Anexo 1. Registro de datos de niños fallecidos por enfermedad diarreica aguda. Perú 2002-2016	57
Anexo 2. Estructura de la nueva base de datos de niños fallecidos por enfermedad diarreica aguda. Perú 2002-2016	58
Anexo 3. Consolidado de datos de niños fallecidos por enfermedad diarreica aguda por unidades de análisis para su procesamiento en jointpoint y datos panel. Perú 2002-2016	59

LISTA DE CUADROS Y TABLAS

Tabla 1. Número de defunciones y mortalidad por EDA en menores de 5 años por año. Perú, 2002-2016.

Tabla 2. Número de defunciones y mortalidad en menores de 5 años por EDA según ámbito de residencia y año. Perú, 2002-2016.

Tabla 3. Número de defunciones y mortalidad en menores de 5 años por EDA según región natural y año. Perú, 2002-2016.

Tabla 4. Número de defunciones y mortalidad en menores de 5 años por EDA según quintil de pobreza y año. Perú, 2002-2016.

Tabla 5. Proporción de menores de 12 meses vacunados completamente contra el rotavirus según región político-administrativa, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza por año. Perú, 2009-2016.

Tabla 6. Cambios en la mortalidad promedio por EDA pre-vacunal versus post-vacunal según ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza en menores de 5 años.

Tabla 7. Cambio porcentual anual de la mortalidad por EDA en menores de 5 años por ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza. Perú, 2002-2016.

Tabla 8. Variación de la Razón de Riesgo de Incidencia por ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza. Perú, 2002-2016.

LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1. Mortalidad por EDA en menores de 5 años por regiones político-administrativas y año. Perú, 2002- 2016.

Figura 1: Proceso de selección de los datos de mortalidad. Perú 2002-2016

RESÚMEN

Objetivo: Determinar la relación entre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5 años en el Perú y según subniveles territoriales en el periodo 2002 al 2016. **Metodología:** Se realizó un estudio cuantitativo observacional, analítico, ecológico, retrospectivo con datos de panel. Se aplicó una regresión segmentada que evaluó algún patrón en la tendencia de la mortalidad y luego, un análisis de datos de panel mediante una regresión binomial para estimar la proporción de la reducción en la mortalidad que estaría siendo explicada por la vacunación. **Resultados:** Se encontró un descenso en la mortalidad por diarrea tanto en términos proporcionales al comparar los periodos pre y post vacunación (reducción del 31.1% a nivel país) como en el análisis de tendencia mediante la regresión segmentada joint point (reducción a nivel país del 3.9% anual). Este comportamiento también se presentó en los subniveles territoriales de la Costa, en el ámbito urbano y en los quintiles muy pobre, pobre y regular. Para el nivel nacional, la vacunación estaría explicando entre el 0.88% y el 1.05% de la reducción anual observada en el periodo de estudio. En la Costa, explicaría el 1.28% de la reducción observada, mientras que, en los quintiles muy pobres, pobres y regular la explicación sería del 1.1%, 1.9% y 1.4% respectivamente. No se observó ningún efecto en las regiones de la Sierra y Selva, en los ámbitos de residencia urbano y rural y en los quintiles pobres extremos y aceptable. **Conclusión:** La cobertura de vacunación y las tasas de mortalidad están relacionadas y los cambios observados en esta última están influenciados por las coberturas de vacunación alcanzadas durante el periodo de su implementación. Solo una proporción de la reducción anual en la mortalidad por diarrea fue atribuida a la vacunación contra el rotavirus. Se recomienda promover más el uso de los datos de fuentes secundarias disponibles en el sector salud, como la de defunciones, y relacionarlas con datos que evalúen las intervenciones, de tal forma que monitoricen sus avances en el tiempo.

Palabras clave: Mortalidad, diarrea aguda, vacunación, rotavirus

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between the acute diarrheal disease mortality rate and the coverage of the rotavirus vaccination program in children under 5 years of age in Peru and by territorial sub-levels in the period 2002 to 2016. **Methodology:** A quantitative observational, analytical, ecological retrospective study with panel data was conducted. A segmented regression was applied to evaluate a pattern in the mortality trend and then a panel data analysis using binomial regression to estimate the proportion of the reduction in mortality that could be explained by vaccination. **Results:** A decrease in diarrhea mortality was found both in proportional terms when comparing the pre- and post-vaccination periods (31.1% reduction at the country level) and in the trend analysis by the segmented joint point regression (3.9% annual reduction at the country level). This behavior also occurred in the territorial sub-levels of the Coast, in the urban area and in the very poor, poor and regular quintiles. At the national level, vaccination would explain between 0.88% and 1.05% of the annual reduction observed in the study period. On the Coast, it would explain 1.28% of the observed reduction, while in the very poor, poor and regular quintiles the explanation would be 1.1%, 1.9% and 1.4%, respectively. No effect was observed in the highlands and jungle regions, in the urban and rural areas of residence, and in the extreme poor and acceptable quintiles. **Conclusion:** Vaccination coverage and mortality rates are related, and the changes observed in the mortality are influenced by the vaccination coverage achieved during the implementation period. Only a proportion of the annual reduction in diarrhea mortality was attributed to rotavirus vaccination. It is recommended to further promote the use of data from secondary sources available in the health sector, such as deaths, and to relate them to data that evaluate the interventions in order to monitor their progress over time.

Key words: Mortality, infantile diarrhea, vaccination, rotavirus.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Situación Problemática

En las últimas dos décadas, la mortalidad por enfermedad diarreica aguda ha disminuido en todo el mundo y de manera importante en los países de ingresos bajos y medios. Esta situación ha ocurrido luego de que se implementó de forma masiva la utilización de la estrategia de rehidratación oral, así como por los progresos en el saneamiento básico. (Herrera-Benavente et al., 2018; Troeger et al., 2017; Fischer et al, 2012)

A pesar de lo comentado anteriormente, todavía las enfermedades diarreicas representan una considerable carga de enfermedad en el mundo (GBD 2019), agudizándose esta situación en los países latinoamericanos (GBD 2016) y de manera principal en los niños menores de un año, sobre todo debido a la infección por el rotavirus. (Organización Mundial de la Salud, 2021; Patel et al, 2011; Richardson et al, 2010). A nivel mundial, en una estimación realizada el 2008, la tercera parte de los casos mortales y el 40% de las admisiones hospitalarias por diarrea en menores de 5 años fueron causados por rotavirus; presentándose en la mayor parte de casos en los países en vías de desarrollo (Parashar et al., 2006; Dennehy, 2008; Parashar et al., 2009). Para el 2018 estas cifras descendieron. En América Latina y Caribe las defunciones atribuidas al rotavirus se redujeron en 53.5%; sin embargo, el 80% de las muertes siguen ocurriendo en los países de bajos ingresos.

En el Perú, Las enfermedades diarreicas todavía representan una importante causa de morbilidad en general; así de toda la demanda de atención en los consultorios externos del MINSA, ocuparon el tercer lugar en el 2021 (MINSA 2022). En cuanto al rotavirus, no se disponen de cifras actuales; solo se tiene un estudio publicado en el 2001 (Ehrenkranz et al., 2001) en la que estimó que aproximadamente uno de cada dos niños desarrolla diarrea debido a rotavirus, uno de cada diez acude por ayuda médica, que uno de cada veinte requiere ser internado y que casi uno de cada 400 muere por esta enfermedad. Cada año,

esto representa aproximadamente 384 mil casos, 64 mil consultas, 30 mil hospitalizaciones y 1,600 muertes. (Riveros et al., 2015).

Si bien las mejoras en la calidad del acceso y abastecimiento de agua y alcantarillado, además de las relacionadas al saneamiento básico tuvieron un mayor impacto en las diarreas causadas por bacterias y parásitos, no han demostrado influir de la misma forma en el control de la infección por rotavirus (Parashar et al., 2009). En consecuencia, las tasas de incidencia son semejantes tanto en los países de ingresos bajos como en los de ingresos altos; sin embargo, la letalidad es superior en los países de ingresos bajos. Esta situación es atribuida a la malnutrición y a los problemas de acceso a los establecimientos de salud. (OPS-WHO, 2007; Yalaupari-Mejía et al, 2011).

Por estas consideraciones hoy en día la inmunización contra el rotavirus representa la intervención más adecuada para la prevención de la enfermedad diarreica severa, es decir aquella que requiere hidratación endovenosa o que lleva a hospitalización. (Gonzales et al.,2011; Asociación Española de Pediatría, 2008).

Desde el año 2006, dos vacunas se encuentran autorizadas y disponibles comercialmente: Rotarix™, una vacuna oral monovalente humana (MNV); y RotaTeq™, una vacuna oral pentavalente reagrupada humano bovino (PTV) (OPS-WHO, 2007). Las dos vacunas han demostrado excelentes perfiles de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos, produciendo una protección del 85% al 95% (Ruiz-Palacios et al., 2006; Vesikari et al., 2006).

La vacuna se introdujo en la región de las Américas en el año 2006 y desde el 2009 el Perú la incluyó en el esquema nacional de inmunizaciones, aplicándose la vacuna monovalente a lactantes cuyas edades sean de 2 y 4 meses, siguiendo las recomendaciones de la OPS/OMS (Ministerio de Salud, 2013)

En los países de América Latina se estima que la inmunización frente al rotavirus reducirá la tasa de mortalidad por diarrea debida a rotavirus en alrededor del 60% (PAHO, 2004). Sin embargo, esta reducción podría ser variable y el efecto

se verá influenciado por diversos factores relacionados a la condición nutricional del niño o a los referidos a las condiciones de vida u oferta de los servicios de salud, los que estarían en relación directa al desarrollo económico del país (Parashar et al., 2009; Esparza-Aguilar M et al., 2009; Oliveira et al., 2010).

En el Perú, las muertes por diarrea vienen descendiendo progresivamente desde hace 30 años (Ministerio de salud, Lima 2018); sin embargo, esta reducción se desacelera a partir del año 2000, manteniendo una tasa constante de 10 muertes por 100 mil niños hasta el 2009, para posteriormente caer a una tasa de 8. Se desconoce cuánto de esta reducción está relacionada a la vacunación contra el rotavirus.

1.2. Formulación del Problema

¿Existe relación entre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5 años en el Perú y según subniveles territoriales en el periodo 2002 al 2016?

Problemas específicos

¿Existe relación entre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda antes y después de la implementación del programa de vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5 años en el Perú en el periodo 2002 al 2016?

¿Existe relación entre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda antes y después de la implementación del programa de vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5 años en los subniveles territoriales de regiones político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza del Perú en el periodo 2002 al 2016?

1.3. Justificación teórica

La vacuna antirrotavírica fue introducida en los países de América Latina con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad diarreica aguda

secundaria a rotavirus. Sin embargo, en ocasiones no se lograría la reducción prevista debido a la presencia de factores que estarían en relación directa con el desarrollo económico de los países (Parashar et al., 2009; Esparza-Aguilar et al., 2009; Do et al., 2010).

En función a ello, se desarrollaron diversos estudios con la finalidad de estimar el efecto de la inmunización frente al rotavirus, los cuales fueron realizados previos a la introducción de la vacuna o en las etapas tempranas posteriores a su introducción. Si bien estos estudios son necesarios e importantes, también lo son aquellos que monitorizan su implementación, tal como lo sugiere la OMS al plantear que conforme se van consolidando programas de inmunización, deberían contarse con estimaciones mundiales y nacionales de la carga de la enfermedad, especialmente la mortalidad asociada al rotavirus.

Frente a la situación planteada, la presente investigación determinará si existe relación entre la tasa de mortalidad por la enfermedad diarreica aguda y la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus en el Perú. De esta manera se sabrá si las variaciones en las muertes por diarrea es resultado o no de la cobertura del programa de vacunación y si está de acuerdo con lo esperado en el contexto mundial.

Además, permitirá conocer si estos cambios se ven influenciados por factores socioambientales como condición de pobreza, ámbito urbano-rural y región natural, tal como se encontraron en otros estudios (Yalaupari-Mejía et al., 2011; Richardson et al., 2010) y que tendrían algún grado de influencia sobre el efecto de la vacunación, pudiendo modificar el resultado sobre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica. Esto permitirá que los decisores dispongan de información y de ser el caso realicen los ajustes necesarios.

1.4. Justificación práctica

Los resultados obtenidos de este estudio tendrán importancia práctica, porque ayudarían a los decisores a evaluar posibles beneficios de la vacunación contra

el rotavirus en la reducción de la mortalidad, y también identificar los factores que no estarían permitiendo alcanzar los logros previsibles de esta intervención. Asimismo, promoverá prácticas de evaluación de intervenciones usando la evidencia disponible en las diversas fuentes administrativas de datos oficiales; de esta manera se incentiva y promueve el uso de datos secundarios cada vez más accesibles a la comunidad científica en general.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Determinar la relación entre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus en niños menores de 5 años en el Perú y según subniveles territoriales en el periodo 2002 al 2016.

1.5.2. Objetivos específicos

- a) Determinar la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años, antes y después de la implementación del programa de vacunación contra el rotavirus en el Perú y según regiones político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza en el periodo 2002 al 2016.
- b) Determinar la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus en el Perú y según regiones político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza en el periodo 2009 al 2016.
- c) Determinar la tendencia de la tasa de mortalidad por diarrea en niños menores de 5 años del Perú y según regiones político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza en el periodo 2002 al 2016.
- d) Determinar la reducción relativa de la tasa de mortalidad por diarrea, anterior y posterior a la implementación de la vacuna antirrotavírica en el Perú y según regiones político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza en el periodo 2002 al 2016.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Marco Filosófico o epistemológico de la investigación

La búsqueda de la relación entre una intervención y su efecto esperado es parte de un proceso permanente para la mejora de las prácticas en la salud pública. Por tanto, su conocimiento es vital para su generalización, modificación o caso contrario para su discontinuación.

Desde sus orígenes las vacunas fueron concebidas como aquellas intervenciones destinadas a evitar las muertes que azotaban a la humanidad. La era de las vacunas comienza en 1796 cuando Edward Jenner demostró con evidencia la protección contra la viruela humana al inocular material de las lesiones (pústulas) de la viruela bovina; siendo de este modo la primera vacuna que se conoció y se difundió en el mundo (Quezada, 2020). Posteriormente, Louis Pasteur desarrolló otras como la vacuna contra la rabia, e introdujo el término vacuna en honor a los experimentos con las vacas de Jenner.

Años más tarde, se establecieron diversas campañas alrededor del mundo, en las que cabe destacar la expedición filantrópica de Carlos IV, quien dispuso extender la vacunación contra la viruela en todas sus colonias españolas y así evitar más muertes de los pobladores residentes en sus territorios (Rabí, 2005). Estas expediciones lograron buenos resultados al instruir a los sanitarios locales y crear juntas de vacunación para conservar, producir y abastecer vacunas activas y así dar continuidad a la práctica de la vacunación en el tiempo. Sin embargo, posterior a la independencia americana la viruela continuó afectando a más personas produciendo enfermos y muertos, observándose además una disminución en la calidad de la vacuna utilizada. Esta situación determinó que se implementen una serie de medidas para optimizar el control y lograr el efecto deseado. Esto podría ser considerado como una práctica racional de evaluación de una intervención realizada en aquellas épocas acompañada de una adecuada toma de decisiones.

El estudio de la mortalidad como fuente de análisis de una intervención ha sido objeto de evaluación permanente para identificar potenciales factores que se relacionen con un adecuado o pobre desempeño en los resultados sanitarios. Constituye la evidencia más tangible y sensible cuando se busca alguna relación con la intervención evaluada. En el caso particular de las vacunas, el análisis de la mortalidad evaluada mediante su magnitud de manera puntual o en el tiempo han permitido conocer mejor su efectividad, que aplicado en un contexto de salud pública determinará la conducta a seguir durante su implementación a nivel comunitario.

En términos prácticos, es lo que se debería realizar; sin embargo, se percibe un cierto temor al hacer seguimiento de las intervenciones implementadas, lo que determina que no sea una actividad rutinaria durante su ejecución, a pesar de haber estado considerada en el ciclo de la implementación de un programa. En este sentido los responsables de la conducción de los mismos muchas veces desalientan estas prácticas argumentando falta de personal o recursos económicos para su realización enfocando su acción en el cumplimiento de metas. Es posible también, que el personal de salud, que ejerce directamente el trabajo operativo con la población, influya también en esta decisión pues si los resultados son desfavorables podría significar un fracaso de su trabajo, prefiriendo asumir que todo está bien y no analizar ciertos factores que podrían afectar los resultados. Probablemente, esta actitud se vea alimentada además por el hecho que cuando los resultados no son los esperados, la responsabilidad siempre recae en el personal de salud y las evaluaciones se convierten en acciones más punitivas que formativas y correctivas.

La vacuna contra el rotavirus forma parte del calendario de vacunación en el país desde el 2009 y tiene como finalidad reducir aún más la mortalidad asociada a diarrea. El conocimiento de su evolución es necesario para el seguimiento del impacto del programa de vacunación. Por tanto, si bien la muerte podría significar un resultado no deseable sobre todo cuando son prevenibles a través de la vacunación, su abordaje mediante un análisis explicativo permitirá disponer con elementos objetivos para realizar los ajustes necesarios durante su implementación. En base a lo anteriormente mencionado, es inevitable

preguntarse ¿cómo el conocer la relación entre la tasa de mortalidad y la cobertura del programa podría permitir una mejor dirección en el seguimiento de la implementación de la vacunación? Es una pregunta que la desarrollaremos en el presente estudio en primer lugar mediante la corroboración de la relación entre ambas variables y en segundo lugar con la identificación de factores que impiden que se logren los resultados. Por tanto, si realizamos las correcciones y adecuaciones en los procesos de implementación y ejecución del programa de vacunación, podremos conseguir los resultados esperados que se traduciría en una reducción importante de la mortalidad, mejorando de esta manera el estado de salud de los niños menores de 5 años.

Bajo una mirada filosófica, Pawson y Tilley al desarrollar el termino realismo científico consideran que una intervención funciona (o no) porque los actores toman decisiones particulares en respuesta a la intervención (o no) (Pawson y Tilley, 2001). Por tanto, los fundamentos epistemológicos de la evaluación realista que se desprenden del marco teórico planteado por Pawson y Tilley refiere que cualquier estrategia de intervención es meramente teórico y la función del evaluador es reconocer dichas teorías y su relación con el entorno, valorando de este modo las intervenciones que tienen efecto según la situación presentada (Contandriopoulos y Brousselle, 2012). Es así que, bajo la perspectiva de la OMS, la evaluación se considera un proceso de análisis reflexivo sustentado en datos provenientes de los resultados de un programa, considerando explicaciones si los cambios observados son atribuibles o no de la intervención (OMS, 2011).

Con la presente tesis se pretende promover e incentivar la práctica de evaluar las intervenciones, de tal forma que se conozca si los resultados están dentro de lo esperado, o existen factores que impiden alcanzar los objetivos previstos.

2.2. Antecedentes de investigación

Si bien las vacunas disponibles tanto en su forma monovalente como la pentavalente muestran buenos niveles de eficacia (Ruiz-Palacios et al., 2006; Vesikari et al., 2006) y que han servido de sustento para su inclusión en los calendarios de vacunación de los programas nacionales de inmunizaciones, diversos estudios realizados posterior a su implementación presentaron resultados variables.

En una investigación realizada en lactantes de 2 y 4 meses en once países de Latinoamérica y Finlandia que recibieron la vacuna antirrotavírica, encontraron una elevada eficacia contra la diarrea grave y para la hospitalización por rotavirus (entre el 85% y 100%). Asimismo, la hospitalización por diarrea de cualquier causa se redujo en un 42 por ciento (Ruiz-Palacios et al., 2006).

Otra investigación realizada en lactantes sanos de aproximadamente 6 a 12 semanas de edad, encontró que luego de la vacunación, redujeron sus hospitalizaciones y las visitas al departamento de emergencias relacionadas con la gastroenteritis por rotavirus G1-G4 en un 86%, concluyendo que la vacuna fue eficaz en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus, disminuyendo las enfermedades graves y los contactos de atención médica (Vesikari et al., 2006).

En México, se evaluó el efecto de la vacuna contra el rotavirus en la mortalidad por enfermedad diarreica aguda; los autores hicieron 2 mediciones, una en el periodo 2004-2007 (año 2007, se inició la vacunación universal contra el rotavirus) y la otra en el 2009. Se observó una reducción del 31% en el número de muertes y del 28.5% en la tasa de mortalidad. Los autores concluyeron que la reducción es baja y no está dentro de lo esperado, indicando que una posible explicación de ello podría ser el estado nutricional de la población (Yalaupari-Mejía et al., 2011).

También se analizaron los efectos tempranos de la vacuna contra el rotavirus en diversos países. Se observó que, en algunos países, en donde ya se estaba

aplicando la vacuna como en Centro América, EEUU, Australia y Brasil, los resultados fueron muy variados. Así en Australia la reducción en las admisiones hospitalarias fue muy importante, en más del 80% (Buttery et al., 2011; Kirkwood et al., 2011), mientras que en México (Quintanar-Solares et al., 2011) y Panamá (Molto et al., 2011) las reducciones fueron muy bajas (reducción entre 11 y 40%). En Brasil (Carvalho-Costa et al., 2011), por el contrario, se observó un aumento, sugiriendo posibles factores de tipo ecológico como responsables de ello. También se observó efectos indirectos en niños no vacunados como lo visto en El Salvador (Yen et al., 2011; Patel et al., 2011).

En otro estudio realizado en México en niños menores de 5 años en donde se evaluó las muertes por diarrea en niños antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus, correlacionando las tendencias con la cobertura de vacunación, se encontró que hubo una reducción del 35% en la tasa de mortalidad al año de haberse iniciado la vacunación, además demostraron que no hubo reducción en los no vacunados al evaluar a los niños de 24 meses (Richardson et al., 2010).

En Perú, luego de la introducción de la vacuna contra el rotavirus, si bien se ha continuado con los reportes tradicionales sobre la situación epidemiológica de la diarrea, no se encuentra datos sobre la relación entre el efecto de la vacunación sobre indicadores de morbilidad y mortalidad por diarrea. Así, después de la implementación de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad diarreica debida a rotavirus en el Sistema Nacional de Vigilancia (julio- 2009), no se dispone de información de cómo ha variado la tendencia de los indicadores epidemiológicos. Los análisis publicados en el boletín del CDC-Perú, solo dan cuenta de la tendencia de las diarreas en general, pero sin diferenciarlo por tipos de agentes etiológicos ni relacionarlos con las defunciones (Yslache, 2022; Ordóñez, 2016). En otra publicación realizada a tres años de haber introducido la vacuna contra el rotavirus, los hallazgos solo se limitaron a identificar que el grupo etario más afectado en los hospitales incluidos en la vigilancia centinela fueron los niños menores de 2 años ($p=0,514 > 0,05$) y aquellos niños que no recibieron la vacuna antirrotavírica; entre los genotipos identificados con mayor

frecuencia estuvieron P[8]G1, (29 %), P[8]G2 (12%), P[6]G1 (11%) y P[4]G2 (8%). (Suarez-Jara et al., 2012)

En la revisión de las tesis universitarias, se observó que en general solo dan cuenta de las características epidemiológicas de las diarreas. Así, por un lado, se analizaron los factores de riesgo para enfermarse por diarrea (Evangelista Portillo, 2019), y por otro, a pesar de haber planteado la necesidad de analizar la eficacia de la vacuna-antirrotavírica, los resultados se enfocaron en determinar la variación en la diversidad de los rotavirus circulantes luego de la introducción de la vacuna. Si bien este último, se acercó a conocer el efecto de la vacuna, no lo asoció con indicadores de la mortalidad por diarrea (Oyola Lozada, 2015)

2.3. Bases Teóricas

La enfermedad diarreica aguda (EDA). Es una enfermedad habitualmente de causa infecciosa, que puede ser originada por virus, bacterias y parásitos. La incidencia de los agentes patológicos está en función de la edad, procedencia y si el diagnóstico realizado es a nivel comunitario o en un establecimiento de salud. (Mosqueda et al., 2010; Riveros et al., 2015).

Según el estudio global multicéntrico de enfermedad diarreica, la mayor parte de los enfermos que tuvieron diarrea moderada y severa en los países de ingresos bajos y medios fueron ocasionados por rotavirus, *Cryptosporidium*, *E. coli* enterotoxigénica con toxina termoestable (ETEC-ST) y *Shigella*. (Kotloff et al., 2013). En general, estos agentes desencadenan procesos inflamatorios, alterando la absorción de nutrientes, la difusión de agua y electrolitos en el intestino ya sea a través de procedimientos enterotóxicos, enteroinvasivos y osmóticos.

La diarrea se caracteriza por la mayor frecuencia en las deposiciones, pudiendo tener la presencia o no de mucosidad y sangre; además puede existir fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Este cuadro clínico puede durar entre 3 a 5

días hasta un máximo de 14 días. La deshidratación viene a ser una de sus complicaciones y si no se trata es la causante de la muerte. (Mosqueda et al., 2007).

En el mundo aproximadamente un tercio de las gastroenteritis severas son atribuibles al rotavirus. Éste es un virus ARN con dos cadenas y pertenece a la familia Reoviridae, se dividen en siete grupos (A-G); sin embargo, sólo los grupos A, B y C infectan a los seres humanos, siendo el grupo A el más importante.

La clasificación de rotavirus se cimienta en las características de los antígenos de 2 proteínas: la VP7 (conocida también como tipo G) y la VP4 (tipo P). A nivel mundial prevalecen la G1P[8], que es la que ocasiona la mayor parte de las infecciones; la G2P[4], G3P[8] y G4P[8]. Adicionalmente, existen otras con el serotipo G5, G8 y G9. Este último es el quinto serotipo de mayor relevancia en el mundo (OPS-WHO, 2007; Yue Li, et al., 2014).

En la diarrea por rotavirus los síntomas pueden ser semejantes a otros agentes infecciosos que causan diarrea acuosa en infantes. El cuadro clínico está en función con la edad del paciente, en los lactantes y preescolares aparece primero los vómitos y luego la diarrea de tipo líquido, además de fiebre y si no se hidrata inmediatamente aparecen los signos y síntomas de la deshidratación. Es común también que exista tos y secreción nasal antes de la diarrea.

Al igual que otros procesos diarreicos, la deshidratación de tipo isotónica es la complicación más frecuente, pudiendo acompañarse de acidosis metabólica e hipokalemia, conllevando a un choque hipovolémico y posteriormente la muerte. También se pueden presentar convulsiones y aspiración bronquial del contenido emético. (OPS-WHO, 2007)

Diversas intervenciones se han realizado en las últimas décadas para reducir la morbilidad por diarrea, entre ellas las mejoras en el saneamiento básico y acceso a agua segura, las que han tenido un fuerte impacto en la incidencia por esta enfermedad en los países de ingresos bajos y medios.

La mortalidad por diarrea también se ha reducido en varias partes del mundo, la misma que es atribuida, principalmente al manejo oportuno de la diarrea en el hogar y al uso de las sales de rehidratación oral sobre todo cuando la deshidratación fue leve-moderada.

Si bien las intervenciones señaladas tuvieron un mayor impacto en las diarreas causadas por bacterias y parásitos, no han demostrado influir de la misma forma en el control de la infección por rotavirus. (Parashar et al., 2009). Esto explica por qué la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad todavía no haya logrado una reducción importante.

En este sentido, las estrategias se enfocaron en buscar nuevas alternativas de intervención, orientadas a enfrentar el agente causal (virus), en razón a que continuaban ocasionando la mayor cantidad de diarreas y más aún se asociaban a deshidratación severa con desenlaces fatales. Es así como surgió la propuesta de desarrollar una vacuna contra aquellos virus responsables de la mayor incidencia de diarrea en el mundo.

Vacuna contra el rotavirus. Luego de diversos estudios, en 1998 por primera vez se autorizó el uso de la vacuna contra el rotavirus; sin embargo, poco tiempo después tuvo que ser retirada por algunos efectos adversos. Posteriormente, sucesivas investigaciones en vacunación permitieron contar con biológicos cada vez más eficaces y seguros y es así como desde el año 2006, dos nuevas vacunas fueron autorizadas y disponibles comercialmente: Rotarix™, una vacuna oral monovalente humana (MNV); y RotaTeq™, una vacuna oral pentavalente reagrupada humano bovino (PTV) (OPS-WHO, 2007). La vacuna monovalente contiene retrovirus humano vivo atenuado y protege contra las cepas G1P [8] (además se ha comprobado protección cruzada con otras cepas: G1, G2, G3, G4 y G9), y la vacuna pentavalente se obtiene de cepas bovino-humanos y ofrece una protección contra los 5 serotipos más comunes G1, G2, G3, G4 y [P8].

Las dos vacunas han demostrado excelentes perfiles de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos, produciendo una protección del 85% al 95% (Ruiz-Palacios,

et al., 2006; Vesikari et al., 2006), constituyéndose en la mejor estrategia de prevención de la enfermedad diarreica severa. (Perez-Schael et al., 2012; Gonzales et al., 2011; Asociación Española de Pediatría, 2008).

En consecuencia, las dos vacunas son recomendadas por la OMS para proteger a los niños, sobre todo en países que tiene altas tasas de mortalidad infantil y alta mortalidad en niños menores a 5 años por diarrea (Lepage & Vergison, 2012). A enero del año 2022, las dos vacunas han sido incluidas en los calendarios de inmunizaciones de 114 países a nivel mundial (Tate et al., 2016; ROTA 2022).

Los protocolos de inmunización varían entre las dos vacunas. Para la pentavalente se aplica tres dosis por vía oral: a las edades de 2, 4 y 6 meses; la primera dosis debe aplicarse entre 6 a 12 semanas de edad y luego las siguientes dosis a intervalos de 4 a 10 semanas. La vacuna monovalente se administra en dos dosis: la primera dosis se aplica entre las 6 y 14 semanas de edad, aunque se recomienda hacerlo antes de la sexta semana; la segunda dosis se aplica entre las 14 y 24 semanas. Se aconseja que entre una y otra dosis debe haber por lo menos 4 semanas (Peter et al., 2002).

La vacunación contra el rotavirus aplicada de manera rutinaria mediante los programas nacionales de inmunización ha evitado entre 800 mil y 900 mil muertes futuras en el periodo 2011 y 2020 (IVAC 2022); sin embargo, los efectos son variables entre los países. Por tanto, es necesario el seguimiento de la efectividad vacunal sobre la morbilidad y mortalidad luego de la implementación de los programas de vacunación.

La tasa de mortalidad. Es una medida epidemiológica que evalúa el riesgo de morir por una causa específica, en este caso enfermedad diarreica aguda (definida por los códigos CIE 10 A00-A09) ocurridas en los niños menores de 5 años.

2.3.1 Definiciones operacionales de las variables

En este estudio se analizó la relación entre la tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y la cobertura del programa de vacunación contra el rotavirus, las que podrían estar influenciadas por determinadas variables asociadas como regiones político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y pobreza. A continuación, se presentan las definiciones operacionales de las variables.

Tasa de mortalidad por enfermedad diarreica aguda

Es una variable tipo demográfica, sus valores son calculados al dividir el número de muertes por enfermedad diarreica aguda (EDA) entre la población de niños y multiplicarlo por un factor de 100 mil. Se consideró como muertes por EDA a aquellas que estuvieron comprendidas entre los códigos A00-A09 de la CIE 10. Los datos de población fueron determinados por INEI.

Cobertura del programa de vacunación contra rotavirus

Es una variable de oferta de servicios de salud que evalúa el acceso que tiene una población a un determinado servicio (vacunación contra el rotavirus) (Ministerio de Salud, Lima 2006). Para su evaluación se utilizó el indicador proporción de niños menores de 12 meses con vacuna completa contra el rotavirus, que resulta de dividir el número de niños con vacunas completas contra el rotavirus entre la población de niños y multiplicarlo por un factor de 100. Se consideró que un niño ha recibido vacuna completa si recibió las 2 dosis de vacuna contra el rotavirus. Sus valores proceden de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar el INEI.

Pobreza

Es una variable de tipo social, sus valores son determinados por el INEI a través de los mapas de pobreza, la cual es calculada en los censos poblacionales y ajustada anualmente en las encuestas ENDES. Para esta variable se consideran las categorías: pobre extremo, muy pobre, pobre, no pobre y aceptable.

Ámbito de residencia

Es una variable de tipo geográfico. Para esta variable se consideran las categorías determinadas por el INEI como son urbano y rural.

Región natural

Es una variable de tipo geográfico. Para esta variable se consideran las categorías determinadas por el INEI como son costa, sierra y selva.

Región político-administrativa

Es una variable de tipo geográfico. Para esta variable se consideran las categorías determinadas por el INEI como son las 25 regiones, incluyendo el Callao.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y Diseño de Investigación

Se realizó un estudio cuantitativo observacional, analítico, ecológico, retrospectivo con datos panel.

3.2. Unidad de análisis

Niños menores de 5 años de las regiones político-administrativas, los ámbitos de residencia, regiones naturales y quintiles de pobreza para el periodo de estudio.

3.3. Población de estudio

Niños menores de 5 años pertenecientes a las 25 regiones político-administrativas, los 2 ámbitos de residencia urbano y rural, las 3 regiones naturales de la costa, sierra y selva y los 5 quintiles de pobreza como los pobres extremos, muy pobre, pobre, no pobre y aceptable para el periodo 2002 al 2016.

3.4. Tamaño de muestra

La presente investigación no utiliza muestra, porque emplea todas las muertes que han sido registradas en la base de mortalidad del periodo 2002-2016 de la Oficina General de Tecnologías de la Información (OGTI) del Ministerio de Salud (MINSA); también se usan los datos procedentes de las encuestas del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) de los años 2009 al 2016.

3.5. Selección de la muestra

No aplica.

3.6. Técnicas de recolección de datos

3.6.1 Técnica

Recolección de Fuentes secundarias. Para la presente investigación se recolectaron los datos proveniente de fuentes secundarias. A continuación, se describen cada una de las fuentes y se detalla la técnica empleada para la recolección de los datos.

a. Base datos defunciones 2002-2016. En el Perú, las defunciones están dentro del sistema de hechos vitales y es responsabilidad de la Oficina General de Tecnologías de Información del MINSA, a través del cual se registran todas las defunciones que ocurren en el país. Hasta antes del 2016, la certificación de la defunción se hacía solo de forma impresa (en papel); pero luego de la publicación de la Resolución Ministerial RM 280-2016/MINSA se inicia la regulación del Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF) y de este modo realizar vía online la certificación de las defunciones.

La mayoría de los certificados que llegan hacia el nivel regional no pasan por un correcto control de calidad, por lo que este proceso se realiza en su totalidad en el nivel nacional.

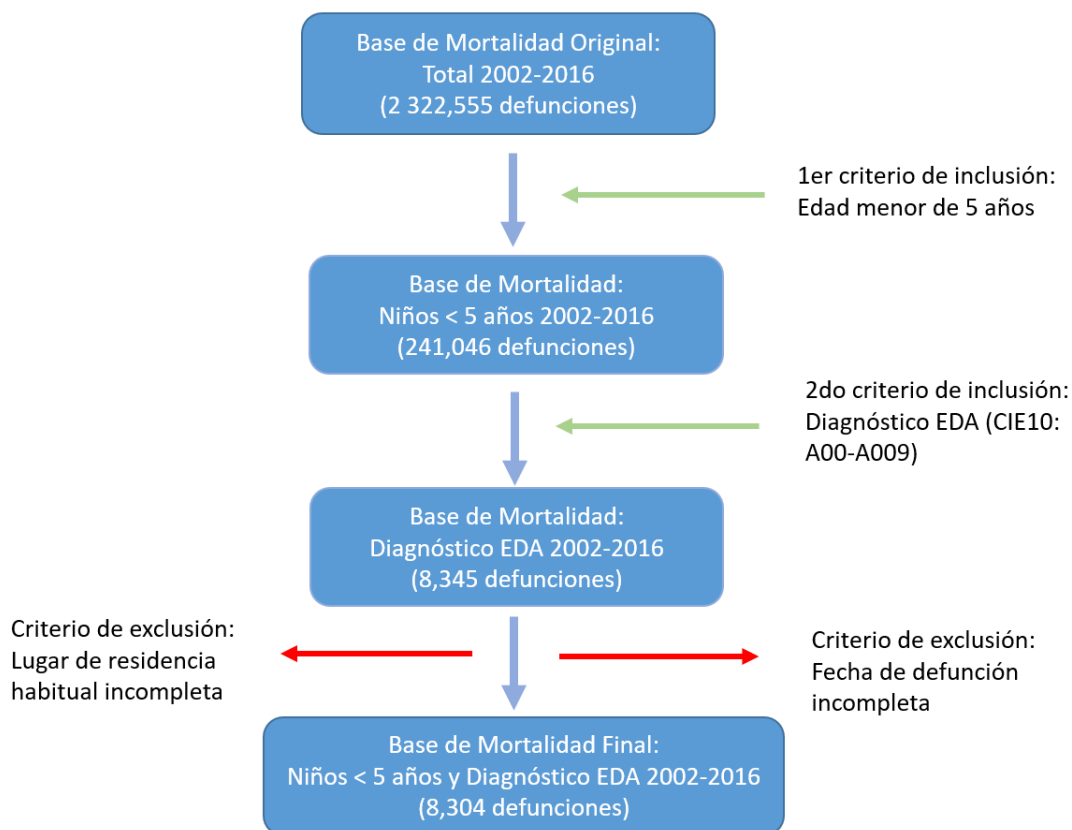
Cabe precisar que las bases de datos de defunciones utilizadas en esta investigación ya contaban con un corrección de la calidad y del subregistro y que fueron realizados por la OGTI-MINSA, cuyo procedimiento la detallamos a continuación.

La corrección de la calidad de los datos de mortalidad se basó en las reglas de selección planteadas en el módulo II de la décima revisión de la Clasificación

Internacional de Enfermedades (CIE-10). El subregistro fue corregido utilizando las muertes estimadas por el INEI; posteriormente se distribuyó las muertes faltantes para cada grupo de causa de acuerdo a la edad y sexo, de tal manera que se llegó a completar el número de las defunciones estimadas (OPS, 2003). En esta redistribución se utilizó un ponderado por procedencia del fallecido, evitando así la sobreestimación en determinadas causas de muertes o en algún distrito o provincia.

En la base de defunciones se aplicó el primer criterio de inclusión referido a seleccionar todas las muertes de los niños menores de 5 años ocurridas en el periodo 2002-2016. Luego, de la variable causa básica de muerte solo se incluyó los códigos A00-A09 de la CIE-10, que son los diagnósticos de Enfermedades Diarreicas Agudas (EDA). Se excluyeron los registros de defunciones que tenían información incompleta de lugar de residencia habitual del fallecido o la fecha de defunción.

Figura 1: Proceso de selección de los datos de mortalidad. Perú 2002-2016



b. Datos de cobertura vacunación. Para conocer la cobertura de vacunación, se obtuvo los datos de la proporción de niños menores de 12 meses con vacuna completa (que hayan recibido las 2 dosis) contra el rotavirus desde el 2009 al 2016 procedentes de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar del INEI.

La cobertura de vacunación se expresó en porcentaje y se utilizaron los estimados para el nivel nacional y por subniveles como regiones político-administrativas, ámbitos de residencia, regiones naturales y quintiles de pobreza (<https://proyectos.inei.gob.pe/endes/ppr.asp>).

c. Datos del INEI. La información de la condición de pobreza se obtuvo de las cifras publicadas en los mapas de pobreza que elabora cada año el INEI. Para cada niño fallecido se le asignó una nueva variable denominada quintil de pobreza, cuyo resultado (pobre extremo, muy pobre, pobre, regular y aceptable)

derivó de la condición de pobreza del distrito de residencia que figura en el mapa de pobreza del INEI.

La información sobre el ámbito de residencia (urbano/rural) y región natural (costa/sierra/selva) también se obtuvo de los datos publicados por el INEI. De manera similar a lo mencionado anteriormente para la pobreza, a cada niño fallecido se le asignó las variables ámbito de residencia y región natural, cuyos resultados (urbano/rural, o costa/sierra/selva) provienen de lo que el INEI ha catalogado para el distrito de residencia del fallecido.

Finalmente, la información de población para los años de estudio, por grupos de edad y por ámbito geográfico provinieron del INEI y se utilizaron como denominador para el cálculo de las tasas de mortalidad del Perú y de los demás subniveles territoriales.

3.6.2. Instrumento

Como se mencionó anteriormente para el presente estudio se utilizó la base de defunciones del 2002 al 2016. De esta base solo se seleccionó las variables de ubicación geográfica de la residencia habitual, fecha de defunción, sexo, edad (menor de 5 años) y causa básica de muerte (diagnóstico de EDA); no se tomaron en cuenta los datos referidos a la identificación de los fallecidos. Para ello se diseñó un instrumento con las variables seleccionadas (Anexo N° 01), resultando un total de 8304 defunciones. Con estos datos se elaboró una nueva base en Microsoft Excel 2010 a los que se añadieron los datos procedentes del INEI como ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza (Anexo N° 02). Posteriormente se obtuvo el número de defunciones por año de estudio y para cada unidad de análisis, los cuales fueron trasladados a una tabla resumen a la que se agregó los datos de cobertura de vacunación (Anexo N° 03), las que se usaron como insumo para su posterior procesamiento con los software estadísticos joint point versión 4.6.0.0 y Stata versión 14.

3.7. Análisis e interpretación de la información

Las tasas de mortalidad por EDA se estimaron de manera puntual para cada uno de los años de estudio para el nivel nacional, por región político-administrativas, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza. Los datos de cobertura de vacunación contra el rotavirus se presentan bajo los mismos niveles de análisis.

También se calcularon la tasa media de mortalidad por EDA para los periodos pre-vacunal (2002-2008) y post-vacunal (2009-2016), con el fin de analizar el cambio de las mismas mediante la diferencia porcentual de tasas.

Para evaluar si los cambios observados en la mortalidad tienen algún patrón de tendencia definida, se realizó un análisis de regresión segmentada. En razón a que la tasa de mortalidad proviene del número de defunciones que es una variable de conteo, se utilizó la regresión de Poisson, lo cual permitió conocer el cambio porcentual anual (APC por sus siglas del inglés Anual Percentage Change) antes y después del inicio de la vacunación y también durante todo el periodo; considerándose las diferencias significativas si el p valor es menor a 0.05. Este procedimiento se realizó mediante el software estadístico Join point (National Cancer Institute, 2018).

Para interpretar los resultados de los APC y determinar la existencia de tendencias ascendentes o descendentes, se tuvo que analizar los valores p de la prueba de regresión. Solo si el valor de p fue <0.05 se consideraba que había tendencia, y esta era ascendente cuando el valor de la APC fue >0 y descendente si el valor de la APC fue <0 .

Cuando el valor de p fue >0.05 y el APC >6 se consideró "incremento progresivo, pero aún no tendencia", cuando el APC fue $<- 6$ se consideró "reducción progresiva pero aún no tendencia" y cuando el APC estaba entre $+6$ y -6 la tendencia fue estacionaria.

Finalmente, para determinar si hay relación o asociación entre la vacuna y la mortalidad por diarrea se realizó un análisis de regresión de Poisson o regresión binomial, dependiendo si se cumplió o no el criterio de equidispersión. Sin embargo, la regresión se hizo bajo el supuesto de análisis de datos de panel, tomando en cuenta que se midió de manera repetida la tasa de mortalidad a lo largo del periodo de vacunación. Similar a lo comentado anteriormente, este análisis se realizó tanto a nivel nacional como en los distintos subniveles territoriales, identificando en cada uno de ellos el efecto de la vacunación a través de la reducción o aumento de la tasa de mortalidad por cada año. Para ello, los datos fueron procesados con el software estadístico STATA versión 14.

Este análisis de datos de panel no solo determinó si hubo asociación (cuando el p-valor fue menor a 0.05), sino que calculó la razón de riesgo de incidencia (RRI) al relacionar las tasas de mortalidad en los vacunados respecto a los no vacunados. Se consideró que la vacunación redujo la tasa de mortalidad cuando la RRI fue menor a 1 y el p-valor menor a 0.05. Un p-valor mayor a 0.05 determinó que no hubo efecto de la vacunación sobre la tasa de mortalidad. Para una mejor interpretación se calculó el porcentaje de reducción de la mortalidad atribuido a la vacunación, el cual se obtuvo al multiplicar por 100 el coeficiente de regresión binomial.

Finalmente, es necesario mencionar que en la presente investigación no se incluyeron variables que podrían tener efecto en la mortalidad por diarrea tales como la cobertura de agua potable, acceso oportuno a los servicios de salud, estado nutricional, bajo peso al nacer o lactancia materna. La razón principal de su no inclusión fue por la imposibilidad para estimar la mortalidad por diarrea o la cobertura de vacunación según estas variables. Sin embargo, las variables que se utilizaron como ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza además de permitir un cálculo de la mortalidad y cobertura, se utilizan con frecuencia como un proxy de medida de aquellas variables no incluidas comentadas líneas arriba.

3.8. Consideraciones éticas

La presente investigación, debido a que analizó datos secundarios, es de muy bajo riesgo para los participantes, cumpliendo con el principio de no maleficencia. Al estar los datos sin identidad de los participantes no se afectó la confidencialidad por lo cual la privacidad estuvo conservada.

La utilidad y el beneficio de la presente investigación no están dirigidos para los participantes directamente, sino que los resultados podrán ser utilizados para la creación de políticas de salud referida a la intervención con las vacunas y que servirán para disminuir la mortalidad por diarrea en niños menores de 5 años en Perú.

Tanto hombres como mujeres participaron en la investigación mientras cumplieron con los criterios de inclusión, teniendo todos la misma probabilidad de ingresar sin haber discriminación ni favorecidos ya sea por raza, edad, religión, estado socioeconómico, entre otros. Al usar datos secundarios de defunciones y de vacunación, la presente investigación no requirió consentimiento informado.

La presente investigación contó con aprobación del comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad nacional Mayor de San Marcos (código de estudio N° 0085 del 10 de febrero del 2021) al considerar que ha cumplido satisfactoriamente con las recomendaciones Metodológicas y Éticas para la investigación en seres humanos y/o en animales de laboratorio.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis e interpretación de resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de la mortalidad por diarrea

En el periodo 2002 al 2016 en el Perú ocurrieron 2 322,555 muertes por todas las causas en todos los grupos de edad; de estas el 10.4% correspondieron (241,046) a los niños menores de 5 años. En este grupo de edad 8,304 muertes fueron debidas a las EDA. El 50% de las muertes que se presentaron en este periodo ocurrieron entre los años 2002 al 2007. El número de muertes y sus respectivas tasas estuvieron disminuyendo de manera progresiva; sin embargo, se observó incrementos puntuales en los años 2005, 2006 y 2014 (Tabla 1).

Tabla 1. Número de defunciones y mortalidad por EDA en menores de 5 años por año. Perú, 2002-2016.

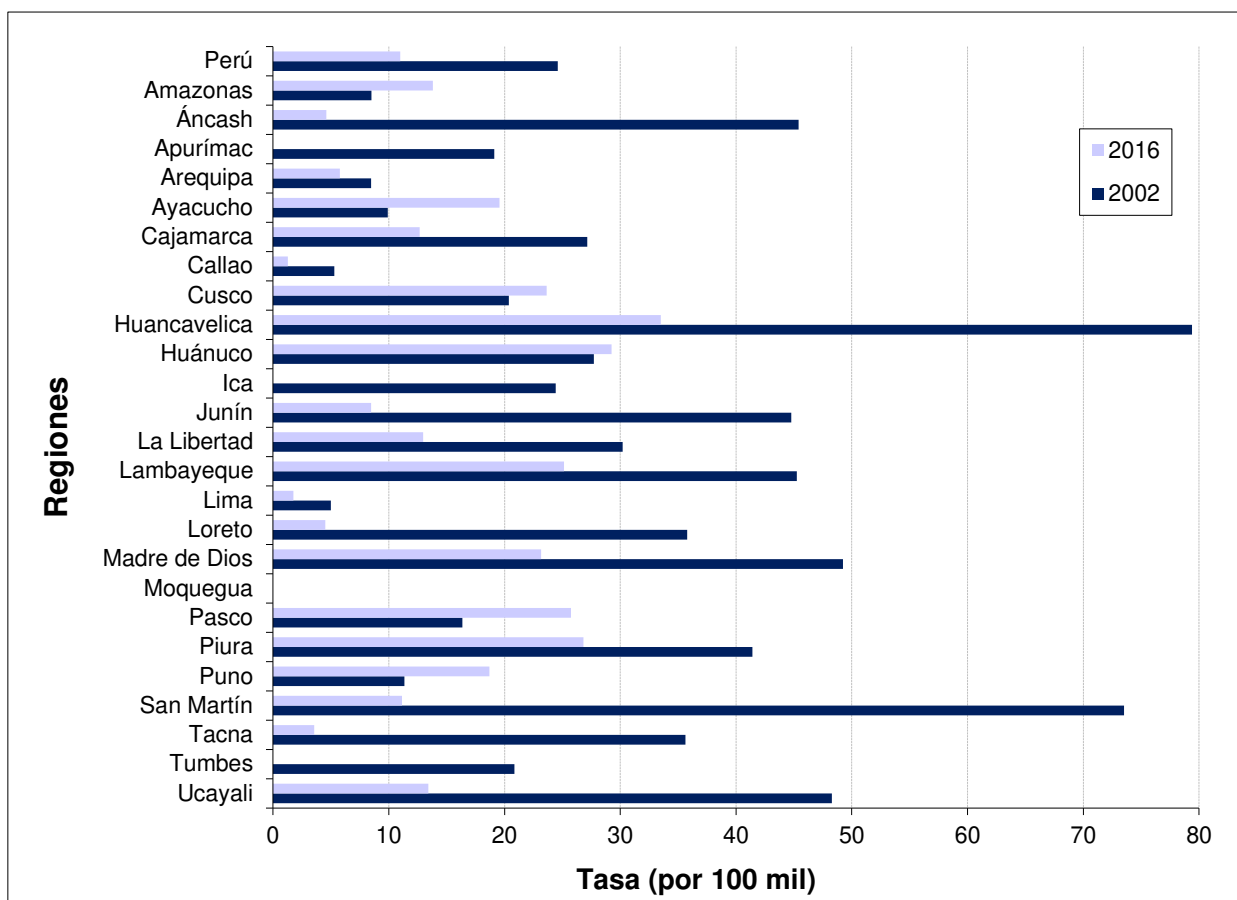
Año	Nº	%	% Acum.	Tasa (por 100 mil)
2002	736	24.6	8.9	24.6
2003	646	21.6	16.6	21.6
2004	606	20.3	23.9	20.3
2005	776	26.0	33.3	26.0
2006	716	24.0	41.9	24.0
2007	605	20.3	49.2	20.3
2008	614	20.6	56.6	20.6
2009	633	21.3	64.2	21.3
2010	434	14.7	69.4	14.7
2011	368	12.5	73.9	12.5
2012	390	13.3	78.6	13.3
2013	419	14.4	83.6	14.4
2014	721	25.0	92.3	25.0
2015	327	11.4	96.2	11.4
2016	313	11.0	100.0	11.0
Total	8304	100.0		

A nivel de regiones político-administrativas, Piura registró el mayor número de fallecidos por EDA en el periodo 2002-2016 con 919 fallecidos en niños menores de 5 años. En términos de tasas específicas, en todas las regiones se observa un descenso, siendo mucho más acentuado en Apurímac, Ica y Tumbes que en el 2016 redujeron sus tasas en el 100% respecto al 2002 (Gráfico 1).

En el 2002, Huancavelica tuvo la mayor tasa de mortalidad (79.4 muertes por 100 mil) seguida de San Martín, Madre de Dios, Ucayali y Ancash; en conjunto 13 regiones superaron la cifra de la tasa del nivel nacional (24.6 muertes por 100 mil). Las menores tasas se presentaron en las regiones de Moquegua, Lima, Callao, Arequipa y Amazonas. En el 2016, Huancavelica se mantuvo en el primer lugar con 33.5 muertes por 100 mil, seguida de las regiones de Huánuco, Piura, Pasco y Lambayeque.

De manera similar a lo observado a nivel nacional, hubo un descenso en las muertes en la mayor parte de las regiones. Así, para el 2016 Tumbes, San Martín, Loreto, Junín e Ica redujeron sus muertes en más del 80% respecto al 2002; mientras que por el contrario se observó un incremento en las regiones de Amazonas, Ayacucho, Pasco y Puno.

Gráfico 1. Mortalidad por EDA en menores de 5 años por regiones político-administrativas y año. Perú, 2002- 2016.



Según ámbito de residencia, en términos absolutos la mayor cantidad de fallecidos se presentaron en el ámbito urbano durante todo el periodo de estudio (4265 vs 4039); sin embargo, hubo variaciones en cada uno de los años. Así, las muertes fueron en mayor cantidad en el ámbito urbano en los años 2002-2004, 2008-2010 y 2014, mientras que los años 2005-2007, 2011-2013 y 2016 hubo más muertes en el ámbito rural. Similar a lo encontrado para el país, las defunciones disminuyeron progresivamente en los dos ámbitos de residencia, siendo mayor la disminución en el ámbito urbano (% variación 2002-2016: -64.6%) que el rural (% variación 2002-2016: -48.1%). Respecto a las tasas específicas de mortalidad siempre fueron mayores en el ámbito rural en todos los años del periodo de estudio, cabe mencionar que también superaron a las tasas del nivel nacional (Tabla 2).

Tabla 2. Número de defunciones y mortalidad en menores de 5 años por EDA según ámbito de residencia y año. Perú, 2002-2016.

Año	Urbano		Rural	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa
2002	418	22.5	318	27.9
2003	354	18.9	292	26.1
2004	327	17.3	279	25.4
2005	346	18.2	430	39.8
2006	345	17.9	371	35.0
2007	296	15.2	309	29.7
2008	353	17.9	261	25.6
2009	321	16.0	312	31.1
2010	240	11.7	194	19.7
2011	171	8.4	197	20.6
2012	143	7.1	247	26.5
2013	205	10.2	214	23.5
2014	435	21.7	286	32.3
2015	163	8.2	164	19.0
2016	148	7.4	165	19.3
Total	4265		4039	

En relación a las regiones naturales, la mayor cantidad de fallecidos se presentaron en la región de la Sierra tanto durante todo el periodo de estudio (Sierra:3717; Costa: 255; Selva: 2032) como para cada uno de los años. Tal como se observó para el país, las defunciones también disminuyeron progresivamente, siendo mayor la disminución en la región de la Selva (% variación 2002-2016: -62.7%) y en la Costa (% variación 2002-2016: -60.2%) que en la región de la Sierra (% variación 2002-2016: -52.4%). Respecto a las tasas específicas de mortalidad siempre fueron mayores en la región de la Selva en casi todos los años del periodo de estudio con excepción de los años 2006, 2015 y 2016 en donde fue mayor en la Sierra (Tabla 3).

Tabla 3. Número de defunciones y mortalidad en menores de 5 años por EDA según región natural y año. Perú, 2002-2016.

Año	Costa		Sierra		Selva	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
2002	259	18.2	311	28.1	166	33.3
2003	157	11.6	319	29.8	170	36.8
2004	213	15.1	249	23.1	144	29.0
2005	246	17.5	351	32.9	179	36.2
2006	255	18.3	336	31.9	125	25.3
2007	172	12.2	289	29.6	144	32.3
2008	158	11.2	300	31.1	156	35.4
2009	209	14.6	284	29.3	140	31.3
2010	146	10.1	150	15.2	138	29.3
2011	120	8.3	157	16.1	91	19.3
2012	84	5.8	199	20.7	107	22.8
2013	115	7.7	161	17.0	143	30.6
2014	187	12.7	328	35.1	206	44.2
2015	131	8.9	135	14.7	61	13.1
2016	103	7.0	148	16.2	62	13.4
Total	2555		3717		2032	

Según pobreza, la mayor cantidad de fallecidos se presentaron en el quintil clasificado como pobre tanto en el acumulado de todo el periodo de estudio (3407) como para cada uno de los años. De manera semejante a lo visto para el país, las defunciones también disminuyeron progresivamente en todos los quintiles de pobreza, siendo mayor la disminución en el quintil aceptable (% variación 2002-2016: -91.3%); el quintil pobre extremo registró la menor disminución (% variación 2002-2016: -34.9%), en el que además se observó un incremento en las muertes en los años 2011 al 2014. Con relación a las tasas específicas de mortalidad, las cifras más altas en el periodo de estudio se presentaron en los quintiles pobre y muy pobre. Así, las tasas fueron mayores en el quintil pobre en el periodo 2002 al 2009 (excepto en el 2005), mientras que el quintil muy pobre presentó las tasas más altas en el periodo 2010 al 2016 (Tabla 4).

Tabla 4. Número de defunciones y mortalidad en menores de 5 años por EDA según quintil de pobreza y año. Perú, 2002-2016.

Año	Pobre extremo		Muy Pobre		Pobre		Regular		Aceptable	
	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa	Nº	Tasa
2002	63	22.4	153	60.8	297	86.3	200	36.5	23	1.5
2003	36	12.9	117	46.8	339	98.9	143	26.1	11	0.7
2004	17	6.1	178	71.5	255	74.8	151	27.6	5	0.3
2005	49	17.6	233	94.0	286	84.2	191	34.9	17	1.1
2006	43	15.5	150	60.8	308	91.0	206	37.6	9	0.6
2007	52	18.6	117	43.9	281	76.3	145	30.9	10	0.6
2008	50	17.9	147	55.7	290	78.9	122	26.0	5	0.3
2009	36	12.5	165	64.7	265	68.2	161	27.1	6	0.4
2010	33	11.6	126	50.1	165	42.7	103	17.3	7	0.5
2011	48	17.0	93	37.6	136	35.5	81	13.6	10	0.7
2012	46	16.5	132	54.4	141	37.2	69	11.6	2	0.1
2013	55	19.8	125	43.4	155	27.1	78	10.3	6	0.6
2014	90	33.0	178	62.7	260	45.7	167	21.9	26	2.6
2015	29	10.8	98	35.0	112	19.8	82	10.7	6	0.6
2016	41	15.5	73	26.2	117	20.9	80	10.5	2	0.2
Total	688		2085		3407		1979		145	

4.1.2. Análisis descriptivo de la cobertura de vacunación

En el Perú, la vacunación contra el rotavirus se implementó en el año 2009, alcanzándose una cobertura de 36.5%, la cual fue aumentando durante el periodo de estudio llegando a 81.3% en el 2016. Las regiones que tuvieron mayor cobertura de vacunación en el 2016 fueron Huánuco, Apurímac, Huancavelica y Ancash, mientras que Arequipa, Ucayali y Puno tuvieron las más bajas coberturas. En todas las regiones se observó un incremento en el 2016 comparado con el año 2009. Sin embargo, este crecimiento no fue lineal debido a que en la mayoría de las regiones se alcanzaron picos máximos entre los años 2011 y 2012 para luego descender y posteriormente volver a subir entre el 2015 y 2016. En algunas regiones como Ancash, Cajamarca, Huánuco, Moquegua y Puno el primer pico máximo se logró entre el 2013 y 2014 (Tabla 5).

El comportamiento de la cobertura de vacunación según ámbito de residencia fue similar a lo observado para el nivel país y regiones. En el ámbito urbano la cobertura alcanzó su primer pico el 2012, luego descendió para posteriormente

subir en el 2016; en el ámbito rural los picos se observaron en el 2013 y 2015. Para el año 2016, las coberturas en ambos ámbitos fueron similares.

Según región natural, para el 2016 las coberturas fueron similares en la Costa, Sierra y Selva y su tendencia fue al aumento comparado con el año 2009. Con relación al quintil de pobreza, las coberturas de vacunación para el 2016 fueron similares con mínimas diferencias, alcanzando en los pobres extremos la cifra de 79.4%, mientras que en el quintil regular y muy pobre fue del 82.3%.

Tabla 5. Proporción de menores de 12 meses vacunados completamente contra el rotavirus según región político-administrativa, ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza por año. Perú, 2009-2016.

	Cobertura de vacunación							
	(%)							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Perú	36.5	60.5	77.5	81.1	78.1	78.2	80.9	81.3
Región político-administrativa								
Amazonas	51.8	70.3	74.5	76.8	72.3	78.5	84.7	84.0
Áncash	(25.1)	58.0	80.0	82.7	88.6	79.1	86.8	88.2
Apurímac	55.9	71.4	98.1	86.1	78.4	82.1	89.7	89.1
Arequipa	(24.3)	61.3	80.9	82.7	76.4	86.7	79.0	74.5
Ayacucho	(35.5)	69.5	82.2	89.6	71.1	87.6	83.8	85.2
Cajamarca	45.2	58.6	66.7	83.1	87.9	92.8	83.8	82.6
Callao*	31.3	57.4	77.6	81.4	74.4	70.6	77.8	76.1
Cusco	(40.8)	63.6	83.7	81.9	80.1	85.9	87.5	85.8
Huancavelica	(38.9)	86.5	91.4	89.1	87.3	82.2	83.7	88.4
Huánuco	56.2	75.7	82.0	84.8	91.8	91.3	85.9	89.6
Ica	39.4	65.0	78.7	72.5	79.2	71.1	77.7	79.4
Junín	32.2	52.8	79.8	71.7	81.6	67.5	83.5	83.4
La Libertad	(22.4)	44.0	87.1	84.7	85.2	72.8	81.3	82.3
Lambayeque	(26.6)	50.1	84.6	84.6	72.1	78.6	71.6	76.5
Lima*	31.3	57.4	77.6	81.4	74.4	75.9	79.5	81.9
Loreto	39.4	58.1	72.8	79.3	77.1	73.1	76.1	77.2
Madre de Dios	32.8	55.1	71.5	78.5	73.4	70.3	77.7	78.1
Moquegua	(28.1)	42.4	67.2	73.5	79.1	73.4	83.8	84.1
Pasco	43.1	63.6	76.6	73.4	72.9	76.8	81.6	79.9
Piura	46.0	62.3	71.2	76.4	72.5	84.3	89.8	85.5
Puno	42.8	71.6	65.5	78.0	80.8	72.9	66.5	65.3
San Martín	58.1	60.7	59.6	76.1	87.0	88.1	88.1	84.6
Tacna	(23.0)	70.8	84.3	81.7	71.8	65.3	76.0	75.8
Tumbes	(21.2)	66.5	81.4	92.8	78.4	65.6	83.5	78.6
Ucayali	46.9	57.0	73.7	75.7	72.3	76.3	73.4	69.5

Ámbito de Residencia

Urbano	36.2	60.1	78.6	81.7	76.9	77.9	80.4	81.7
Rural	37.0	61.4	75.4	79.8	80.8	79.1	82.2	80.4

Región Natural

Costa	33.3	57.8	79.3	81.0	75.8	75.9	80.7	81.5
Sierra	35.8	62.9	77.9	83.5	81.8	83.2	80.9	81.6
Selva	47.0	62.8	71.6	76.7	79.4	77.4	81.5	80.3

Quintil de Pobreza

Pobre extremo	36.7	60.6	73.0	76.6	79.7	78.0	79.0	79.4
Muy pobre	40.8	64.3	78.0	84.9	77.1	78.5	80.1	82.3
Pobre	33.0	62.2	72.3	80.8	80.5	78.3	81.9	81.9
Regular	32.2	50.0	84.2	85.2	74.1	76.6	81.5	82.3
Aceptable	41.3	65.4	84.9	78.0	78.9	80.4	83.1	81.0

Fuente: Instituto Nacional de Estadística e Informática - Encuesta Demográfica y de Salud Familiar

*: A partir del 2014 se presentan las coberturas de Lima y Callao de manera independiente.

() Comprende a estimadores con coeficiente de variación mayor a 15% considerados como referenciales.

4.2. Análisis explicativo

En el Perú, el promedio de muertes anuales en el periodo pre-vacunal (2002-2008) fue de 671 muertes, las que disminuyeron a 451 en el periodo post-vacunal. En términos de tasa de mortalidad, también se muestra una disminución en ambos periodos, presentando una reducción en 7 puntos en la tasa media de mortalidad (reducción relativa del 31.1%). Esta característica observada para el nivel nacional se presentó en todos los subniveles territoriales, excepto en el quintil pobre extremo y aceptable en donde no hubo diferencias en el periodo pre y post vacunal. Por otro lado, es importante mencionar que el descenso de la tasa media de mortalidad fue más elevado en el ámbito urbano, en la Sierra y en el quintil pobre (Tabla 6).

Tabla 6. Cambios en la mortalidad promedio por EDA pre-vacunal versus post-vacunal según ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza en menores de 5 años.

	Promedio anual de muertes		Mortalidad promedio anual (por 100 mil)		p-valor *	Variación de mortalidad promedio anual	% de variación de la mortalidad promedio anual
	2002-2008	2009-2016	2002-2008	2009-2016			
Perú	671	451	22.5	15.5	0.000	-7.0	-31.1
Ámbito de Residencia							
Urbano	348	228	18.3	11.4	0.000	-6.9	-37.7
Rural	323	222	29.9	24.1	0.013	-5.8	-19.4
Región Natural							
Costa	209	137	14.9	9.4	0.000	-5.5	-36.9
Sierra	308	195	29.5	20.5	0.000	-9.0	-30.5
Selva	155	119	32.5	25.5	0.046	-7.0	-21.5
Quintil de pobreza							
Pobre extremo	44	47	15.9	17.1	0.730	1.2	7.5
Muy pobre	156	124	61.7	46.5	0.019	-15.2	-24.6
Pobre	294	169	84.2	35.5	0.000	-48.7	-57.8
Regular	165	103	31.5	15.1	0.000	-16.4	-52.1
Aceptable	11	8	0.7	0.7	0.991	0.0	0.0

*: Obtenido mediante la prueba estadística z

Con la finalidad de evaluar si las reducciones observadas en el análisis descriptivo mostrado anteriormente tienen algún patrón de tendencia definida, se

realizó un análisis de regresión segmentada para lo cual se desarrollaron modelos del tipo Log-Lineal, mediante el cambio porcentual anual (APC).

Se encontró que durante todo el periodo de estudio a nivel país si hubo cambios significativos en la tendencia de la mortalidad por EDA, observándose una tendencia decreciente con una disminución anual de 3.9 % (Tabla 7). Según ámbito de residencia, solo en el ámbito Urbano hubo una tendencia descendente mostrando una reducción constante de 4.7%. En el ámbito rural, si bien la tasa de mortalidad por EDA mostró una reducción esta no fue significativa, es decir la tendencia fue estacionaria. Según región natural solo la región de la Costa tuvo una tendencia al descenso con una disminución constante del 5.5% por año; en la Sierra y Selva la tendencia fue estacionaria. En el análisis por quintiles de pobreza se observó tendencias descendentes en los quintiles muy pobre, pobre y regular; siendo la mayor reducción anual en los pobres (9.5%) y en menor proporción en los muy pobres (3.9%).

Tabla 7. Cambio porcentual anual de la mortalidad por EDA en menores de 5 años por ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza. Perú, 2002-2016.

	Cambio porcentual anual (APC)	95% IC	Test Statistic (t)	p valor
Perú	-3.9	-6.7 a -1.1	-3.0	0.011
Ámbito de Residencia				
Urbano	-4.7	-8.3 a -0.9	-2.7	0.018
Rural	-2.3	-5.0 a 0.4	-1.8	0.090
Región Natural				
Costa	-5.5	-8.4 a -2.6	-4.0	0.002
Sierra	-3.1	-6.4 a 0.4	-1.9	0.075
Selva	-2.3	-5.9 a 1.5	-1.3	0.212
Quintil de pobreza				
Pobre extremo	1.7	-2.9 a 6.6	0.8	0.436
Muy pobre	-3.9	-7.2 a -0.5	-2.4	0.030
Pobre	-9.5	-12.3 a -6.6	-6.9	0.000
Regular	-7.8	-11.0 a -4.5	-5.0	0.000
Aceptable	1.6	-7.2 a 11.2	0.4	0.712

Para buscar alguna explicación a los cambios temporales observados en la tabla anterior, se exploró que parte de la reducción en la mortalidad estaría siendo explicada por la cobertura de vacunación; para ello se realizó el análisis de regresión binomial debido a que no se cumplió con el criterio de equidispersión.

La razón de riesgo de incidencia (RRI), que relaciona las tasas de mortalidad en los vacunados respecto a los no vacunados, fue menor a 1 ($p < 0.05$) tanto en el nivel nacional como en la región de la Costa y los quintiles de pobreza: muy pobre, pobre y regular. Por lo que, la vacunación redujo la tasa de mortalidad en estos subniveles territoriales (Tabla 8).

Tomando en cuenta la variabilidad existente entre las regiones naturales, a nivel país la vacunación contra el rotavirus redujo la tasa de mortalidad por EDA en menores de 5 años en 1.05% cada año. Es decir, por cada aumento de 1% en la cobertura de vacunación, la tasa de mortalidad disminuyó en 1.05%. El efecto de la vacunación fue variable según regiones. Así, en la Costa la vacunación redujo a razón de 1.28% cada año la tasa de mortalidad. En las regiones de la Sierra y Selva no se observó ningún efecto de la vacunación en la mortalidad por diarrea.

Al considerar la variabilidad existente entre los ámbitos de residencia, la tasa de mortalidad por EDA a nivel país se redujo cada año a consecuencia de la vacunación en 0.98%, algo menor respecto a lo observado en la variabilidad de las regiones naturales. Cuando se analizó por separado para cada uno de los ámbitos, se encontró que tanto en el ámbito urbano como en el rural no hubo efecto de la vacunación en la tasa de mortalidad.

Tomando en cuenta la variabilidad existente entre los quintiles de pobreza, por cada aumento de cobertura de vacunación en 1%, la tasa de mortalidad en promedio se reduce en 0.88% en el país. El efecto de la vacunación fue variable en cada quintil de pobreza. Así, fue mayor en el quintil pobre, en donde cada aumento porcentual de 1% en la vacunación hizo que se redujera en 1.8% la tasa de mortalidad. En el quintil muy pobre y regular la reducción anual fue en 1.1% y en 1.4% respectivamente. En los quintiles de pobre extremo y aceptable,

la vacunación no tuvo efecto en la mortalidad por diarrea en los niños menores de 5 años.

Tabla 8. Variación de la Razón de Riesgo de Incidencia por ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza. Perú, 2002-2016.

	Coef. de regresión *	RRI**	Lim. Inf. – Lim. Sup.	p valor	Reducción %
Región Natural					
Modelo Nacional	-0.0105401	0.9895	0.9828 – 0.9962	0.002	1.05% (0.4% - 1.7%)
Costa	-0.0127721	0.9873	0.9802 – 0.9944	0.001	1.28% (0.3% - 2.0%)
Sierra	-0.0066980	0.9933	0.9808 – 1.0059	0.298	
Selva	-0.0126532	0.9874	0.9680 – 1.0072	0.211	
Ámbito de Residencia					
Modelo Nacional	-0.0098095	0.9902	0.9812 – 0.9992	0.034	0.98% (0.07% - 1.9%)
Urbano	-0.0117860	0.9882	0.9754 – 1.0012	0.077	
Rural	-0.0054489	0.9945	0.9863 – 1.0028	0.196	
Quintil de pobreza					
Modelo Nacional	-0.0087710	0.9912	0.9839 – 0.9986	0.020	0.88% (0.13% - 1.6%)
Pobre Extremo	0.0103658	1.0104	0.9927 – 1.0284	0.250	
Muy Pobre	-0.0110899	0.9889	0.9781 – 0.9998	0.048	1.1% (0.01% - 2.1%)
Pobre	-0.0187733	0.9814	0.9731 – 0.9897	0.000	1.9% (1.03% - 2.7%)
Regular	-0.0145230	0.9855	0.9773 – 0.9938	0.001	1.4% (0.6% - 2.3%)
Aceptable	0.0086974	1.0087	0.9711 – 1.0478	0.654	

*: Coeficiente de regresión binomial obtenido del análisis con datos de panel

** : Razón de riesgo de incidencia. Se obtiene al relacionar las tasas de mortalidad en los vacunados respecto a los no vacunados.

Por tanto, a nivel nacional el 1.05% de la disminución anual en la mortalidad por EDA es atribuida a la vacunación por rotavirus al controlar la variabilidad de la tasa en las regiones naturales. Este porcentaje llegó a ser del 0.98% al controlar la variabilidad entre los ámbitos de residencia y 0.88% al controlar la variabilidad en quintiles de pobreza.

En la Costa, el porcentaje de reducción atribuido a la vacuna fue del 1.28%, en los muy pobres fue de 1.1%. En los quintiles pobre y regular que tuvieron la mayor reducción anual de la mortalidad, el porcentaje atribuido a la vacunación fue 1.9% y 1.4% respectivamente. No hubo efecto de la vacunación sobre la tasa de mortalidad en la sierra ni en la selva; tampoco en el ámbito urbano ni rural, ni en los quintiles pobre extremo ni aceptable.

4.3. Discusión

La vacunación contra el rotavirus representa una de las intervenciones poblacionales más importantes en el campo sanitario para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad diarreica aguda. Esta vacuna, tanto en su fase de estudio y desarrollo como durante su implementación generalizada en los diversos países ha mostrado importantes resultados, lo que ha determinado a que siga siendo una de las prácticas más extendidas a nivel global, formando parte de los calendarios nacionales de vacunación.

Como toda intervención que se implementa y que se constituye una medida necesaria para el control de una enfermedad, su evaluación debería ser considerada una práctica rutinaria en los servicios de salud pública. Sin embargo, se observa también que, ante la generalización de una medida, es habitual dejar por sentado que sus resultados seguirán siendo similares a lo observado en los estudios de eficacia con los respectivos escenarios de implementación. Es por ello, que no es frecuente encontrar como una práctica extendida en los ministerios de salud la realización de investigaciones a mediano y largo plazo que permitan conocer si se están alcanzando el impacto deseado y no solo monitorizar procesos, que en el caso de la vacunación se estarían limitando a tan solo seguir el avance de las coberturas de las mismas.

Por las razones expuestas anteriormente, en la presente investigación se planteó la necesidad de conocer si las coberturas de vacunación alcanzadas durante el periodo de su implementación influirían de manera importante en los cambios de la tasa de mortalidad por la enfermedad diarreica aguda. Para demostrar ello, se aplicó una regresión segmentada que evaluó algún patrón en la tendencia de la mortalidad y luego, un análisis de datos de panel mediante una regresión binomial negativa para buscar que proporción de la reducción en la mortalidad estaría siendo explicada por la vacunación.

En la presente investigación se encontró que luego de implementar la inmunización antirrotavírica, la mortalidad por diarrea a nivel país tuvo una reducción relativa entre el periodo pre y post vacunal del 31.1%. Este

comportamiento observado en la reducción porcentual se encontró también en otros estudios, como el realizado en Venezuela sobre la base del anuario de morbilidad y mortalidad (Díaz, 2014), en donde el promedio de las muertes en niños menores de 5 años disminuyó entre los periodos antes (2002-2005) y después (2006-2012) de la vacunación contra el rotavirus, pasando de 42.8 a 19.4 muertes por 100 mil (reducción relativa del 54.7%).

También, Richardson-López Collada y colaboradores al evaluar en México el impacto de la vacunación contra el rotavirus encontraron que luego de 10 años de su implementación, la mortalidad presentó una reducción relativa del 53% en menores de 1 año y del 60% en niños de 12 a 23 años (Richardson-López Collada, 2020)

Lamberti y colaboradores encontraron que en los países de Latinoamérica y el Caribe la vacunación produjo una reducción en el 41.2% (39.9%-42.4%) de la mortalidad por diarrea (Lambertini, 2016). Del mismo modo, la revisión sistemática realizada por Burnett y colaboradores encontraron que las muertes disminuyeron en 42% a nivel mundial; siendo la reducción del 50% en el grupo de países clasificados con tasas medianas de mortalidad (Burnett, 2017).

Los hallazgos descritos en los diversos estudios al igual que la presente investigación muestran una reducción relativa en las tasas de mortalidad, con ciertas diferencias en el descenso, pero menor al 60%, que se estimó al inicio de la implementación de la vacunación (PAHO, 2004). Lo observado podría ser atribuido a la combinación de diversos factores que guardarían relación con el saneamiento básico y de higiene, a las condiciones nutricionales de los niños, entre otras que más adelante lo explicaremos.

Como se mencionó líneas arriba, en esta investigación se evaluó también la tendencia de la mortalidad mediante el análisis de regresión segmentada, encontrándose que luego de la implementación de la vacuna antirrotavírica, la mortalidad por diarrea se redujo en 3.9% anual. Esto nos estaría indicando un patrón de tendencia a la reducción y un cierto grado de relación entre ambas variables. Este hallazgo es compartido también en otros estudios, aunque con

variaciones en el porcentaje de reducción anual. Así, en la investigación realizada en el estado de Táchira, Venezuela se observó un descenso de 2.6% por cada año en la tasa de mortalidad por diarrea entre los años 2000 y 2012 (Franco-Soto, 2013).

En Brasil, después de la introducción de la vacuna (marzo 2006), una evaluación inicial del programa de inmunización encontró una reducción significativa de las muertes por diarrea en los 3 años siguientes, siendo un 22% menor a lo esperado (Do Carmo, 2011). En Sao Paulo, se observó que las tasas de mortalidad disminuyeron en el periodo 2000-2012 a razón de 10.5% por año (Martins, 2016). Algo similar se encontró en la mayor parte de las redes regionales de salud de Sao Paulo; aunque con variaciones en el descenso de la mortalidad. Posteriormente, Paternina y colaboradores encontraron que la tendencia de la tasa mortalidad en los menores de 1 año en el periodo pre-vacunación se redujo en 7.96, incrementándose esta reducción a 21.36 en el periodo post-vacunación (Paternina, 2015); situación similar se encontró en los niños menores de 5 años (-7.1 vs -18.84). En una reciente evaluación a 12 años de haber iniciado la vacunación antirrotavírica (De Jesus, 2020) se observó un descenso en la mortalidad por diarrea a razón de 9.8% cada año, siendo mayor la reducción en los estados del noreste y sur del Brasil (-13.9% y -8.2% respectivamente).

Por otro lado, el estudio que evaluó el análisis temporal de las muertes por diarrea en los últimos 30 años en Perú (Valdez, 2021) mostró que durante ese periodo la mortalidad tuvo un comportamiento descendente pero no constante, siendo el mayor descenso en el periodo 1997-2002 (disminuyó a razón de 24.4% cada año) y posteriormente se desaceleró permaneciendo casi sin variación hasta el 2015. La tasa en el periodo 2006-2010 fue de 20.2 muertes por 100 mil y disminuyó a 15.3 en el periodo 2011-2015 (post-vacunación). En el análisis regional si bien se observó una tendencia descendente, hubo comportamientos diferentes sugiriendo posibles factores de tipo socioeconómico que estarían determinando ello.

También, Paternina y colaboradores, en un análisis de series de tiempo evidenciaron que la tendencia en la reducción de las tasas de mortalidad por

diarrea fue mayor en el periodo post-vacunación (2006-2009) comparado con el periodo pre-vacunación (2002-2005) en los países de México, Panamá y El Salvador (Paternina, 2015); sin embargo, en Nicaragua no hubo tal reducción.

Los estudios analizados anteriormente, aunque con comportamientos diferentes en el cambio porcentual anual de las tasas de mortalidad, revelan la relación existente entre la vacunación y la mortalidad, el cual fue evidenciado en la reducción de esta última luego de la implementación de la vacunación, que en el caso de nuestra investigación fue observada a nivel país, en la Costa, en la zona urbana y en los quintiles muy pobre, pobre y regular.

Si bien se pudo determinar la relación entre la vacunación antirrotavírica y la mortalidad por diarrea en menores de 5 años, además fue necesario conocer que proporción de la reducción anual observada en la tasa de mortalidad es explicada por la vacunación en función a las variaciones encontradas en otras variables. Así, en la presente investigación tomando en cuenta la variabilidad en las regiones naturales, la tasa de mortalidad del país disminuyó en 1.05% anualmente, debido a la cobertura de vacunación. Esta reducción fue en 0.98% y 0.88% al considerar la variación entre los ámbitos de residencia y los quintiles de pobreza respectivamente.

No se han encontrado estudios que identifiquen el efecto atribuible de la vacunación en el descenso de las muertes por diarrea. Solo se encontró un estudio con características metodológicas similares al nuestro aunque con diferente tipo de regresión, en la que se evaluó el impacto de la vacunación contra el rotavirus en la mortalidad y hospitalización por diarrea con diferente tipo de regresión (De Jesus, 2020), pero únicamente concluyeron que la alta cobertura de vacunación estuvo asociada con una baja mortalidad en Brasil (coefficient -0.601948 ; $p = 0.031$), observándose incluso mayor reducción en las muertes en aquellos estados con mayor vulnerabilidad social.

La variabilidad en los cambios de la tasa de mortalidad por EDA posteriores a la implementación de la vacunación nos sugiere que diversos factores estarían influyendo en los resultados y podrían estar asociados tanto a problemas en la

logística de las vacunas desde los procesos de almacenamiento, distribución y ejecución (cadena de frío) como a enfermedades concomitantes en los niños que originarían un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, parasitosis o malnutrición tal como bien lo discuten Petri y colaboradores en su artículo en la que señalan que estas vacunas fueron “menos inmunogénicas” en niños residentes en países en desarrollo que en países desarrollados. Concluyendo que en estos países las vacunas no logran el efecto esperado (Petri, 2008).

También, dos revisiones sistemáticas encontraron que si bien la vacuna antirrotavírica reduce la severidad y mortalidad por diarrea, el efecto es menor en aquellos países con elevada mortalidad como los de Latinoamérica y África Sub-Sahariana, llegando a la conclusión que el efecto reducido podría deberse a la elevada prevalencia de desnutrición, el aumento de las tasas de enfermedades infecciosas graves y comorbilidades y las diferencias en la respuesta inmunitaria resultantes de la protección debido a la leche materna (Fisher, 2011; Soares-Weiser, 2012)

En esta misma línea, es importante mencionar que el tener cifras adecuadas de coberturas de vacunación no es sinónimo de lograr una buena respuesta inmunitaria sobre todo si sabemos que existen factores que influyen en ello. Entre los que se puede mencionar, además a lo anteriormente citado, a la oportunidad en recibir las dosis de vacunación, lo cual tiene implicancias en la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna, así como para la prevención de malos resultados. El retraso en el inicio de la vacunación y la falta de cumplimiento de manera estricta en las fechas establecidas en los calendarios de vacunación es algo muy común que se observa en los países de ingresos bajos y medios. Así, Echaíz al estudiar el embarazo no deseado y su impacto en la vacunación infantil encontró que el proceso de la vacunación fue inadecuado¹ para las vacunas antipolio en el 19.2% de niños, así como para la BCG (7.6%) y contra el sarampión (11.2%), siendo los porcentajes más altos en las vacunas contra la influenza (67.3%) y el neumococo (57.3%) (Echaíz, 2018). En el caso

¹ El autor definió vacunación inadecuada al retraso en la aplicación de la primera dosis o no haber completado su esquema a la edad recomendada

de la vacuna contra el rotavirus se encontró que el 54.9% de niños tenían una inmunización inadecuada. Esta situación podría agravarse aún más sobre todo cuando se observan prácticas arraigadas tanto de los profesionales de la salud como por la población en general cuando se está frente a niños con bajo peso al nacer o prematuros en donde el retraso en la aplicación de la vacuna es mayor, tal como lo evidenció Ochoa en el estudio sobre el cumplimiento del calendario de vacunación entre lactantes de muy bajo peso al nacer, en donde el promedio de edad para la aplicación de la primera dosis de la vacuna contra el rotavirus² fue de 3.4 ± 1.1 meses y de 5.3 ± 1 meses para la segunda dosis (Ochoa TJ, 2015).

Por tanto, según lo discutido anteriormente, la existencia de ciertos determinantes socioambientales - como la baja cobertura de servicios básicos, problemas en el acceso oportuno a suministros de la vacunación, presencia de enfermedades infecciosas, desnutrición, entre otras - estarían influyendo negativamente en alcanzar el efecto deseado de la vacunación.

En esta investigación se identificaron algunas limitaciones, que a continuación serán abordadas. El diseño utilizado fue de tipo ecológico por lo que debemos tener presente que solo estamos mostrando evidencia de asociaciones estadísticas entre las variables, pero no relaciones de causalidad (Blanco-Becerra, 2015). Tampoco se debe asumir que todos los individuos de una misma unidad de análisis (ámbito de residencia, región natural, quintil de pobreza, región político-administrativa) se comportan igual, en razón a que los riesgos de la unidad de análisis no se pueden atribuir a los individuos (falacia ecológica).

Respecto a los datos de mortalidad, es conocido que en nuestro país existe un cierto grado de subregistro, que varía según las distintas regiones político-administrativas (Ministerio de Salud, 2016), lo cual podría influir al momento de estimar las tasas de mortalidad. Sin embargo, como se mencionó en la sección de métodos, el subregistro fue corregido determinando que las defunciones para

² Según lo normado para la vacuna contra el rotavirus la primera dosis deberá ser aplicada a los 2 meses de nacido, de preferencia a las 6 semanas, habiendo completado la segunda dosis a los 4 meses.

cada unidad de análisis lleguen al número “real” de lo que estaría ocurriendo según las estimaciones poblacionales del INEI. De esta manera no se estaría afectando la estimación de los cambios en la mortalidad que se producen tanto para cada unidad de análisis como entre los periodos de comparación.

También es necesario señalar que la causa básica de defunción utilizada en esta investigación consideró solo a la diarrea en general no incluyendo el detalle sobre la etiología específica de la misma. Esto en razón a que los certificados de defunción carecen de información precisa sobre los microorganismos causantes de la diarrea, por tanto, no fue posible determinar si la muerte por diarrea fue causada por el rotavirus. Esta limitación no es inherente a nuestro país debido a que los diversos estudios que evaluaron la efectividad de las vacunas en la mortalidad también utilizaron las muertes por diarrea en general, permitiendo de este modo la comparación de los resultados en esta investigación.

Sobre el periodo de evaluación de la tasa de mortalidad solo se usaron los datos hasta el 2016, debido a que a partir del 2017 se introdujeron cambios en el sistema de defunciones, en la que se impulsó el registro en línea y se estableció un intenso programa de capacitación, mejorando la cobertura en el registro y calidad en el correcto llenado de los certificados de defunción (Vargas, 2018). Por tanto, los hallazgos encontrados en la presente investigación no estuvieron afectados por los cambios comentados en el registro de las muertes.

Se sabe que existen otras variables como cobertura de agua potable, acceso oportuno a los servicios de salud, estado nutricional, bajo peso al nacer, entre otras que tendrían relación con la mortalidad por diarrea y que podrían explicar su descenso o aumento; en la presente investigación no se incluyeron principalmente por la imposibilidad para estimar la mortalidad por diarrea según estas variables. Sin embargo, como se mencionó en la sección de métodos, las variables ámbito de residencia, región natural y quintil de pobreza empleadas en esta investigación se utilizan con frecuencia como un proxy de medida de aquellas variables que dejaron de incluirse, por lo que representarían una buena aproximación y explicación de los resultados obtenidos.

Un comentario final respecto al modelo estadístico aplicado en esta investigación es en relación a la extrapolación de los resultados obtenidos. En este sentido es necesario precisar que los resultados sólo se pueden extrapolar para el periodo de los datos utilizados en el modelo (2002-2016); también son extrapolables para el nivel nacional y los subniveles de región natural, ámbito de residencia y quintiles de pobreza. En aquellos subniveles más desagregados como los departamentos u otros de menor tamaño poblacional, la aplicación del modelo de regresión no pudo determinar la asociación por no existir el número suficiente de defunciones.

En esta investigación podemos identificar como principal fortaleza la de ser el primer estudio realizado en el país en la que se evalúa la vacunación contra el rotavirus utilizando como medida de resultado la tasa de mortalidad permitiendo conocer el avance de esta intervención. Asimismo, al trabajar con la totalidad de los registros de defunciones de los niños menores de 5 años, los resultados son totalmente válidos para el país y podrán también ser utilizados para las diversas evaluaciones que se realicen en el contexto internacional. A diferencia de los estudios publicados en otros países sobre el tema, en la presente investigación, además de establecer la relación existente entre vacunación y la mortalidad y su cambio de esta última en el tiempo, se pudo estimar la proporción de la reducción observada en la mortalidad que estaría siendo explicada por la vacunación. De esta manera se pudo tener un mejor conocimiento sobre el efecto que estaría teniendo la vacunación y así establecer estrategias específicas que apunten a corregir la intervención para lograr el objetivo esperado.

También es necesario reconocer el aporte metodológico que brinda esta investigación al evaluar la tendencia de la mortalidad utilizando el cambio porcentual anual con el software joint point y que además planteó un análisis panel permitiendo relacionar los cambios en la tendencia asociados a la vacunación y así tener una mejor explicación de la influencia de ésta en la mortalidad por diarrea.

Finalmente, los resultados encontrados promoverán la evaluación de las intervenciones sanitarias con datos provenientes de los sistemas

administrativos, como lo son los de mortalidad, incentivando de este modo a que se establezca un sentido de practica rutinaria de evaluación y uso permanente de los datos entre los decisores en salud.

CONCLUSIONES

Los hallazgos encontrados en esta investigación confirman la relación existente entre la vacunación antirrotavírica y la mortalidad por diarrea en niños menores de 5 años, el cual fue evidenciado en la reducción de esta última luego de la implementación de la vacunación. Esto se observó a nivel país y en los subniveles territoriales como en la Costa, en la zona urbana y en los quintiles muy pobre, pobre y regular.

El descenso en la mortalidad por diarrea fue observado tanto en términos proporcionales al comparar los periodos pre y post vacunación como en el análisis de tendencia mediante la regresión segmentada joint point. Sin embargo, el porcentaje de reducción fue menor al observado en otros países.

El análisis de datos panel realizado mediante la regresión binomial determinó que solo una proporción de la disminución anual en las muertes por diarrea fue atribuida a la vacunación contra el rotavirus. Esto se observó a nivel país, en la Costa y en los quintiles muy pobres, pobre y regular; no hubo ningún efecto en la Sierra, Selva, ámbito urbano, rural ni en los quintiles pobre extremo ni aceptable.

La mayoría de los estudios realizados sobre el tema solo dan cuenta de análisis comparativos entre la mortalidad en el periodo antes y después de la introducción de la vacunación. En esta investigación además de calcular tanto las comparaciones proporcionales como el análisis de tendencia, se estimó la proporción de la reducción que es atribuida a la vacunación utilizando un análisis de datos de panel mediante una regresión binomial.

RECOMENDACIONES

Es común observar que no existe una práctica habitual de evaluar las intervenciones en salud. Esta investigación determinó la factibilidad de realizar ello con datos secundarios, corroborando que luego de la implementación de un programa como el de la vacunación contra el rotavirus se observaron efectos variables. Por tanto, se recomienda a los decisores a promover más el uso de los datos disponibles en el sector salud, aplicando estrategias de evaluación cada vez que se inician nuevas intervenciones de tal forma que monitoricen sus avances mediante indicadores de resultado o impacto. Para ello deberán incentivar la solicitud de información y relacionarlos con sus metas programadas, direccionando mejor la toma de decisiones.

Promover entre los equipos técnicos del Ministerio de Salud e investigadores la realización estudios similares que evalúen las diferentes intervenciones que se vienen implementando en el país utilizando fuentes secundarias de origen administrativo que analicen el impacto como los datos de mortalidad existentes en el SINADEF y fuentes poblacionales que monitoricen intervenciones como las provenientes de encuestas INEI. La metodología y el abordaje utilizado en esta investigación puede servir de modelo para aplicarse a otros problemas de salud pública cuando se piensa en monitorizar y evaluar las intervenciones implementadas.

Con el fin de disponer data individual de los casos con diagnóstico de diarrea por rotavirus se recomienda reactivar la vigilancia epidemiológica centinela del rotavirus y de esta manera monitorizar el comportamiento del virus analizando entre otros factores, el estado vacunal de los niños. Ello permitirá tener una mejor estimación del efecto de la vacunación al disponer de información sobre el desenlace de los casos producto del seguimiento activo.

Es necesario evaluar las posibles hipótesis que se desprenden del análisis en esta investigación, vinculadas a la ausencia del efecto de la vacuna contra el rotavirus sobre la mortalidad por diarrea a pesar de alcanzar aceptables coberturas de vacunación, en especial en la Sierra y Selva. Es decir, si estarían influyendo en ello factores como la desnutrición, enfermedades infecciosas concomitantes, problemas de logística durante la aplicación de la vacuna, entre otros, y de esta manera plantear estrategias diferenciadas para alcanzar el impacto deseado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Asociación Española de Pediatría. (2008). Vacunación frente a rotavirus. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas, 37–37.

http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/consenso_rotavirus.pdf

Blanco-Becerra, L.C., Pinzón-Flórez, C.E., Idrovo, Á.J. (2015). Estudios ecológicos en salud ambiental: más allá de la epidemiología. *Biomédica*, 35(2), 191-206. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2819>

Burnett, E., Jonesteller, C.L., Tate, J.E., Yen, C., Parashar, U.D. (2017). Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis.*,215(11),1666-1672. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix186>

Buttery, J. P., Lambert, S. B., Grimwood, K., Nissen, M. D., Field, E. J., MacArtney, K. K., Akikusa, J. D., Kelly, J. J., & Kirkwood, C. D. (2011). Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into australia's national childhood vaccine schedule. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fefdee>

Carvalho-Costa, F. A., Volotão, E. D. M., de Assis, R. M. S., Fialho, A. M., de Andrade, J. D. S. R., Rocha, L. N., Tort, L. F. L., da Silva, M. F. M., Gómez, M. M., de Souza, P. M. E., & Leite, J. P. G. (2011). Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005-2009. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fef5f>

Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Progress in the introduction of rotavirus vaccine--Latin America and the Caribbean, 2006-2010. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(47), 1611–1614. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129995>

Contandriopoulos, D., & Brousselle, A. (2012). Evaluation models and evaluation use. *Evaluation*, 18(1), 61- 77. <https://doi.org/10.1177/1356389011430371>

Dennehy, P. H. (2008). Rotavirus vaccines: An overview. In *Clinical Microbiology Reviews*, 21(1), 198–208. *Clin Microbiol Rev.* <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-07>

De Jesus, M. C. S., Santos, V. S., Storti-Melo, L. M., De Souza, C. D. F., Barreto, Í. D. D. C., Paes, M. V. C., Gurgel, R. Q. (2020). Impact of a twelve-year rotavirus vaccine program on acute diarrhea mortality and hospitalization in Brazil: 2006-2018. *Expert Review of Vaccines*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1775081>

Diaz Mora, J.J., Echezuria, L., Petit de Molero, N., Cardozo, M.A., Arias, A., Riskey-Parra, A. (2014). Diarrea Aguda: Epidemiología, concepto, clasificación, clínica, diagnóstico, vacuna contra Rotavirus. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*, 77 (1), 29-40.

Do, M., Dias De Oliveira, R., & Li, L. (2010). Thais Cláudia Roma de Oliveira | Tendências da internação e da mortalidade infantil por diarreia: Brasil, 1995 a 2005 Trends in hospital admission and infant mortality from diarrhea: Brazil, 1995-2005 RESUMO. In *Rev Saúde Pública*, 44(1).

Do Carmo, G.M.I.,Yen, C., Cortes, J., Siquiera, A.A., de Oliveira, W.K., et al. (2011) Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus

Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med.*, 8(4). <https://doi/10.1371/journal.pmed.1001024>

Echaiz, J.F., Blas, M., Kancherla, V. (2018). Unintended pregnancy and its impact on childhood rotavirus immunization in Peru. *Rev Panam Salud Publica*,42,96. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.96>

Ehrenkranz, P., Lanata, C.F., Penny, M.E., Salazar-Lindo, E., Glass, R.I. (2001). Rotavirus diarrhea disease burden in Peru: the need for a rotavirus vaccine and its potential cost savings. *Rev Panam Salud Publica*,10(4),240-248.

Esparza-Aguilar, M., Bautista-Márquez, A., González-Andrade, M. del C., & Richardson-López-Collada, V. L. (2009). Analysis of the mortality due to diarrhea in younger children, before and after the introduction of rotavirus vaccine. *Salud Publica de México*, 51(4), 285–290. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000400004>

Evangelista Portillo, B. B. (2019). Factores de riesgo asociados a la enfermedad diarreica aguda en niñas y niños menores de 5 años en el Perú - subanálisis ENDES 2017.

http://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/UNFV/2907/UNFV_EVANGELISTA_PORTILLO_BRESCIA_BRIDGET_TITULO_PROFESIONAL_2019.pdf?sequence=1&isAll owed=y

Fischer Walker, C. L., Aryee, M. J., Boschi-Pinto, C., & Black, R. E. (2012). Estimating diarrhea mortality among young children in low and middle income countries. *PLoS One*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029151>

Fischer Walker, C.L., Black, R.E. (2011). Rotavirus vaccine and diarrhea mortality: quantifying regional variation in effect size. *BMC Public Health*,11(3),16.

Franco-Soto V., Rísquez-Parra A, Colmenares R, Casanova R, Celis D, Calderón N, Márquez L. (2013). Impacto de la vacunación contra el rotavirus sobre la morbilidad y mortalidad en diarreas. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*, 76 (3), 93 – 98.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396, 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32226-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32226-1)

GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.*, 18, 1211–1228. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1)

Gonzales, S. C., Bada, M. C., Rojas, G. R., Bernaola, A. G., Chávez, B. C., & Instituto Nacional de Salud del Niño. (2011). Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of infectious acute diarrhea in children Peru - 2011. *Revista de Gastroenterología Del Perú: Órgano Oficial de La Sociedad de Gastroenterología Del Perú*, 31(3), 258–277. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086321/>

Herrera-Benavente, I., Comas-García, A., & Mascareñas-de los Santos, A. (2018). Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 31(1), 8–16. <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2018/lip181c.pdf>

International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. www.view-hub.org. Accessed: 15/4/2022.

Kirkwood, C. D., Boniface, K., Barnes, G. L., & Bishop, R. F. (2011). Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, rotarix® and rotateq®, into the national immunization program of Australia. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fef90>

Kotloff, K. L., Nataro, J. P., Blackwelder, W. C., Nasrin, D., Farag, T. H., Panchalingam, S., Wu, Y., Sow, S. O., Sur, D., Breiman, R. F., Faruque, A. S. G., Zaidi, A. K. M., Saha, D., Alonso, P. L., Tamboura, B., Sanogo, D., Onwuchekwa, U., Manna, B., Ramamurthy, T., ... Levine, M. M. (2013). Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A prospective, case-control study. *The Lancet*, 382(9888), 209–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2)

Lamberti, L.M., Ashraf, S., Walker, C.L., Black, R.E. (2016). Systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years. *Pediatr Infect Dis J.*, 35(9),992-998. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001232>

Lepage, P., & Vergison, A. (2012). Impact of rotavirus vaccines on rotavirus disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(5), 547–561. <https://doi.org/10.1586/eri.12.39>

Li, Y., Wang, S. M., Zhen, S. S., Chen, Y., Deng, W., Kilgore, P. E., & Wang, X. Y. (2014). Diversity of rotavirus strains causing diarrhea in <5 years old chinese children: A systematic review. *PLoS One*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084699>

Martins, R., Eduardo, M., Nascimento, A. (2016). Time trends in mortality from intestinal infectious diseases among children under five years old, in São Paulo State, Brazil, 2000-2012. *Epidemiol Serv Saude Brasília*, 25(3). <https://doi/10.5123/S1679-49742016000300010>

Ministerio de Salud. (2006). Herramientas epidemiológicas para el análisis de situación de salud. Guía para la elaboración de indicadores básicos de salud. MINSA. http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/926_OGE135.pdf

Ministerio de Salud. (2013). Resolución Ministerial N° 510-2013-MINSA. MINSA. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/240060-510-2013-minsa>

Ministerio de Salud (2016). Indicadores básicos de salud 2016. Lima, Perú. <https://www.dge.gob.pe/Asis/indbas/2016/mortalidad.pdf>

Ministerio de Salud. (2018). Análisis de las Causas de Mortalidad en el Perú. MINSA. https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf

Ministerio de Salud. Principales causas de morbilidad: consulta externa [página web en Internet]. Perú: MINSA [citado el 29 de abril de 2022]. Disponible en https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/morbilidad_HIS.asp

Molto, Y., Cortes, J. E., de Oliveira, L. H., Mike, A., Solis, I., Suman, O., Coronado, L., Patel, M. M., Parashar, U. D., & Cortese, M. M. (2011). Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged <5 years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fefc68>

- Mosqueda, P.R., Rojo, C.P. (2010). Gastroenteritis aguda. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario 12 de octubre. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. https://blogpediatrico.files.wordpress.com/2015/11/gastroenteritis_aguda.pdf
- National Cancer Institute. (2018). Joinpoint Regression Program. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>
- Ochoa, T.J., Zea-Vera, A., Bautista, R., Davila, C., Salazar, J.A., Bazan, C., et al. (2015). Vaccine schedule compliance among very low birth weight infants in Lima, Peru. *Vaccine*, 33(2),354-358. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.11.014>.
- Ordoñez, L. (2016). Situación epidemiológica de las Enfermedades Diarreicas Agudas (EDA) en el Perú. *Boletín Epidemiológico*, 25(2), 29–31. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2016/02.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2007). Rotavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 82, 285–296. <https://www.who.int/wer/2007/wer8232.pdf?ua=1>
- Organización Mundial de la Salud (2011). Monitoring, evaluation and review of national health strategies. 10 November 2011
- Organización Mundial de la Salud. (2021). Diarrhoeal disease. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>. Accessed 11 Jun 2021.
- Organización Panamericana de la Salud. (2003). Sobre la estimación de tasas de mortalidad para países de la Región de las Américas. *Boletín Epidemiológico OPS*, 24(4), 4–4.
- Organización Panamericana de la Salud. (2007). Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus guía práctica. Publicación Científica y Técnica OPS No. 623, 20, 1–3. www.paho.org
- Oyola Lozada, M. G. (2015). Diversidad de Rotavirus A en niños con gastroenteritis aguda en Lima, Perú. http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/590/oyola_mg.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Pan American Health Organization, W. H. O. A. B. S. V. I. C. for D. C. and Prevention. (2004). Rotavirus and Rotavirus vaccines. *Proceedings of the Sixth Annual International Rotavirus Symposium*, 37–37. <https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/6th%20Rotavirus%20Proceedings%20ENGLISH.pdf>
- Parashar, U. D., Burton, A., Lanata, C., Boschi-Pinto, C., Shibuya, K., Steele, D., Birmingham, M., & Glass, R. I. (2009). Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *Journal of Infectious Diseases*, 200(1). <https://doi.org/10.1086/605025>
- Parashar, U. D., Gibson, C. J., Bresee, J. S., & Glass, R. I. (2006). Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging Infectious Diseases*, 12(2), 304–306. <https://doi.org/10.3201/eid1202.050006>
- Patel, M. M., Steele, D., Gentsch, J. R., Wecker, J., Glass, R. I., & Parashar, U. D. (2011). Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fefa1f>

Paternina-Caicedo, A., Parashar, U., Alvis-Guzmán, N., De Oliveira, L.H., Castaño-Zuluaga, A., Cotes-Cantillo, K., et al. (2015). Effect of rotavirus vaccine on childhood diarrhea mortality in five Latin American countries. *Vaccine*, 33(32):3923-3928. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.058>.

Pawson, R. & Tilley, N. (2001). Realistic Evaluation Bloodlines. *American Journal of Evaluation* 22, 317-324.

Perez Schael, I., O’Ryan, M., Sáez-Llorens, X., Linhares, A. C., Velázquez, F. R., Colindres, R. E., Breuer, T., & Ortega-Barria, E. (2012). Clinical development, registration, and introduction of human rotavirus vaccine: The Latin American experience. *Trials in Vaccinology*, 1, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2012.01.001>

Peter, G., Aguado, T., Bhutta, Z., Oliveira, L. De, Neuzil, K., Parashar, U., & Steele, D. (2009). Detailed Review Paper on Rotavirus Vaccines, 1–57.

Petri WA, Miller M Jr, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL(2008). Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest.*, 118 (4), 1277-1290. doi:10.1172/JCI34005

Quezada, A. (2020). Los orígenes de la vacuna. *Rev. Med. Clin. Condes*, 31(3), 367-373. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.07.002>

Quintanar-Solares, M., Yen, C., Richardson, V., Esparza-Aguilar, M., Parashar, U. D., & Patel, M. M. (2011). Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children <5 years of age in Mexico. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fefb32>

Rabí Chara, M. (2005). Bicentenario de la Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-5 - 2003-5), Las campañas de vacunación y las acciones inmunopreventivas contra la Viruela, Proceso histórico y social. Tomo VII, Historia de la Medicina Peruana. Lima-Perú.

Richardson, V., Hernandez-Pichardo, J., Quintanar-Solares, M., Esparza-Aguilar, M., Johnson, B., Gomez-Altamirano, C. M., Parashar, U., & Patel, M. (2010). Effect of Rotavirus Vaccination on Death from Childhood Diarrhea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 299–305. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905211>

Richardson-López Collada, V., Bautista-Márquez, A., Sánchez-Urbe, E., Esparza-Aguilar, M. (2020). Impacto poblacional a 10 años de la vacunación contra rotavirus en México. *Salud Publica Mex.*, 61,6-13. <https://doi.org/10.21149/9936>

Riveros, M., & Ochoa, T.J. (2015). Enteropatógenos de importancia en salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 32(1),157-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102119/>

Rotavirus Organization of technical Allies (ROTA) Council. <https://preventrotavirus.org/>

Ruiz-Palacios, G. M., Pérez-Schael, I., Velázquez, F. R., Abate, H., Breuer, T., Clemens, S. C., et al. (2006). Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 354(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052434>

Soares-Weiser, K., Maclehorse, H., Bergman, H., et al. (2012). Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.*,2.

- Suarez-Jara, M., Aguilera-Rodríguez, C., Balbuena-Torres, J., Fiestas-Solórzano, V., Luna-Pinedo, M., & Ticona-Zegarra, M. (2012). Vigilancia centinela de la diarrea por rotavirus en niños menores de cinco años en seis regiones del Perú, 2009 - 2011. *Boletín Instituto Nacional de Salud*, 18(5–6), 88–88. <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/360>
- Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., & Parashar, U. D. (2016). Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clinical Infectious Diseases*, 62, 96–105. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1013>
- Troeger, C., Forouzanfar, M., Rao, P. C., Khalil, I., Brown, A., Reiner, R. C., Fullman, N., Thompson, R. L., Abajobir, A., Ahmed, M., Alemayohu, et al. (2017). Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(9), 909–948. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30276-1)
- Valdez, W., Vidal, M., Miranda, J. (2021). Análisis de la tendencia de la mortalidad por enfermedad diarreica aguda en el Perú y sus regiones, 1986-2015. *An Fac med.*, 82(3),211-219. <https://doi.org/10.15381/anales.v82i3.21319>.
- Vargas-Herrera, J., Pardo Ruiz, K., Garro Nuñez, G., Miki Ohno, J., Pérez-Lu, J.E., Valdez Huarcaya, W., et al. (2018). Resultados preliminares del fortalecimiento del sistema informático nacional de defunciones. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 35(3), 505-514. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.3913>.
- Vesikari, T., Matson, D. O., Dennehy, P., van Damme, P., Santosham, M., Rodriguez, Z., Dallas, M. J., Heyse, J. F., Gouveia, M. G., Black, S. B., Shinefield, H. R., Christie, C. D. C., Ylitalo, S., Itzler, R. F., Coia, M. L., Onorato, M. T., Adeyi, B. A., Marshall, G. S., Gothefors, L., ... Heaton, P. M. (2006). Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 354(1), 23–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052664>
- Yalaupari Mejía, J. P., Cruz Ramírez, J. L., Sil Plata, A., (2011). Vacuna monovalente contra rotavirus y mortalidad por diarrea en México. *Rev Esp Med Quir.*,16(2),116-118
- Yen, C., Armero Guardado, J. A., Alberto, P., Rodriguez Araujo, D. S., Mena, C., Cuellar, E., Nolasco, J. B., de Oliveira, L. H., Pastor, D., Tate, J. E., Parashar, U. D., & Patel, M. M. (2011). Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(1). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fefa05>
- Yslache, L. (2022). Situación epidemiológica de las Enfermedades Diarreicas Agudas. *Boletín Epidemiológico*, 31(11), 349–51. https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202211_08_173444.pdf

ANEXO 3

Consolidado de datos de niños fallecidos por enfermedad diarreica aguda por unidades de análisis para su procesamiento en jointpoint y datos panel. Perú 2002-2016

Subnivel territorial (Unidad de análisis)	Nombre*	Año	Número de fallecidos	Número de población	Cobertura (%)
Región político-administrativa					
.....					
Ámbito de residencia					
.....					
Región natural					
.....					
Quintil de pobreza					
.....					

*: Región político-administrativa: Ancash, Apurímac, etc. Ámbito de residencia: Urbano, Rural. Región natural: Costa, Sierra, Selva. Quintil de pobreza: Pobre extremo, muy pobre, pobre, regular, aceptable.