

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**PREVALENCIA DE ROTAVIRUS EN NIÑOS DEL
DEPARTAMENTO DE PETEN**

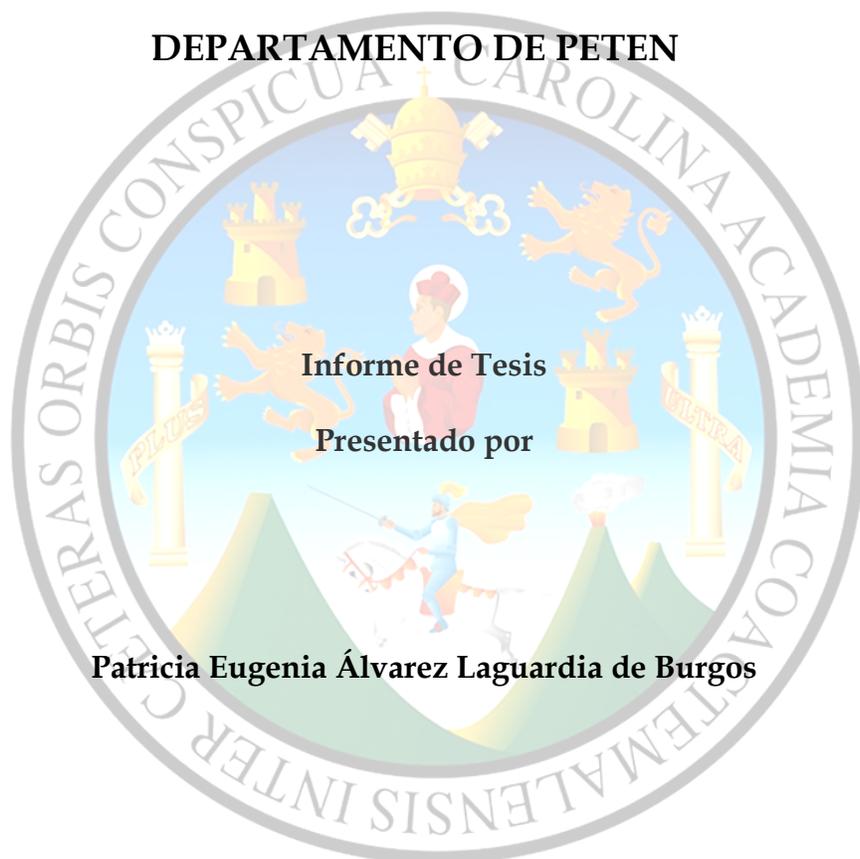


Patricia Eugenia Álvarez Laguardia de Burgos
QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, Julio 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**PREVALENCIA DE ROTAVIRUS EN NIÑOS DEL
DEPARTAMENTO DE PETEN**



Informe de Tesis

Presentado por

Patricia Eugenia Álvarez Laguardia de Burgos

Para optar al título de
QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, Julio 2017

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	DECANO
Licda. Elsa Julieta Salazar de Ariza, M.A.	SECRETARIO
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	VOCAL I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	VOCAL II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	VOCAL III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	VOCAL IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	VOCAL V

ÍNDICE

Tema	Página
I. RESUMEN	01
II. INTRODUCCIÓN	04
III. ANTECEDENTES	06
A. Rotavirus	06
B. Patogenia	16
C. Inmunidad	18
D. Epidemiología	19
E. Manifestaciones y hallazgos clínicos	27
F. Complicaciones y pronóstico	30
G. Diagnóstico	30
H. Diagnóstico diferencial	33
I. Tratamiento	34
J. Prevención	36
K. Sistema de vigilancia epidemiológica	42
L. Estudios realizados	45
IV. JUSTIFICACIÓN	54
V. OBJETIVOS	56
VI. HIPÓTESIS	57
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	58
VIII. RESULTADOS	70
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	88
X. CONCLUSIONES	94
XI. RECOMENDACIONES	96
XII. REFERENCIAS	97
XIII. ANEXOS	104

I. RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo principal investigar la prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años que presentaron un cuadro de diarrea aguda y acudieron a dos laboratorios privados en el área central del departamento de Petén, durante octubre de 2010 a abril 2011. El tamaño de la muestra -334 niños-, se calculó en base a la tasa de prevalencia de estudios previos, y la selección se realizó por conveniencia. El 54% de los niños eran hombres y el restante 46% mujeres; el 79.3% estuvo comprendida entre los 0 y 23 meses de edad, que provenían en su mayoría (69.15%) de los municipios de Flores, La Libertad y San Benito, departamento de Petén. Se documentó que los niños presentaron fiebre y vómitos aunados al cuadro de diarrea aguda en más del 70% de los casos con una media de 5 ± 2 días de evolución. A estos niños se les realizó una prueba de Rotavirus en heces frescas con los test de ELISA, inmunocromatografía y aglutinación en látex y se llenó una encuesta con los datos proporcionados por los padres o cuidadores.

Utilizando pruebas que detectan la presencia de antígeno de Rotavirus en heces, se determinó que la tasa de prevalencia de Rotavirus en niños que presentaron cuadro agudo de diarrea fue de 18% utilizando las técnicas de ELISA e inmunocromatografía y de 13% con el método de aglutinación por látex. No se observó diferencia estadísticamente significativa para la proporción de casos de

Rotavirus en función de la edad ($p = 0.14$), el género ($p = 0.23$), la presencia de vómitos ($p = 0.19$) y/o fiebre ($p = 0.23$), y el tipo de alimentación ($p = 0.31$). Sin embargo sí se observaron en la muestra de este estudio tasas de prevalencia de Rotavirus mayores al 20% en varones; en niños entre 0-7 meses y 16-23 meses; en niños que provenían de los municipios de Flores, San Andrés, San Benito y San Francisco; y en niños con alimentación materna exclusiva. Ninguna de las variables estudiadas pudo considerarse como factor de riesgo o factor protector estadísticamente significativos.

La mayor tasa de prevalencia durante el tiempo que duró el estudio se reportó para febrero de 2011, con un 35%.

La prueba de inmunocromatografía presentó mejor desempeño que la prueba de aglutinación por látex en relación a la sensibilidad (91.5% contra 67.8%). Ambas pruebas presentaron valores altos de especificidad (inmunocromatografía = 98.2%; aglutinación por látex = 97.3%) en relación a ELISA, como estándar relativo. En cuanto a la concordancia entre los métodos de detección en relación a ELISA, según los índices de Kappa calculados, la concordancia entre inmunocromatografía y ELISA fue muy buena (índice de Kappa = 0.84); y entre látex y ELISA fue buena (índice de Kappa = 0.63).

Al finalizar el estudio se recomendó el uso de la prueba de inmunocromatografía para la detección del Rotavirus en muestras frescas de heces, en lugares que no reúnen las condiciones adecuadas para realizar análisis utilizando la técnica de ELISA; y a la vez hacer llegar los resultados de este estudio al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para que cuenten con más datos que permitan calcular la carga total de la enfermedad a través de la detección de casos en un laboratorio privado y como un posible indicador de la efectividad de las campañas de vacunación realizadas recientemente (Cerigua, 2010).

II. INTRODUCCIÓN

Los Rotavirus constituyen, a nivel mundial, los agentes etiológicos más frecuentes de gastroenteritis en niños menores de cinco años, por lo cual se deben concentrar los esfuerzos de diagnóstico y prevención en este grupo etario. Como afirma Ruttiman (2008), estos virus causan más de 600,000 muertes cada año y la mayoría de los casos son infantes y niños jóvenes que habitan en países en desarrollo. De hecho, a criterio de Desselberger & Gray(2009) los Rotavirus son los responsables de aproximadamente el 50% de los casos de diarrea en los niños que ingresan en un centro hospitalario debido a deshidratación (70.000 casos anuales en Estados Unidos de Norteamérica). La enfermedad se caracteriza por inducir un cuadro clínico de diarrea aguda, vómitos, fiebre y diferentes grados de deshidratación, que pueden, incluso, causar la muerte del paciente (Murray, Rosenthal, & Pfäuer, 2006)

El departamento de Petén, Guatemala, presenta características climáticas de tipo tropical cálido y húmedo, caracterizado como tropical variable (húmedo con períodos largos de lluvia y con época seca muy desarrollada, pero de duración variable, entre los meses de diciembre y mayo, pudiendo tardar su inicio entre enero y febrero, dependiendo de los distintos territorios que constituyen los departamentos). Este clima favorece la incidencia y el asentamiento de procesos infecciosos virales y de otra índole, tanto respiratorio como intestinal. Entre ellos se encuentra la gastroenteritis viral producida por

el Rotavirus; entidad que desde el año 2002 ha cobrado especial importancia en este departamento, debido a que se han desarrollado regularmente brotes epidémicos que han afectado en mayor proporción a niños menores de 5 años. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en su Informe de Vigilancia Hospitalaria (2004) señala que, ante una epidemia a nivel nacional, las autoridades sanitarias se vieron obligadas a emitir una alerta epidemiológica que proporcionaría información sobre el entorno hospitalario estatal pero no así de los casos atendidos por el sistema de salud privado. En el mismo informe se destaca que hasta la fecha se siguen detectando casos de la enfermedad en clínicas y laboratorios no gubernamentales. En Petén, muchos niños padecen de éste síndrome sin ser debidamente diagnosticados por medio de pruebas de laboratorio; no es práctica común el uso del laboratorio para hacer el diagnóstico etiológico (CNE, 2008; CNE, 2009; Cifuentes, 2004; Orozco, 2010; Sagastume, 2005)

El objetivo principal de este trabajo fue determinar la prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años del departamento del Petén que presenten un cuadro de diarrea aguda y que acudan a dos laboratorios privados ubicados en el área central de la región. Se realizaron en los individuos en estudio, pruebas de ELISA, inmunocromatografía y aglutinación directa para Rotavirus y se colectaron datos demográficos y epidemiológicos.

III. ANTECEDENTES

A. Rotavirus

Según Gray & Desselberger, (2000) y Desselberger & Gray (2009), los Rotavirus son los principales agentes etiológicos de la gastroenteritis viral en infantes y niños jóvenes (menores de cinco años) alrededor del mundo. Desde su descubrimiento en hombres, 25 años atrás, se ha aprendido mucho acerca de su genoma y composición proteínica; su estructura tridimensional; su replicación, patogénesis y patrones clínicos; los receptores de la respuesta inmune; y su epidemiología.

1. Morfología

Murray et al. (2006), Gray & Desselberger, (2000) y Parashar, Bresee, Gentsch, & Glass (1998) describen los Rotavirus como virus icosaédricos de la familia *Reoviridae*, los cuales presentan una apariencia morfológica distintiva cuando son observados con tinción negativa al microscopio electrónico. Esta característica, de hecho, le ha proveído el nombre al virus (del latín *rota* = rueda). La cápside viral está formada por una envoltura triple; la envoltura interior (llamada *core*) contiene el genoma viral, el cual contiene 11 segmentos de ARN de doble hebra, que codifica 6 proteínas

estructurales del virus y 6 proteínas no estructurales. El genoma segmentado de Rotavirus fácilmente se reagrupa durante la coinfección, una propiedad que se ha utilizado en el desarrollo de vacunas y, sin duda, juega un papel en la evolución del virus, ya que las reordenaciones de segmentos genéticos producen virus híbridos.

Cuadro 1. Características de la familia *Reoviridae*

- Virión con cápside de doble capa (60 a 80 nm) de simetría icosaédrica con 10 a 12 segmentos de genoma bicatenario (dependiendo del virus) (doble-doble).
- El virión es resistente a condiciones ambientales y gastrointestinales (p. ej., detergentes, pH ácido, disecación).
- Los viriones se activan por proteólisis moderada para formar las partículas subvircas intermedias/infecciosas (PSVI) que incrementan su infecciosidad.
- La cápside interna contiene un sistema completo de transcripción: polimerasa de ARN dependiente de ARN y enzimas para la adición de extremos 5' y poliadenilato.
- La replicación vírica se produce en el citoplasma. El ARN bicatenario permanece en el núcleo interno
- La cápside interna se agrega alrededor del ARN (+) y transcribe el ARN (-) en el citoplasma
- La cápside rellena del Rotavirus se agrega en el citoplasma y luego entra por gemación a través del retículo endoplásmico, adquiriendo una cápside externa y una membrana que después se pierde
- El virus es liberado por lisis celular

Fuente: (Murray, Rosenthal, & Pfaüer, 2006, pág. 628)

Las principales propiedades antigénicas de los Rotavirus grupo, subgrupo y serotipo están determinadas por las proteínas de la cápside viral. Existen 7 grupos principales (A-G); la mayoría de las infecciones en humanos corresponden al grupo A, sin embargo los grupos B y C también han sido asociadas ocasionalmente con afecciones humanas. La proteína VP6, proteína de la cubierta intermedia, codificada por el gen 6 de los Rotavirus grupos A es la proteína viral más abundante, la cual determina la reactividad del grupo, es el blanco de los ensayos comunes de diagnóstico, y

contiene el antígeno usado para la clasificación en grupos I y II. Finalmente, las proteínas de envoltura exteriores son la VP7 (glicoproteína o proteína G) y la VP4 (una proteasa o proteína P); determinan la especificidad del serotipo y constituyen la base de la clasificación binaria de los Rotavirus. Ambas, la proteína G y P inducen anticuerpos neutralizantes y pueden estar involucradas en la inmunidad protectora (Desselberger & Gray, 2009; Parashar et al. 1998)

En la tabla 1 se describe la función y la localización de las diferentes proteínas víricas.

Tabla 1. Funciones de los productos genéticos del Rotavirus

Segmento genético	Proteína	Localización	Función
1	VP1	Cápside interna	Polimerasa
2	VP2	Cápside interna	Componente de la transcriptasa
3	VP3	Cápside interna	Colocación de la cabeza en ARNm
4	VP4	Proteína de la punta de la cápside externa en los vértices del virión.	Activación por medio de la proteasa VP5 y VP8 de la PSVI, hemaglutinina, proteína de adhesión vírica
5	NSP1	NS53	Unión a ARN
6	VP5	Cápside interna	Principal proteína estructural de la cápside interna, que se une a NS28 en el RE para favorecer el ensamblaje de la cápside externa
7	NSP3	NS34	Unión a ARN
8	NSP2	NS35	Unión a ARN
9	VP7	Cápside externa	Antígeno específico de tipo, principal componente de la cápside interna que se une a la glucosa en el RE y facilita la adhesión y entrada
10	NSP4	NS28	Proteína glucosilada en el RE que estimula la unión interna de la cápside al RE, la envoltura transitoria y la adición de la cápside externa; actúa como enterotoxina para movilizar calcio
11	NSP5	NS26	Unión a ARN

Fuente: Murray et al., 2006

Según Murray et al, (2006), los Rotavirus se parecen a los virus con envoltura, en el sentido de que:

- 1) Tienen glucoproteínas que actúan como las proteínas de adhesión vírica;
- 2) adquieren una envoltura, pero luego la pierden en el ensamblaje, y
- 3) parecen tener una actividad de fusión proteica que estimula la perforación directa de la membrana de la célula diana.

Murray et al. afirman que las proteínas del centro vírico poseen las actividades enzimáticas necesarias para la transcripción del ARN mensajero (ARNm). Entre ellas se encuentra la enzima que añade una cabeza de metilguanosa al extremo 5' del ARNm y una polimerasa de ARN. Las proteínas *σ1* (reo) y VP4 (rota) de los vértices de la cápside, tienen diversas funciones, como la hemaglutinación y la adhesión vírica, y provocan la aparición de anticuerpos neutralizantes. La VP4 se activa por escisión mediada por una proteasa y expone una estructura similar a la de las proteínas de fusión de los paramixovirus. Su escisión es necesaria para que el virus pueda entrar en las células. Las proteínas de adhesión vírica, *σ3* para los reovirus y VP7 para los Rotavirus, desencadenan la aparición de anticuerpos neutralizantes.

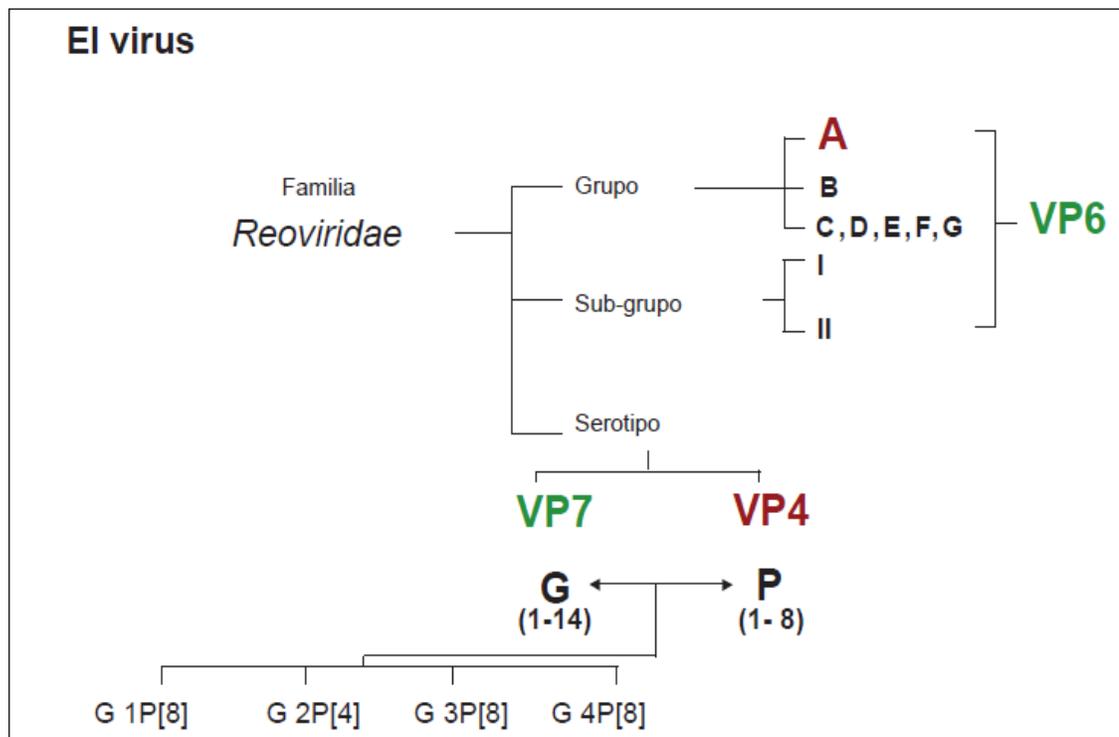
2. Clasificación

Como se mencionó en la sección anterior, la clasificación de los Rotavirus se ha derivado de la reactividad inmunológica de tres de sus componentes, así como de la comparación genómica de secuencias y como indican Gray & Desselberger (2000) y Desselberger & Gray (2009) se ha establecido de la siguiente manera:

- De acuerdo con la reactividad cruzada serológica de la proteína de la cápside VP6 interior, cinco grupos (A-E) se han establecido firmemente, y dos grupos más (F, G) podrían, en teoría, existir. En el grupo de Rotavirus A existen subgrupos (I, II, I + II, no-I y no-II) de acuerdo con reactividades exclusiva con dos anticuerpos monoclonales específicos VP6. Más recientemente, la transcripción reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) fue aplicada a la clasificación de subgrupos de Rotavirus humanos y sólo dos grandes subgrupos se identificaron (I y II).
- Ambas proteínas de superficie, VP4 y VP7, obtienen anticuerpos que neutralizan tanto *in vitro* como *in vivo*, por lo que se consideran implicados en la protección. Con el fin de caracterizar las cepas, un esquema de clasificación binaria se ha establecido, en el que los grupos se distinguen de forma similar a la desarrollada para los virus de

influenza (hasta ahora sólo para el grupo A Rotavirus). El sistema diferencia los tipos G (VP7 específicos, tipos de glicoproteína G) y P (VP4-específicos; P para la proteína proteasa-sensible). Hasta el momento, 16 tipos diferentes de G y 27 tipos P han sido detectados (lo que indica amplia diversidad genómica en el grupo Rotavirus A (ver figura 1).

Figura 1. Clasificación del Rotavirus



Fuente: (López, Cáceres, & López, 2007, pág. 47)

3. Replicación

La propagación del Rotavirus se realiza, según Desselberger & Gray (2009) y Murray et al., (2005), a través de la ruta fecal-oral e infectan el intestino delgado después de la ingestión de alimentos. La replicación viral se produce en las células epiteliales maduras, en las puntas de las vellosidades del intestino delgado. Las partículas de triple capa (PTC) (viriones infecciosos) pueden adherirse a las células huésped a través de la proteína externa VP4. La entrada del virus es por endocitosis mediada por receptor o por penetración directa. Los receptores celulares de Rotavirus no han sido totalmente caracterizados: algunas tienen afinidad a la galactosa o a los glucolípidos. Las cepas de Rotavirus humanos parecen infectar a las células epiteliales polarizadas del intestino a través de sus membranas basolaterales. La replicación ocurre exclusivamente en el citoplasma como puede observarse en la figura 2.

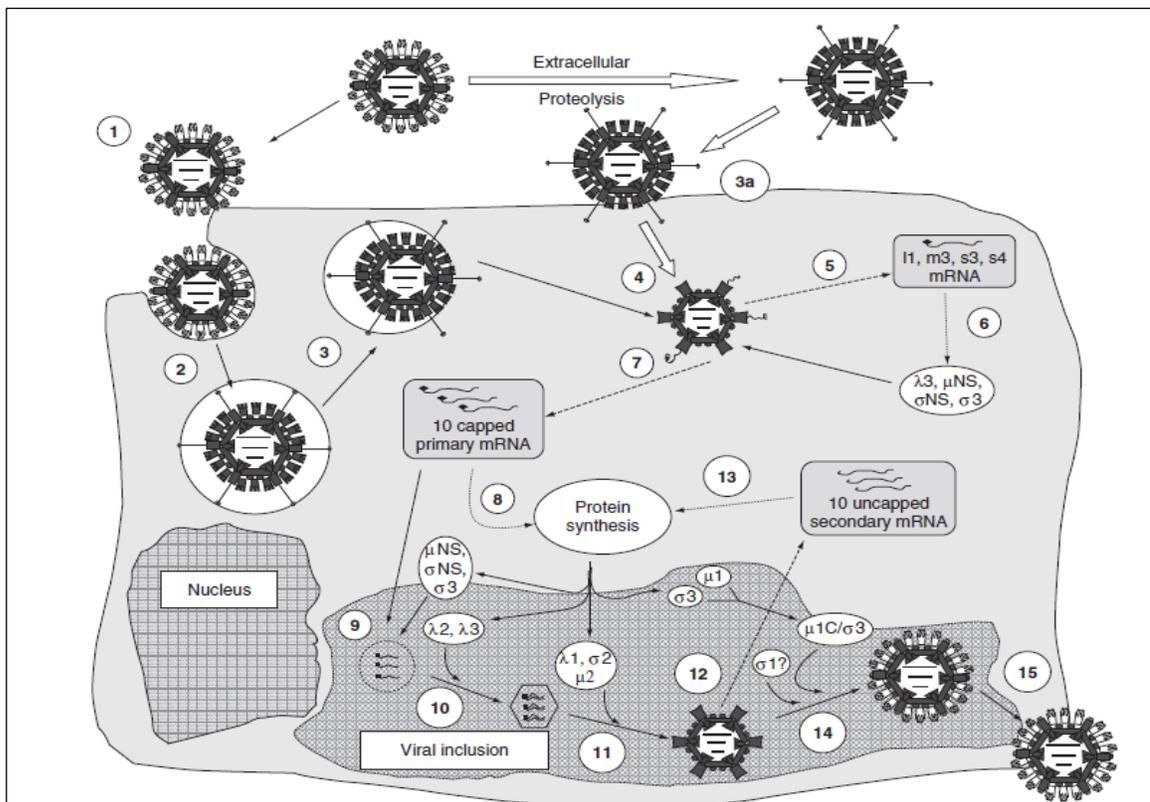
Desselberger & Gray (2009), Mahy & Van Regenmortel (2010) y Murray et al. (2006) agregan que la destrucción proteolítica de la cápside externa (que sucede en el tubo digestivo) activa el virus para la infección y produce una partícula subvívica intermedia/infecciosa (PSVI). La cápside externa del virión protege a la nucleocápside interna y el centro vírico del entorno, especialmente del entorno ácido del tubo digestivo. Luego el virión

completo será parcialmente digerido en el tubo digestivo y supuestamente activado debido a su escisión por una proteasa, la pérdida de las proteínas externas de la cápside (σ_3 /VP7), y la escisión de la proteína σ_1 /VP4 para producir la PSVI. La proteína σ_1 /VP4 de los vértices de la PSVI se une a las glucoproteínas que contienen ácido siálico de las células epiteliales y otros tipos celulares, entre las que se encuentran el receptor 3-adrenérgico para los reovirus e integrinas para los Rotavirus. La PSVI de los Rotavirus parece penetrar directamente a través de la membrana de las células diana. Los viriones completos de reovirus y Rotavirus pueden ser captados por endocitosis mediada por receptores; sin embargo, para los Rotavirus este es un camino sin salida.

La PSVI desprende su centro vírico en el citoplasma y las enzimas contenidas en el mismo inician la producción del ARN mensajero. El ARN bicatenario permanece siempre en el interior del centro vírico. La transcripción del genoma se produce en dos fases, inicial y tardía, que tienen lugar en una etapa previa a la replicación del genoma. De manera semejante a los virus de ARN de cadena negativa, cada una de las cadenas de sentido negativo (-) de ARN se emplea como molde por las enzimas del núcleo del virión para sintetizar ARN mensajero individuales. Las enzimas codificadas por el virus presentes en el interior del centro vírico añaden una

cabeza de 5'-metil guanosina y una cola de 3'-poliadenilato (Murray et al. 2006).

Figura 2. Replicación de Rotavirus



1) Ensamblaje del virus; 2) entrada a los endosomas; 3) ISVP escapa del endosoma gracias a una interacción con la membrana; 4) eliminación de la cubierta de ISVP; 5) pre-transcripción temprana; 6) pre-traducción temprana; 7) transcripción primaria; 8) traducción primaria; 9) reordenamiento de ARN mensajero (10) síntesis de cadenas de ARN negativo; (11) generación de la transcriptasa compleja, (12) transcripción secundaria; (13) traducción secundaria, (14) ensamble de cápside externa; y (15) liberación. (Mahy & Van Regenmortel, 2010, pág. 583).

A continuación, el ARN mensajero abandona el núcleo y se traduce.

Posteriormente, las proteínas del virión y los segmentos de sentido positivo

(+) de ARN se unen en estructuras similares al centro vírico que se agregan para dar lugar a grandes inclusiones citoplásmicas (Murray et al., 2006).

Los segmentos de ARN (+) se copian para producir ARN (-) en los nuevos centros víricos y replican el genoma bicatenario. Los nuevos centros víricos generan moléculas adicionales de ARN (+) o bien se ensamblan dentro de los viriones. El proceso de ensamblaje de los reovirus y los Rotavirus es distinto. En el ensamblaje de los reovirus, las proteínas externas de la cápside se asocian al centro vírico y el virión abandona la célula por lisis celular. El ensamblaje de los Rotavirus se parece al de los virus con envoltura, en el sentido de que los centros víricos se asocian a la proteína vírica NS28 en el exterior del retículo endoplásmico (RE), y adquieren su proteína de la cápside externa VP7 después de penetrar por gemación al interior del RE. La membrana se pierde en el RE y el virus abandona la célula durante la lisis celular. Los reovirus inhiben la síntesis macromolecular celular durante las primeras 8 horas de la infección. El orden exacto de los acontecimientos en la morfogénesis temprana y las reacciones moleculares por los cuales el embalaje y el reordenamiento de los segmentos de ARN en los núcleos se controlan, son desconocidos. En los hospedadores inmunodeficientes y bajo ciertas condiciones experimentales, los Rotavirus son sometidos a reordenamientos del genoma (Desselberger & Gray, 2009; Murray et al., 2006).

B. Patogenia

Los Rotavirus son capaces de sobrevivir en el entorno ácido de un estómago tamponado o después de una comida. La replicación vírica se produce tras la adsorción en las células epiteliales cilíndricas que recubren las vellosidades del intestino delgado (enterocitos maduros), causando muerte celular y descamación. La necrosis celular extensa del epitelio conduce a atrofia de las vellosidades, pérdida de enzimas digestivas, una reducción de la absorción y un incremento de la presión osmótica de la luz del intestino, resultando en diarrea incipiente. Otros estudios del intestino delgado, ya sea en animales infectados experimentalmente o en muestras de biopsia de lactantes, revelan aplanamiento de las microvellosidades e infiltración de células mononucleares en la lámina propia. Aproximadamente 8 horas después del inicio de la infección se observan inclusiones citoplásmicas que contienen proteínas recién sintetizadas y ARN. Durante la enfermedad se pueden eliminar hasta 10^{11} partículas víricas por gramo de heces (Desselberger & Gray, 2009; Gray & Desselberger, 2000; Murray et al., 2006; Parashar et al., 1998).

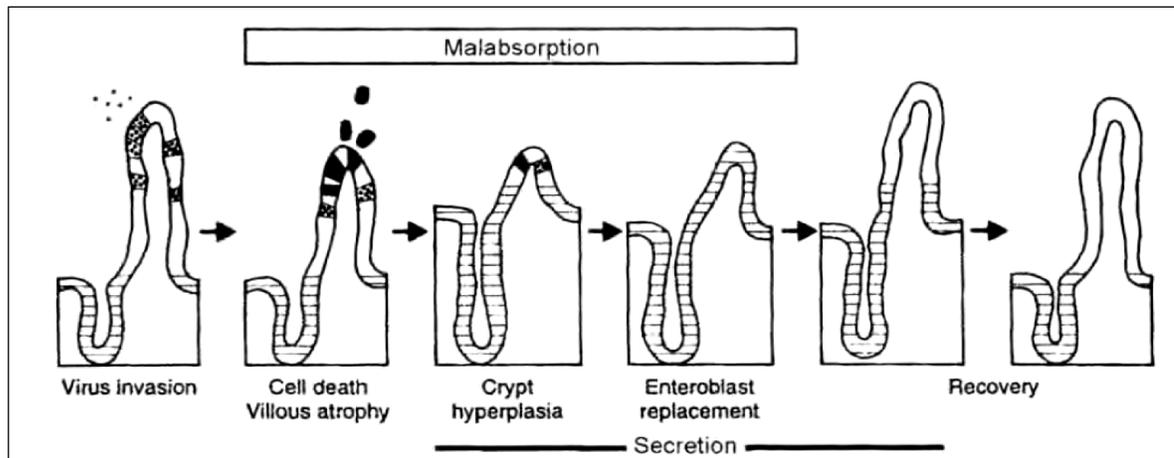
Lopez et al. (2007) y Ramig (2004) informan que, al producirse la infección, se desarrolla un metabolismo alterado de las disacaridasas (como resultado de la destrucción selectiva de las puntas de las vellosidades intestinales) y de otras proteínas de membrana del enterocito, que induce una diarrea

osmótica/malabsortiva, con la disminución de la absorción de sales, agua y carbohidratos. El daño de estas vellosidades es reversible, pero la diarrea continúa hasta que las vellosidades se han regenerado, de tal manera que la severidad de la lesión determina la duración de los síntomas; este proceso se ilustra en la figura 3.

A opinión de Desselberger & Gray (2009) y Murray et al. (2006), al igual que el cólera, la infección por Rotavirus impide la absorción de agua, lo que provoca una secreción neta de agua y la pérdida de iones y, en conjunto, da lugar a diarrea líquida. El producto de la proteína del segmento 4 del ARN, VP4, se ha encontrado que es el mayor determinante de la patogenicidad en varios sistemas. Pero los productos de otros genes estructurales (VP3 y VP7) y no estructurales (NSP1, NSP2 y NSP4) han sido implicados. De hecho, la proteína NSP4 de los Rotavirus puede actuar de manera semejante a una toxina para estimular la entrada del ión calcio en los hematíes, la liberación de activadores neuronales y provocar una alteración neuronal de la absorción de agua. Ramig (2004) agrega que la pérdida de líquidos y electrolitos puede originar una deshidratación grave, e incluso la muerte cuando el tratamiento administrado no contemple el aporte de electrolitos.

López y otros (2007), indican que un mecanismo tardío es la muerte de los enterocitos, aparentemente por apoptosis, que contribuye a la diarrea osmótica.

Figura 3. Desarrollo del daño a la mucosa del intestino y reparación



Fuente: (Desselberger & Gray, 2009, pág. 342)

C. Inmunidad

Murray et al, (2006) y Parashar y colaboradores (1998) afirman que la inmunidad frente a la infección requiere la presencia de anticuerpos, principalmente de inmunoglobulina A (IgA) en la luz del intestino, aunque también puede hablarse de una respuesta sistémica. Los anticuerpos adquiridos de manera activa o pasiva (como los anticuerpos del calostro y de la leche materna) pueden reducir la gravedad de la enfermedad, aunque no son capaces de impedir sistemáticamente la reinfección. En ausencia de anticuerpos, la inoculación incluso de pequeñas cantidades de virus provoca

infección y diarrea. La infección en los lactantes y niños pequeños generalmente es sintomática, mientras que en los adultos suele ser asintomática.

Desselberger & Gray, en el 2009 aseguran que después de la infección primaria o neonatal por Rotavirus una respuesta principal inmunohumoral y específica es provocada proveyendo inmunidad homotípica, pero hay también protección parcial contra subsecuentes infecciones de Rotavirus por otros serotipos, y la capacidad protectora heterotípica incrementa con el número de reinfecciones.

Hay una respuesta específica a Rotavirus de células T citotóxicas, pero su papel exacto de cómo se supera la infección o la protección subsecuente contra la infección no se ha dilucidado. La infección natural y la vacunación apropiada parecen proteger contra cuadros clínicos severos en infecciones subsecuentes, aún si el serotipo del virus difiere de una infección previa o de aquellas contenidas en una vacuna (Desselberger & Gray, 2009).

D. Epidemiología

Los Rotavirus son ubicuos en todo el mundo, estando infectados cerca del 95% de los niños cuando tienen de 3 a 5 años de edad. Se cree que los Rotavirus se transmiten de una persona a otra por vía feco-oral. La diseminación máxima

del virus tiene lugar entre 2 y 5 días después del inicio de la diarrea, aunque es posible que no vaya acompañada de la aparición de sintomatología. Como la mayoría de los virus sin envoltura, el Rotavirus sobrevive bien en fómites como los muebles y los juguetes, así como en las manos, pues resiste la desecación. Se sabe que el virus es muy contagioso (se necesitan pocos viriones para inducir la enfermedad). Una persona infectada empieza a arrojar virus en las heces, e incluso por la orofaringe, antes del inicio de los síntomas. Millones de partículas virales se excretan por gramo de materia fecal en los niños infectados (Desselberger & Gray, 2009; Lopez et al., 2007).

Según Murray y colaboradores (2005), aunque los animales domésticos portan Rotavirus serológicamente relacionados, no se cree que sean una fuente habitual de infección para el ser humano. Los humanos son los únicos huéspedes y, como con otros virus respiratorios y entéricos, existe un comportamiento por temporadas. Esto es particularmente evidente en climas templados, donde los Rotavirus son probablemente responsables del gran aumento de muertes por diarrea durante la época de invierno. López et al. (2007) agregan que en los climas tropicales existe una tendencia mucho menos marcada en los cambios de incidencia por temporadas, aunque es más prevalente en los meses más fríos y secos.

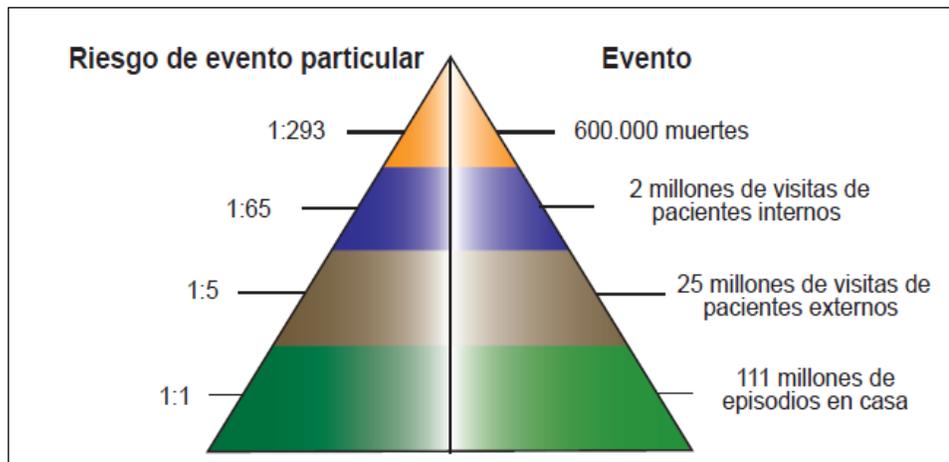
Se producen brotes epidémicos en centros de educación preescolar, guarderías y en niños hospitalizados. En los Estados Unidos se observa un patrón único: Las infecciones empiezan en México y el suroeste de los Estados Unidos en la mitad o hacia el final del otoño y viajan sistemáticamente a través del país para terminar en los estados del noreste y en las provincias marítimas del Canadá hacia finales de primavera. Esta es la única descripción de una secuencia geográfica repetitiva de una actividad epidémica estacional por un agente viral (Lopez et al., 2007; Murray et al., 2006).

Gavilán, García, & González (2008) afirman que la carga mundial de la infección por Rotavirus es difícil de imaginar considerando el simple hecho que, esencialmente, todos los niños del planeta han sido infectados antes de su quinto cumpleaños y que la mayoría de ellos son sintomáticos con la primera infección. El mismo autor coincide con López et al. (2007) que en países industrializados la enfermedad se traduce en una gran morbilidad, con un alto coste sanitario y social. En países de recursos limitados es además una de las principales causas de mortalidad infantil.

Como señala López y colaboradores (2007), el Rotavirus es la causa líder de gastroenteritis grave entre niños en el ámbito mundial. Se calcula que anualmente causa dos millones de hospitalizaciones y 25 millones de visitas médicas globalmente entre niños menores de cinco años de edad. Estudios

publicados entre 1986 y 1999 indicaban que el Rotavirus causaba el 22% de las hospitalizaciones por diarrea en niños. Del 2000 al 2004, esta proporción aumentó al 39%. Aplicando esta proporción a los estimados de muertes por diarrea en niños, de la Organización Mundial de la Salud, se obtiene un estimado de muertes por Rotavirus de 400.000 a 600.000 por año.

Figura 4. Carga global estimada por enfermedad por Rotavirus



Fuente: (López, Cáceres, & López, 2007, pág. 48)

Sobre la distribución global de las cepas de Rotavirus se ha observado que el grupo Rotavirus A es la mayor causa de infecciones humanas. Los brotes con un patrón estacional de invierno riguroso se producen en climas templados, las infecciones en las regiones tropicales se reparten de manera más uniforme durante todo el año. En cualquier momento y lugar, hay cocirculación de diferentes tipos G y P. Los virus de las múltiples combinaciones

diferentes tipos G/Phan sido aislados. Sin embargo, los virus G1 a G4 representan más del 95% de las cepas en humanos en el mundo y la cepa G1, aproximadamente, el 50%. Dentro de un país, las cifras de incidencia relativa de los diferentes tipos muestran diferencias regionales, así como cambios en el tiempo y cambios en la incidencia relativa de diferentes tipos son impredecibles. Las formas inusuales de cepas son comunes en diferentes países en desarrollo (Desselberger & Gray, 2009; Gray & Desselberger, 2000; Parashar et al., 1998).

Díaz, y otros (2009) y Pigeon-Oliveros (2004) coinciden, que las tasas de morbilidad y de mortalidad por gastroenteritis infecciosa en menores de cinco años de edad han disminuido 20% desde 1970 en los reportes de países que informan estadísticas de salud a la OMS. Aun así, la gastroenteritis en niños en ese rango de edad ocupa el tercer lugar como causa de ingreso a hospitales por diarrea y deshidratación y está asociada a 800 mil muertes de las tres a cinco millones que ocurren en el mundo cada año. Sin embargo, la infección por este agente se incrementó entre 2000 y 2004, se estimó como el responsable de 39 % de las hospitalizaciones de diarrea en menores de 5 años (rango 29-45 %) y el causante aproximadamente de 611,000 muertes anuales con un rango de 454,000 a 705,000.

Malek, y otros (2006) refieren que En Estados Unidos, se ha estimado que los Rotavirus causan alrededor de 55,000 hospitalizaciones y 500,000 visitas del médico cada año en niños menores de 5 años, con el subsecuente costo sanitario y a la sociedad.

López et al. (2007) señalan que en un estudio prospectivo de vigilancia de gastroenteritis causada por Rotavirus en niños de edades menores de tres años, llevado a cabo en 11 países de Latinoamérica, en 2004, en niños hospitalizados, el 49% resultó positivo para Rotavirus, 18% eran menores de 6 meses, 54% eran menores de 1 año, y cerca del 90% eran menores de dos años, lo cual evidencia el impacto de la enfermedad hasta el segundo año de vida. Estudios previos en Argentina, Brasil, Costa Rica, Guatemala y Venezuela han mostrado tasas de incidencia promedio de diarrea infantil por Rotavirus en rangos que van de 0,17-0,8 episodios-niño-año.

Según Romero, Madani, Halvorsen, & Iñiguez(2007), en Bolivia, las enfermedades diarreicas agudas se presentan en alrededor del 30% de la población total de niños menores a 5 años, produciéndose anualmente más de 12.000 muertes, como describía el Servicio Nacional de Información en Salud de Bolivia en 2002. En Colombia, como indica Urbina (2004), algunos informes de la década del 80 y principios de los años 90 señalaban que en Cartagena, Medellín y Bogotá el Rotavirus A fue el agente etiológico de 20 a 50% de los

casos de diarrea infantil. Luego, a criterio de Rojas, Bastardo, & Sulbarán (2003), en Venezuela, se ha estimado que ocurren anualmente alrededor de 101.400 casos de diarrea en niños menores de dos años de edad.

En México, según los estudios de Calderón (1978) y Muñoz (1992), citados por Pigeon-Oliveros (2004), los niños menores de cinco años de edad padecen de dos a ocho episodios de gastroenteritis niño/año, el signo clínico común es la diarrea. La gastroenteritis por Rotavirus se ha observado con una frecuencia de 0.3 a 0.8 episodios niño/año.

Díaz et al. (2009) indican que según datos disponibles, en la Región de las Américas el Rotavirus causa aproximadamente 75 000 hospitalizaciones y cerca de 15 000 muertes anuales.

En Guatemala, como relata el MSPAS (2004), la diarrea es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años de edad. El 62% del total de las diarreas se presentan en niños en este rango de edad. Aunque no se dispone de estudios nacionales sobre la prevalencia de Rotavirus en niños con cuadros de gastroenteritis aguda, algunos estudios realizados en los noventas, en dos hospitales de referencia, mostraron tasas de prevalencia entre el 31 y el 51%.

Orozco (2010) reseña que en los años 2000, la vigilancia pasiva de Rotavirus detectó que en Guatemala, la mayor carga por el virus se presentaba a partir de la semana epidemiológica número 43 (25 al 31 de octubre), por lo cual debían enfatizarse en esa época todas las acciones para detección y tratamiento de casos asociados.

En 2004, se estableció el sistema de Vigilancia Centinela del virus, por medio de los llamados Hospitales Centinela: Roosevelt, San Juan, Hospital de Infectología, e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- (MSPAS, 2004). De tal experiencia se ha calculado la tasa de prevalencia por Rotavirus en pacientes con gastroenteritis aguda, usándose como indicador el número de muestras de heces positivas para Rotavirus con fichas epidemiológicas completas. Las tasas de prevalencia para 2005, 2006 y 2007 fueron, 58.8%, 52.3% y 42.5%, respectivamente (CNE, 2008). El Rotavirus tiene un comportamiento estacional y coincide con la etapa fría y seca del año (Gordillo, 2009).

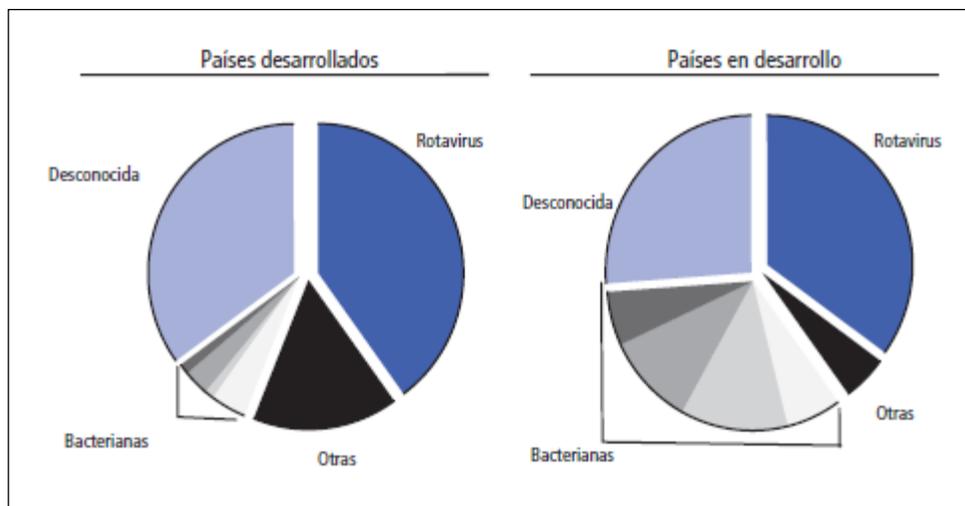
En Petén, se han presentado diversos brotes, entre los más importantes destaca uno en 2002, otro en 2004 y uno más en 2009. Aun así, no figura entre los departamentos con mayores tasas de prevalencia como lo han sido Santa Rosa, Retalhuleu, Escuintla, Huehuetenango, Izabal y Chimaltenango (CNE, 2008; CNE, 2009; Cifuentes, 2004; Gordillo B. , 2009; Orozco, 2010; Sagastume, 2005).

Según un informe de Cerigua(2010), para marzo de 2010 se continuaba en Petén con la Jornada de Vacunación gratuita contra el Rotavirus, en Santa Elena, a donde acudieron decenas de padres y madres de familia con sus hijos e hijas recién nacidos. Esta acción es parte de un programa de inmunización del MSPAS que a partir de febrero del mismo año se planteaba la vacunación gratuita de 45 mil niños en todo el país.

E. Manifestaciones y hallazgos clínicos

Gavilán et al. (2008) describen la gastroenteritis aguda (GEA) como una infección del tracto gastrointestinal, habitualmente autolimitada, cuya manifestación clínica principal es la diarrea caracterizada por la producción de grandes cantidades de agua, así como por un incremento de la motilidad intestinal que generalmente provoca un aumento de la frecuencia de deposiciones (3 ó más según la Organización Mundial de la Salud -OMS-). La GEA es más frecuente y potencialmente grave en niños menores de 2 años, puede acompañarse con frecuencia de náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre. Tiene una duración menor de 14 días.

Figura 5. Causas de gastroenteritis agudas en niños



Fuente: (Organización Panamericana de la Salud -OPS-, 2007, pág. 4).

Como se ha mencionado, la mayor causa de gastroenteritis sigue siendo Rotavirus; su período de incubación es de 2 a 3 días. Tiene un comienzo brusco con vómitos, diarrea, dolor abdominal e hipertermia leve. Duración del cuadro, 2-8 días. Sin embargo, se ha documentado que la diarrea puede durar hasta 22 días y en los lactantes su duración puede ser más larga que en los niños mayores (OMS, 2002).

A criterio de la Oficina Panamericana de la Salud, OPS, (2007), y de Gavilán et al., (2008), la infección se puede asociar a infección respiratoria de vías altas en un 20-40% de los casos. En los casos graves puede haber deshidratación, anomalías electrolíticas y acidosis, lo que ocasiona signos neurológicos. Además, estas complicaciones así como intolerancia a la lactosa agravan el

pronóstico y prolongan la clínica. La enfermedad ocurre de forma epidémica durante los meses de invierno, excepto en el recién nacido en quien no parecen existir variaciones estacionales. En áreas tropicales, Rotavirus causa enteritis a lo largo del año con una cierta preponderancia de los meses fríos y lluviosos. Pueden existir formas sintomáticas y asintomáticas; estas últimas son 22 veces más frecuentes y en el 30-36% de los casos se acompañan de proceso catarral de vías altas. En caso de infecciones crónicas deberían investigarse inmunodeficiencias. En los niños inmunocomprometidos, incluidos los infectados por el VIH, puede producirse una infección persistente asociada con manifestaciones de compromiso multisistémico.

Según la OMS (2002), los niños infectados por Rotavirus durante los 3 primeros meses de edad suelen ser asintomáticos, probablemente debido a los anticuerpos maternos. Asimismo, las personas con infecciones repetidas (por ejemplo, adultos) pueden ser asintomáticas o presentar síntomas leves debido a la inmunidad adquirida por infecciones anteriores.

Los hallazgos de laboratorio en niños hospitalizados reflejan una deshidratación isotónica e incluyen una gravedad específica urinaria elevada y acidosis metabólica. Generalmente no se observa leucocitosis, pero hasta en dos tercios de los pacientes vemos elevación transitoria en los niveles séricos de enzimas hepáticas (niveles de ALT hasta el doble de lo normal) y de ácido

úrico. Los niños con gastroenteritis por Rotavirus con frecuencia producen materia fecal líquida o blanda, sin sangre macroscópica ni moco, pero puede haber sangre oculta. En el examen microscópico, por lo general, hay ausencia de leucocitos fecales. Puede haber un síndrome malabsortivo en el 10% de los niños con esta infección. Típicamente, el virus se detecta en la materia fecal de los pacientes infectados por estudios antigénicos por 4 a 10 días después del inicio de los síntomas (López et al. 2007).

F. Complicaciones y pronóstico

Como indican Gray & Desselberger, (2000) y Lopez et al. (2007), la principal complicación es la deshidratación con anormalidades severas de los electrolitos que puede llevar al choque y a la muerte; sin embargo, las convulsiones con broncoaspiración del vómito también pueden acarrear la muerte. La infección por Rotavirus no tratada es la mayor causa de muerte infantil en los países en desarrollo.

G. Diagnóstico

Para López et al. (2007) y Sandín (2002), los hallazgos sugestivos de una infección por este virus, incluyen una enfermedad febril con emesis y diarrea líquida, especialmente en niños de 6 a 24 meses de edad. También es sugestiva

la presencia de deshidratación más severa. La mayoría de los afectados tienen grandes cantidades de virus en las heces, lo que convierte a la detección directa del antígeno vírico en el método de elección para el diagnóstico. La muestra de elección es la materia fecal recogida en un recipiente limpio (no es necesario medio de transporte) tempranamente en el curso de la enfermedad, aunque el virus puede excretarse aún en ausencia de diarrea. También el hisopado rectal es útil para los métodos de detección de antígenos. La muestra puede guardarse a 4°C por cortos periodos.

El enzimoimmunoanálisis (ELISA) y la aglutinación de látex, según Murray et al. (2006), son métodos rápidos, fáciles y relativamente económicos para detectar la presencia de Rotavirus en las heces; Desselberger & Gray, (2009) refiere para ELISA una sensibilidad del 96 al 100% y una especificidad del 90 al 99%; en el caso de aglutinación en látex, la sensibilidad mayor a 90% y una especificidad menor del 99%. López et al. (2007) consideran que la aglutinación de látex es particularmente útil en áreas con recursos limitados, aunque es preferible una técnica confirmatoria para evaluar resultados indeterminados debido a la sensibilidad limitada de este examen.

Exámenes antigénicos comerciales, principalmente, detectan las proteínas VP2 y VP6 y sólo detectan Rotavirus del grupo A. Pruebas de ELISA específicos

de serotipo, basados en el reconocimiento de VP4 o VP7, permiten determinar el serotipo exacto (López y colaboradores, 2007).

Murray et al. (2006) afirman que en las muestras de heces también se pueden detectar de forma directa la presencia de partículas víricas mediante microscopía electrónica; según ellos, el cultivo celular de los Rotavirus es complejo y no se puede llevar a cabo con fines diagnósticos.

En el 2009 Desselberger & Gray, agregan que los estudios serológicos se utilizan principalmente en trabajos de investigación y epidemiológicos, como en el caso de la detección de los tipos G y P, pero ello dependerá de la presencia de partículas virales de triple capa en los especímenes en estudio. Algunos análisis de biología molecular ya son, sin embargo usados para el diagnóstico de Rotavirus, y por tratarse de métodos directos, se emplean tanto en etapas tempranas como tardías de la infección.

Puesto que hay muchos individuos que tienen anticuerpos específicos frente a Rotavirus, se necesita un incremento del título de anticuerpos hasta el cuádruple para establecer el diagnóstico de infección reciente o enfermedad activa. La detección de IgA, que no cruza la barrera feto-placentaria, ha sido usada como marcador de infección previa en los primeros meses de vida (Murray et al. 2006 y López et al, 2007).

Sandín(2002), relata que también existen otros métodos como la electroforesis del ácido nucleico viral en gel de poliacrilamida con tinción de plata (PAGE-SS) el cual nos permite revelar el genoma característico de los Rotavirus con 11 segmentos de una doble cadena de ARN. Este método no da falsos positivos. Además, la valoración de los patrones de migración de los 11 segmentos de ARN por PAGE-SS permite diferenciar cepas, siendo de gran utilidad en el diagnóstico de la infección hospitalaria. También permite diferencia a Rotavirus grupo A de no A. Agrega Sandín que los métodos PCR en tiempo real y la hibridización *in situ* (ARN-ARN), son muy sensibles y específicos y son particularmente útiles en la genotipificación G o P. La mayor desventaja son los factores inhibidores de la transcripción reversa presentes en la muestra.

H. Diagnóstico diferencial

La gastroenteritis por Rotavirus comparte cuadros clínicos similares a los producidos por otros agentes infecciosos que causan diarrea acuosa en infantes, tales como: Adenovirus entérico, Astrovirus, Calicivirus, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus* y hongos, como *Isospora belli*, que son más comunes en inmunodeprimidos. Así también puede confundirse con parásitos que causan diarrea como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium* (OMS, 2002).

I. Tratamiento

Según Murray (2006), actualmente, no existe ninguna terapia antivírica específica para la infección por Rotavirus, es considerada, sin embargo, una enfermedad autolimitante. El autor coincide con la OMS (2002) en que el uso de antibióticos es inapropiado.

Luego, Murray et al. (2006) y López et al. (2007), señalan que la morbimortalidad asociada a la diarrea por Rotavirus es consecuencia de la deshidratación y el desequilibrio, electrolítico. El objetivo del tratamiento complementario es sustituir líquidos de manera que se pueda corregir el volumen sanguíneo y los desequilibrios electrolítico y ácido-base. Por lo tanto el tratamiento exitoso comienza con la evaluación del grado de deshidratación para lo que se deben observar la pérdida de peso, el gasto urinario, la gravedad específica urinaria, los electrolitos séricos y los hallazgos con el examen físico (frecuencia cardíaca, membranas mucosas, turgencia de la piel y llenado capilar).

El niño debe ser evaluado y tratado según las reglas y planes de prevención y manejo de diarreas, disponibles en los manuales de AIEPI (Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia) de la OPS (2007):

- **Plan A:** Es para los casos sin signos de deshidratación. Se recomienda dar al niño más líquidos que de costumbre y alimentarlo adecuadamente para prevenir la deshidratación y la malnutrición; es aconsejable llevar el niño al servicio de salud si no mejora en tres días o si presenta signos de gravedad, como vómitos repetidos, fiebre, numerosas deposiciones o resistencia a comer o beber.
- **Plan B:** Es una terapia de rehidratación oral que comienza en el servicio local de salud y luego continúa en el hogar.
- **Plan C:** Es el tratamiento indicado para los casos más graves –cuando el niño bebe poco o no es capaz de beber, se presenta con ojos hundidos, mucosas muy secas, o letárgico o inconsciente– y es necesaria la rehidratación por vía endovenosa.

Según indican el Comité Nacional de Infectología -CNI-, (2006) y López et al. (2007) los estudios controlados no han mostrado ningún beneficio de las drogas antieméticas o antidiarreicas y hay un riesgo significativo de efectos adversos; por estos motivos, medicamentos como la loperamida, opioides, anticolinérgicos o bismuto, no deben usarse en forma rutinaria. Se han realizado algunos estudios utilizando probióticos en el tratamiento y prevención de las diarreas, con resultados prometedores.

Además, según indican Pammi & Haque(2002) y Shaneyfelt, Burke, Graff, Jutila, & Hardy(2006), algunos autores han propuesto la administración de

inmunoglobulinas orales como una terapia que actuaría sobre la mucosa, potenciando y favoreciendo la inmunidad local contra la infección por Rotavirus. Sin embargo, aún no se cuenta con ningún estudio clínico sobre el tema. Así mismo, se han hecho ensayos *in vitro* sobre algunos productos naturales que podrían potenciar o amplificar las respuestas antivirales innatas; dentro de estos compuestos se han encontrado α -mangostinay el ácido 18- β -gliciretínico.

J. Prevención

1. Medidas generales

Según Murray et al. (2006), los Rotavirus se adquieren a edades muy tempranas debido a la naturaleza ubicua del virus, por lo que se hace difícil limitar la diseminación y la infección por estos virus. Sin embargo, los pacientes hospitalizados con un cuadro clínico se deben aislar con el fin de limitar la diseminación de la infección a otros pacientes vulnerables.

En opinión del Comité Nacional de Infectología –CNI- (2006) y López et al. (2007) se recomiendan las medidas generales para lograr la interrupción de la cadena de transmisión del virus. Los niños con diarrea por Rotavirus, en los que sus heces no pueden ser retenidas por los pañales o por el uso del baño, deben ser excluidos de concurrir a la guardería hasta

que finalice la diarrea. En el paciente hospitalizado se recomienda la adherencia estricta de las precauciones entéricas mientras dure la enfermedad. No todos los antisépticos son efectivos. Además del hipoclorito de sodio y el etanol al 70%, se recomienda el uso de glutaraldehído al 2%, peróxido de hidrógeno al 6%, solución de yodopovidona al 10%, hexaclorofeno al 0,75%, y la mezcla de alcohol isopropílico al 70% junto con hexaclorofeno al 0,1%, radiación ultravioleta y calor. Los contenedores no desechables quedan más limpios si se lavan a 176° F (80° C) por 1 minuto o más.

La lactancia materna reduce la incidencia de diarrea, especialmente en países en vía de desarrollo, pero su papel en la prevención de diarrea por Rotavirus es dudoso. La severidad y la duración de la enfermedad parecen ser menores en los niños que recibieron seno materno (López et al., 2007).

2. Vacunas

Según el Centers for Disease Control and Prevention -CDC- (2006) las sobradas evidencias de que los mecanismos de prevención de las diarreas son distintos para las diarreas virales y las de origen bacteriano

contribuyeron al desarrollo y la investigación, en los últimos diez años, de vacunas contra el Rotavirus. Primero, las tasas de enfermedad por Rotavirus en niños en los países industrializados y países en desarrollo son similares, lo que indica que los suministros de agua limpia y una buena higiene tienen poco efecto sobre la transmisión del virus, por lo tanto, no es probable que nuevas mejoras en el agua o la higiene tengan un impacto sustancial sobre la prevención de la enfermedad (sí lo tienen sobre las diarreas de etiología bacteriana). En segundo lugar, en los Estados Unidos, un alto nivel de la morbilidad por Rotavirus se sigue produciendo a pesar de los tratamientos disponibles. Por ejemplo, la tasa de hospitalizaciones por gastroenteritis en los niños pequeños sólo disminuyó un 16% durante 1979-1995, a pesar de la amplia disponibilidad de soluciones de rehidratación oral y las recomendaciones de los expertos de la Academia Americana de Pediatría y los CDC. En tercer lugar, los estudios de infección natural por Rotavirus indican que la infección inicial protege contra las infecciones graves posteriores, aunque es posible que infecciones asintomáticas posteriores y la enfermedad leve puedan ocurrir. Por lo tanto, la vacunación temprana en la vida, que semeja la infección natural por Rotavirus en un infante, no impedirá que todas las enfermedades posteriores se desarrollen, pero debería evitar la mayoría de los casos de enfermedad grave por Rotavirus y sus secuelas -por ejemplo,

deshidratación severa, hospitalización y muerte- (CDC, 2006; López et al. 2007; y Murray et al. 2006).

Estas vacunas comparten determinantes antigénicos con los Rotavirus humanos, no provocan la enfermedad en el ser humano y confieren protección frente a la infección. La primera vacuna autorizada, basada en un virus híbrido humano-rhesus aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense confería protección, pero se retiró en 1999 debido a la incidencia de invaginación. Es posible que las vacunas no ofrezcan protección frente a todos los serotipos de Rotavirus (Murray et al., 2006).

Actualmente hay dos vacunas recientemente aprobadas. La EMEA (Agencia de Medicamentos Europea) aprobó la vacuna monovalente G1 P1 humana (Rotarix®) y la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA, la vacuna pentavalente humano-bovino G1, G2, G3, G4 y P1 (RotaTeq®) (CNI, 2006).

Las características de dichas vacunas son:

- **Vacuna monovalente de virus vivos atenuados:** Vacuna de virus vivos atenuados humanos que contiene la cepa RIX4.414, monovalente, con

especificidad G1 P1A, derivada de la cepa de origen 89-12. Comparte epítomos neutralizantes contra la mayoría de los Rotavirus humanos aislados en pacientes con gastroenteritis severa por Rotavirus. Se administra por vía oral (1 ml). Se administra en 2 dosis comenzando a las 6 semanas de edad, debiendo respetarse un intervalo de 4 semanas entre las dosis. El esquema de vacunación debe haberse completado a las 24 semanas de edad. La eficacia es del 90% para la diarrea grave en general y 70% para todas las diarreas por Rotavirus (CNI, 2006; López et al., 2007).

- **Vacuna pentavalente de virus vivos atenuados:** Vacuna de virus atenuado reasociado con virus bovino (WC3) y proteínas de superficie de 5 serotipos humanos: G1, G2, G3, G4, y P 1. Administración por vía oral. Se administra en 3 dosis a partir del segundo mes con 1 ó 2 meses de intervalos. La eficacia para las diarreas por Rotavirus G1-G4 graves fue del 98% y 74% para las gastroenteritis, independientemente de la severidad (CNI, 2006; López et al., 2007).

Estas vacunas están indicadas en lactantes menores de 6 meses, a partir de las 6 semanas de vida. De manera tal que se encuentren protegidos antes de la edad de mayor susceptibilidad a la infección (CDC, 2006; CNI, 2006).

El CNI (2006), indica que en el caso de la vacuna viral atenuada contra Rotavirus está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos. No hay

datos por el momento que avalen el uso en los contactos (hermanos, familiares, etc.) de pacientes con inmunocompromiso, por lo que por el momento no se recomienda su indicación. Tampoco estaría indicada en pacientes con enfermedad intestinal crónica o anomalías del tracto gastrointestinal. Son contraindicaciones relativas los episodios febriles de más de 38° C.

El año 2006, el CDC y el CNI afirman que entre los efectos adversos de la vacuna se pueden mencionar:

- **Reactogenicidad:** El evento detectado más frecuente es la fiebre (pero se presentó con similar frecuencia en el grupo que recibió un placebo), al igual que los vómitos y la diarrea.
- **Seguridad:** no se encontró asociación con invaginación intestinal y no se reportaron muertes relacionadas con la administración de la vacuna.

La vacuna contra el Rotavirus ha sido declarada prioritaria por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para su incorporación en Calendarios Nacionales de Latinoamérica a partir del año 2007. Los primeros países de América que la incorporaron en sus calendarios de vacunación son: Brasil, Panamá y Venezuela. México la incorporó en forma regionalizada y otros países consideran próximamente su

incorporación. Esto implica un desafío desde el punto de vista individual para el pediatra (necesidad de notificación de efectos adversos y estrategias de capacitación) y global (necesidad de vigilancia epidemiológica continua) (CNI, 2006).

K. Sistema de vigilancia epidemiológica

Alexandre Langmuir, citada por OPS (2007), definió la Vigilancia Epidemiológica, en 1963, como “la observación continua de la distribución y tendencias de la incidencia de las enfermedades mediante la recolección sistemática, compilación y evaluación de informes de morbilidad y mortalidad, así como de otros datos relevantes y la disseminación de esas informaciones a los que necesitan conocerlas”.

La OMS (2002) recomienda que los datos obtenidos a través de esa vigilancia, su análisis e interpretación deban orientar la toma de decisiones en cuanto a las acciones de control; además se busca cumplir los siguientes objetivos:

- Conocer datos epidemiológicos locales y regionales de las diarreas por Rotavirus.

- Disponer de datos para evaluar la carga de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.
- Aplicar las medidas de control necesarias.
- Evaluar el impacto de la vacuna cuando esta sea introducida.

En 2003, se realizó en Lima, Perú, la Reunión Regional sobre la implementación de la Vigilancia Epidemiológica de Rotavirus; en esta reunión se buscaba compartir el conocimiento sobre Rotavirus, los avances en el desarrollo de nuevas vacunas, las experiencias sobre vigilancia e información de los trabajos realizados en la región; profundizar el conocimiento de la epidemiología por Rotavirus en los países de la región; discutir sobre temas comunes a los proyectos de vigilancia a iniciarse en la Región para determinar la carga de enfermedad, utilizando el protocolo genérico; desarrollar estrategias para apoyar la evaluación de la seguridad y eficacia de las nuevas vacunas contra Rotavirus en la región; y, revisar el proceso de coordinación, participación y acompañamiento de los socios. Hasta ese año, Guatemala contaba aún con un sistema de vigilancia pasiva para Rotavirus. Los hospitales y centros de salud reportaban semanalmente los casos detectados al Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA) del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Luego, con base a las recomendaciones de la Reunión Regional se estableció un sistema de Vigilancia Centinela, con el fin de

investigar sobre la etiología de todos los casos de gastroenteritis aguda que se presentasen a los llamados, “hospitales centinela” (OPS, 2002; MSPAS, 2004).

El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (2004), con base a los datos hospitalarios de estudios anteriores y estudios piloto, estimó que la carga de hospitalizaciones en los sitios centinelas definidos para la ciudad de Guatemala, permitiría incluir a todo niño/a que cumpliera con la definición de caso para Rotavirus, como se describe a continuación:

- **Caso sospechoso de Rotavirus:** Niño/a menor de 5 años de edad, que presenta deshidratación causada por diarrea acuosa aguda y/o vómitos, admitido en Terapia de Rehidratación Oral con Plan B o Plan C o ingresado a un servicio de encamamiento.
- **Diarrea acuosa aguda:** Tres o más deposiciones de material fecal acuoso o blando en las 24 horas precedentes a la internación y que tenga una duración menor a 14 días.
- **Caso confirmado de Rotavirus:** Todo caso que cumpla con la definición de caso anterior y que sea positivo por Rotavirus en el Laboratorio Nacional de Salud (LNS).

Las muestras se enviaron al LNS y también se usó a discreción pruebas rápidas en los hospitales centinela. Se realizó control de calidad al 10% de las muestras con un método confirmatorio.

Según Cerigua(2010), para 2009 ya se contaba en Guatemala con información de un sistema de vigilancia centinela de 5 años y a partir de 2010 se introdujo la vacunación a diferentes localidades del país (23).

L. Estudios realizados

1. Estudios realizados en Guatemala

Velásquez, Prera, Paredes, & Ismalej (2006), realizaron una investigación de casos y controles, en la que evaluaron los factores asociados a Rotavirus en una población rural del departamento de Alta Verapaz. Encontraron que los factores de riesgo fueron los siguientes: Edad del paciente mayor de 2 y menor de 3 años (OR 2.78 IC95% (0.87 -8.98) $p=0.049$; come fuera de casa (OR 1.99, IC 95% (0.95 - 4.15) $p=0.046$); madre con estudio diversificado (OR 5.21, IC 95% (0.85- 40.46), $p=0.03$; ser el segundo hijo (OR 2.73, IC 95% (1.12 -6.68). $p=0.01$). Y como factores protectores: agua hervida en pacha (OR 0.25, IC 95% (0.06 - 1.01) $p=0.02$); ser el tercer hijo (OR 0.28, IC 95% 0.06 - 1.08). $p=0.03$).

Castillo (2005), investigó el uso de antimicrobianos y antiparasitarios en el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños de 0 a 3 años de edad que acudieron a clínicas privadas de Chiquimula de octubre de 2003 a marzo de 2004. Recabó datos epidemiológicos e hizo diagnóstico clínico con una prueba de inmunocromatografía en 88 pacientes. La frecuencia de infección por Rotavirus en la población estudiada fue de 38.6%. La mayoría de casos se observaron en niños comprendidos entre 7 y 24 meses de edad. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas en los niños afectados por el virus fueron vómitos y fiebre. Los hallazgos del examen coproparasitoscópico simple que se relacionaron con la presencia de Rotavirus en muestras diarreicas fueron la presencia de moco y grasa, la ausencia o poca cantidad de leucocitos y la ausencia de eritrocitos. Se observó además que un 79.4% de los casos positivos a Rotavirus se utilizaron antibióticos, antiprotozoarios en 26.6%, antihelmínticos en un 2.9% y antidiarreicos en un 73.5%. Se concluyó que la utilización inadecuada e innecesaria de antimicrobianos y antiparasitarios en casos de diarrea aguda provocada por Rotavirus es una práctica común que podría evitarse si el diagnóstico se realiza tempranamente mediante la detección del virus.

Gordillo (1996), estudió, la prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años de edad con diarrea aguda, que acudieron a una clínica y laboratorio privados, diagnosticados por el método de ELISA y microscopía electrónica. Observó en 150 niños entre 0 y 5 años que el Rotavirus fue el principal agente etiológico (36% de los casos). También encontró menor sensibilidad y especificidad del método ELISA en relación a la microscopía electrónica.

Martín, en 1995, comparó dos grupos de pacientes detectados positivos a Rotavirus por una prueba de inmunoensayo, administrando aleatoriamente al grupo control (n=20) un placebo + rehidratación oral; a un grupo experimental (n=20) un tratamiento de subsalicilato de bismuto + rehidratación oral. Observó que a las 72 horas se redujo el número de deposiciones en el grupo experimental, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.023$) (Martín, 1995).

Velásquez realizó un estudio en 1992, en el cual determinó, mediante ELISA y microscopía electrónica, que la prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 3 años de edad con diarrea aguda atendidos en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios fue de 26.5% (n=132) (Velásquez T. , 1992).

Barrios, en 1990, estudió la utilidad del recuento de leucocitos fecales en el diagnóstico presuntivo de diarrea por Rotavirus. Para ello desarrolló estudio prospectivo en 88 niños menores de 5 años que consultaron a las clínicas familiares de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. No encontró asociación estadística entre el recuento de leucocitos fecales y el diagnóstico presuntivo de diarrea por Rotavirus (Barrios, 1991).

El MSPAS (2004), menciona el trabajo realizados por Cruz y colaboradores (1990), realizado en niños hospitalizados por diarrea en el Hospital Roosevelt, el cual muestra que 50.9% de 57 casos fueron Rotavirus positivo; de estos, el 46% fueron de serotipo 2 y 34.6% fueron de serotipo 1.7. Con respecto a pacientes ambulatorios, en las áreas rurales, el mismo estudio muestra una prevalencia de 10.3%. Este y otros estudios anteriores aportaron datos que coinciden con aquellos publicados a nivel internacional y demuestran la menor prevalencia de Rotavirus en pacientes ambulatorios.

2. Estudios realizados en Latinoamérica

En un estudio realizado por Macías y Delgado, en 2005 en la provincia de Manabí, Ecuador; utilizaron un diseño retrospectivo y evaluaron la incidencia de gastroenteritis aguda causada por Rotavirus, mediante datos clínicos y de laboratorio. Se determinó que el 40% de los pacientes menores de 3 años ingresado a un área de hospitalización durante Enero a Junio del año 2005 eran positivos a Rotavirus, según los resultados de un ensayo de inmunoanálisis realizado sobre muestras de heces fecales (Macías & Delgado, 2005).

Gutiérrez y otros (2005) realizaron, un estudio descriptivo en dos localidades de Colombia para determinar si el comportamiento de la gastroenteritis aguda es diferente en niños menores de cinco años en dos regiones distintas entre sí en geografía y clima. La muestra se obtuvo en menores de cinco años que consultaron por diarrea a centros asistenciales de cada región. Concluyeron que en ambas zonas (Cartagena y Facatativa) predominó la diarrea viral, siendo Rotavirus, el agente etiológico más prevalente (de 18 a 24%).

En otro estudio realizado en Facatativa, Cundinamarca, Colombia, por Chaparro et al. (2004), se investigó en niños menores de cinco años la

prevalencia de Rotavirus A, entre los meses de enero y diciembre de 2002. De 212 muestras analizadas, se encontraron 40 muestras positivas, con una tasa de prevalencia de 45.9×10.000 menores de cinco años. La zona urbana tuvo mayor número de casos por Rotavirus A (28/148) que la zona rural (12/54). El mayor número de casos se presentó entre los 13 y 24 meses de edad, con igual proporción en niños y en niñas. La relación de la presencia de Rotavirus A se asoció con las variables: disposición de basuras, excretas y consumo de agua no fue estadísticamente significativa; no así, con factores climáticos.

Romero y colaboradores (2007), realizaron en 2002, un estudio para determinar la prevalencia de Rotavirus en pacientes menores de cinco años, con gastroenteritis aguda que fueron atendidos en un hospital de Cochabamba, Bolivia. La infección por Rotavirus presentó una prevalencia general del 19% presentándose en un 24% en pacientes hospitalizados y en el 17% en ambulatorios. Las infecciones por Rotavirus se presentaron a lo largo de todo el período de estudio, las frecuencias más altas de infección se observaron en los meses de invierno, abril (24%), mayo (34%) y junio (28%) y las más bajas (8-15%) en los meses de febrero, agosto y septiembre. El análisis de asociación de la infección por Rotavirus, con parámetros climáticos, mostró que los picos más altos de infección, correlacionan con la época más seca y fría.

Sabbaj, De Petre, Gómez, & Sordo (2001) investigaron en un hospital pediátrico argentino la prevalencia de diarrea por Rotavirus en menores de 3 años. Se estudió a un total de 739 muestras de heces de pacientes con diagnóstico clínico de gastroenteritis aguda. El 35% de las muestras fueron positivas a Rotavirus utilizando un enzimoimmunoensayo (EIA) y en casos dudosos, para fines confirmatorios, se usó la prueba PCR.

Bernal, Zapata, Durango, & Álvarez (2002) buscaron con un estudio retrospectivo, realizado entre 1997 y 1999, conocer la prevalencia de diarrea por Rotavirus en menores de 3 años, en un hospital pediátrico de Medellín, Colombia; investigando agentes etiológicos y las características de los niños atendidos. Entre las muestras de heces analizadas se encontró Rotavirus en 48%.

En México, Pigeon-Oliveros (2004) realizó un estudio epidemiológico descriptivo-prospectivo en niños eutróficos de tres meses a cinco años de edad, con diagnóstico clínico de gastroenteritis aguda infecciosa, del primero de enero de 1999 al 30 de junio de 2002; en ambulatorios y hospitalizados con el objetivo de investigar la frecuencia anual y la incidencia mensual para Rotavirus A. Se estudiaron 3,295 niños con gastroenteritis infecciosa. Se identificó Rotavirus en heces por anticuerpo

monoclonal en el 33.6% de las muestras de pacientes ambulatorios y en el 42.32% de pacientes hospitalizados. La frecuencia anual de Rotavirus, en pacientes ambulatorios y hospitalizados, fue de 36.15%. La mayor incidencia mensual en ambos grupos fue invernal. No ocurrió ninguna defunción.

3. Estudios realizados en el resto del mundo

Una investigación de casos y controles hecha en España por Bellido-Blasco y colaboradores (2007) durante 2 años (2000-2001) en niños que ingresaron a un hospital; resultando un 26% de muestras positivas a Rotavirus, diagnosticados por medio de cultivo de muestras de heces.

Malek y Colaboradores, citados por Parashar(2003), desarrollaron en Estados Unidos entre 1997 y 2000 una revisión de estudios para estimar la *carga por enfermedad grave* por Rotavirus, que requería hospitalización. Entre el 18 y 19% de los pacientes con gastroenteritis aguda requerían hospitalización, siendo esta tasa la mayor entre los pacientes hospitalizados por otros agentes etiológicos para la diarrea.

IV. JUSTIFICACIÓN

La prevención de las enfermedades infecciosas diarreicas de etiología viral se basa únicamente en la memoria inmunológica. Las tasas de incidencia de gastroenteritis aguda por Rotavirus son similares en países industrializados y en países en desarrollo; sin embargo en los países en desarrollo las tasas de mortalidad por Rotavirus son más altas (Comité Nacional de Infectología -CNI-, 2006; Centers for Disease Control and Prevention, 2006).

La elevada carga económica y social que supone, para los sistemas sanitarios, la gastroenteritis aguda por Rotavirus ha suscitado que la OPS haya declarado como prioritaria la incorporación de la vacuna contra Rotavirus en Latinoamérica, a partir de 2007. El primer paso para la incorporación de la vacuna se basa en el fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológica, particularmente la vigilancia centinela. Guatemala implementó un programa de vigilancia centinela en el año 2004, el cual proporcionaría información sobre la frecuencia de la enfermedad en el entorno hospitalario estatal pero no así de los casos atendidos por el sistema de salud privado. Hasta la fecha se siguen detectando casos de la enfermedad en clínicas y laboratorios no gubernamentales (OPS, 2007; Comité Nacional de Infectología -CNI-, 2006; Shaneyfelt, Burke, Graff, Jutila, & Hardy, 2006).

El diagnóstico de Rotavirus por el laboratorio, es esencial, ya que los síntomas clínicos asociados con la infección son inespecíficos. Los Rotavirus suelen ser detectables en materia fecal por pruebas de inmunoensayo enzimático hasta una semana después de la infección. Este método ha dado resultados de sensibilidad de hasta el 97% comparado con un 92% de la microscopía electrónica. Debido a que existen muchos laboratorios en nuestro medio que carecen del equipo para procesar pruebas ELISA, se hace necesaria la ejecución de métodos cromatográficos y/o aglutinación directa para comparar su efectividad (Murray, Rosenthal, & Pfäuer, 2006; Sandín, 2002).

Por todo lo anterior, se considera importante realizar un estudio para determinar la prevalencia de Rotavirus en pacientes con cuadros de gastroenteritis aguda, que acuden dos laboratorios privados del distrito central de Petén, de manera que los resultados finales de la investigación enriquezcan los datos estatales de vigilancia epidemiológica y su impacto en el cálculo de la Carga de Enfermedad (medida de las pérdidas de salud atribuidas a enfermedad).

V. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Determinar la prevalencia de Rotavirus en niños del departamento de Petén.

B. Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años que presentan un cuadro de diarrea aguda.
2. Determinar la frecuencia del Rotavirus respecto a variables demográficas y epidemiológicas.
3. Evaluar la sensibilidad y especificidad de pruebas comerciales de inmunocromatografía y aglutinación directa (látex) para el diagnóstico de Rotavirus en relación a ELISA, estándar de oro relativo

VI. HIPÓTESIS

Por ser un estudio de diseño descriptivo no se trabajó con base a una hipótesis.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo y muestra del estudio

1. Universo

Niños entre 0 y 5 años de edad con diarrea aguda que acudieron a dos laboratorios privados del área central de Petén.

2. Muestra

300 niños entre 0 y 5 años de edad con diarrea aguda que acudieron a dos laboratorios privados del área central de Petén, en el período comprendido entre el uno de octubre de 2010 al treinta de abril de 2011.

- **Criterios de inclusión**

Niños de entre 0 y 5 años que acudieron a dos laboratorios privados ubicados en el área central del Departamento de Petén y que presentaron cuadro clínico de diarrea aguda -tres o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas, con hasta 14 días de duración-.

- **Criterios de exclusión**

Diarrea de más de 14 días de evolución. Aquellos niños cuyos padres no aceptaron que participaran en el estudio.

B. Recursos

1. Humanos

- **Autora:** Br. Patricia Eugenia Álvarez Laguardia de Burgos
- **Asesor:**MSc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
- **Asesor:** Lic. Jorge David Burgos Cano

2. Institucionales

- Laboratorio clínico privado Labitza (Santa Elena y San Benito, Petén)

3. Materiales, equipo y cristalería

- Torundas estériles desechables
- Gradilla para tubos de ensayo
- Palillos para la preparación de muestras

- Tubos de ensayo
- Cronómetro
- Pipetas automáticas de 100 μ L, 1000 μ L y volumen variable 1-5 mL
- Centrifugadora
- Incubadora
- Microscopio óptico
- Pissetas
- Fotómetro Stat Fax[®] 303 Plus

4. Reactivos

- Lugol fuerte
- Solución salina
- Agua desmineralizada
- Kit diagnóstico ELISA, International Inmuno_Diagnostics[®]
- Kit diagnóstico inmunocromatografía, Rida Quick[®]
- Kit diagnóstico de aglutinación en látex, PlasmatecLaboratories[®]

5. Instrumentos de investigación

- Ficha de recolección de datos demográficos, clínicos y epidemiológicos (ver anexo A).

- Consentimiento informado (ver anexo B).

C. Métodos

1. Plan general

- A los niños cuyos padres accedieron a participar en el estudio se les tomó las muestras frescas de heces y a éstas se les realizó una prueba ELISA para la detección de antígeno de Rotavirus y pruebas complementarias de inmunocromatografía y aglutinación en látex.
- Por cada niño se llenó una ficha que contenía datos clínicos y epidemiológicos.
- Se analizaron datos calculándose la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las pruebas; tasas de prevalencia específicas y OR para las variables clínicas y epidemiológicas.

2. Recolección de muestras

Las muestras de heces se recolectaron antes de pasados 8 días desde la aparición de los síntomas. El pico de excreción de Rotavirus ocurre entre 3 y 5 días después de la aparición de los primeros síntomas mientras que del Adenovirus ocurre entre el 3^o y 13^o día. A partir de ese momento, el

número de partículas víricas en heces decrece y son menos reactivas. Las muestras pueden guardarse en el refrigerador durante 7 días antes de ser analizadas. Para una conservación más prolongada, deben guardarse en el congelador a -20°C . En este caso, la muestra fue descongelada totalmente, llevada a temperatura ambiente y homogeneizada antes de analizarla (Desselberger & Gray, 2009).

Para recolectar las muestras en los bebés y niños pequeños que utilizaban pañales, se cubrió el pañal con una envoltura plástica que fue colocada en forma apropiada, evitando que se mezclaran la orina y las heces suministrando así una mejor muestra; en algunos casos se colocó el pañal al revés, como recomienda Sandín (2002). Las muestras se transfirieron a un recipiente, rotulado con un correlativo único.

3. Inmunocromatografía: (R-Biopharm AG, 2009)

Fundamento: Prueba rápida inmunocromatográfica de flujo lateral de un solopaso, en la cual los anticuerpos específicos dirigidos contra Rotavirus están acoplados a partículas rojas látex. Otros anticuerpos específicos contra el agente patógeno están unidos fuertemente sobre la membrana. Primeramente se suspende la muestra de heces en el buffer de extracción y se deja sedimentar. La tira de prueba se sumerge en el sobrenadante de la

muestra, aquí ésta se une con las partículas coloreadas de látex, y en caso positivo se acopla al anticuerpo presente; atraviesa la membrana y se enlaza con las bandas específicas de captura. Si el antígeno está presente en la muestra se observará una banda roja.

- **Procedimiento:** Se dispuso en un tubo de ensayo entre 1.0 y 1.5 mL de solución de extracción.
- Se impregnó una torunda en la muestra de heces. Fue suficiente una muy pequeña cantidad de heces. Con muestras sólidas bastó una porción de 2-3 mm de diámetro.
- Se introdujo la torunda en el tubo de ensayo que contenía la solución de extracción y se rotó contra las paredes para facilitar la dispersión de la muestra. Se desechó la torunda de forma conveniente y segura.
- Se esperaron unos minutos para que la muestra sedimentara. No fue necesaria la centrifugación.
- Se sacó una tira reactiva del recipiente y se introdujo en el tubo de ensayo con la muestra.
- Se observó el resultado a los 5 minutos. No se interpretaron resultados obtenidos más allá de 10 min.
- Interpretación del resultado: Se consideraron negativas las muestras en las que apareció una única línea verde (control) en la parte superior de la ventana de visualización. Siempre debe aparecer esta línea. Se

consideraron resultados positivos cuando además de la línea de control (verde), apareció debajo una línea roja o rosa, en la zona central del dispositivo de reacción. La intensidad de esta coloración es variable según la concentración presente del antígeno. El fabricante recomienda que si no aparece ninguna línea en la ventana de visualización, la prueba se reporte como inválida.

4. Aglutinación en látex: (Plasmatec Laboratory Products Ltd., 2010)

Fundamento: La prueba para Rotavirus Plasmatec sirve para la detección de antígenos en excrementos por aglutinación en lámina. El reactivo de la prueba está compuesto de partículas de látex sensibilizadas frente a un grupo de aislados de Rotavirus diferentes, tanto humanos como animales, permitiendo la detección de antígeno por aglutinación.

- **Procedimiento:** Se permitió que cada componente alcance la temperatura ambiente.
- Se hicieron diluciones de 10 mL de tampón con 40 mL de agua desionizada para tener suficiente tampón para extraer 25 muestras.
- A una alícuota de 2 ml de tampón de extracción se añadieron 0,2 gramos de muestra fecal.

- Se mezcló bien en un vórtex, hasta que los sólidos estuvieron distribuidos uniformemente.
- Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos.
- Las muestras se centrifugaron por 10 minutos a 800 rpm.
- Se colocó una gota del sobrenadante de la muestra fecal en el círculo 1 marcado en los portaobjetos.
- Se repitió el paso anterior usando el círculo 2 del portaobjetos.
- Se agregó una gota del reactivo de látex de control junto a la gota de la muestra fecal en el círculo 1 y otra gota a la gota de muestra fecal del círculo 2.
- Con el otro extremo de la pipeta desechable (punta gruesa), se extendió el reactivo de látex control sobre toda el área del círculo de análisis.
- Se repitió el paso anterior con el látex de prueba en el círculo 2.
- Se inclinó suavemente el portaobjetos hacia atrás y hacia adelante, aproximadamente una vez cada dos segundos durante dos minutos.
- El control positivo estaba listo para su uso por lo que no fue diluido.
- Interpretación del resultado: Fueron tomados como positivos aquellas pruebas en las que hubo aglutinación de las partículas de látex. Esto normalmente ocurrió dentro de unos segundos de la mezcla, dependiendo de la fuerza de los extractos. Los resultados negativos se indicaron con un aspecto lechoso sin ningún tipo de agregación visible de las partículas de látex.

5. ELISA: (Immuno-Diagnostics®, 2003)

Fundamento: Durante la primera incubación, los anticuerpos presentes en los pozos de reacción, capturan los antígenos de Rotavirus presentes en el sobrenadante fecal. La segunda incubación agrega adicionales anticuerpos anti-rotavirus formando un complejo tipo "sandwich" con el antígeno. La tercera incubación añade peroxidasa de rábano al complejo formado. Después de lavar para eliminar la enzima unida, se añade un cromógeno que desarrolla un color azul en presencia de la enzima y el peróxido. La solución de parafinaliza la reacción llevándose a cabo un cambio de color del azul a amarillo cuya intensidad se mide en un espectrofotómetro a 450/650 nm

- **Procedimiento:** Se rompió el número de pozos necesarios y se depositaron en el soporte de tiras (número de muestras más dos pozos para controles).
- Se añadió 100 µL del control negativo al pocillo nº 1 y 100 µL de control positivo en el pocillo nº 2 (utilizados ambos controles sin diluir).
- Se añadió a los pozos 100 µL del sobrenadante de las heces que previamente se diluyeron mezclando 1 gramo de la muestra con 4 mililitros de la solución buffer de lavado. En muestras francamente líquidas se hicieron diluciones 1:2.

- Se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lavó (el lavado consistió en llenar cada pocillo con 350 μ L del buffer de lavado, agitar y luego botar el contenido, repitiendo el proceso 3 veces)
- Se añadió 2 gotas de reactivo 1 (anticuerpos monoclonales anti-Rotavirus) a cada pocillo. Luego se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos, efectuando nuevamente el proceso de lavado descrito.
- Se añadió 2 gotas de reactivo 2 (conjugado) a cada pocillo.
- Se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se lavó. Se agregaron 2 gotas de cromógeno a cada pocillo.
- Se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos.
- Se añadieron 2 gotas de solución de paro a cada pocillo y se mezcló suavemente los pozos.
- Los resultados se leyeron en el fotómetro lector de ELISA usando una lectura bicromática con filtros de 450 nm y 620 nm, y colocando el cero del lector contra aire.
- Evaluación de los controles e interpretación de los resultados: Prueba Positiva: Lecturas de absorbancia de 0.15 o mayores que indicaron que la muestra contiene antígenos de Rotavirus. Prueba Negativa: Absorbancia menores de 0.15 que indicaron que la muestra no contiene niveles detectables de antígeno de Rotavirus.

D. Diseño de la investigación

1. Tipo de investigación

Estudio descriptivo transversal

2. Diseño de muestreo

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó la fórmula para proporciones:

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{d^2}$$

donde:

$Z^2 = 1.96$ (a un nivel de confianza del 95%)

$p =$ proporción esperada (en este caso 50 % = 0.50)¹

$q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.50 = 0.50$)

$d =$ precisión (6 %)

$n = 267$

Para aumentar la validez del estudio se seleccionaron finalmente a 334 niños.

¹La proporción utilizada para calcular el tamaño de muestra de este estudio se basó en la tasa de prevalencia calculada en un trabajo inédito de Burgos del año 2009 (Tasa de prevalencia = 50.6%).

La selección de los pacientes fue por conveniencia, no probalística. Se seleccionaron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que asistieron a los dos laboratorios destinados para el estudio, a partir de octubre de 2010, hasta completar el tamaño de muestra.

3. Diseño de análisis de datos

Se describieron frecuencias en tablas y gráficos.

Se describió la prevalencia de Rotavirus en términos de tasa de prevalencia relativa para la muestra utilizada. Se calcularon tasas específicas de Rotavirus por edad, género, localidad, presencia de vómitos y fiebre y tipo de alimentación.

Se estimó un intervalo de confianza 95% de la tasa de prevalencia de Rotavirus sobre la población de la que fue extraída la muestra en estudio.

Se evaluó la asociación del resultado positivo a Rotavirus contra factores socioeconómicos por medio de una prueba de *ji* cuadrado con un nivel de confianza del 95%. Se calcularon índices de disparidad (OR's) para las variables demográficas y epidemiológicas como una aproximación a la medición del riesgo.

Se calculó la sensibilidad y especificidad de las pruebas de inmunocromatografía y aglutinación directa en relación a la prueba ELISA. También se evaluó la concordancia de las pruebas con los resultados dados por ELISA por medio del coeficiente de Kappa. Para estos cálculos se usó el Software EPIDAT 3.1.

4. Interpretación de datos y aporte

Los datos sobre prevalencia de Rotavirus sirvieron para complementar aquellos recolectados por el sistema de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, de manera que pueda cuantificarse de una forma más exacta la Carga de Enfermedad.

Los OR calculados sirvieron para identificar posibles factores de riesgo presentes en la población estudiada, y así planificar intervenciones sobre grupos vulnerables a la enfermedad.

Los datos sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas aportaron información para evaluar la conveniencia de utilizar estos métodos diagnósticos alternativos en contextos que carecen de equipo necesario para realizar pruebas ELISA.

VIII. RESULTADOS

Se estudió un total de 334 niños de 0 a 5 años que presentaron un cuadro de diarrea aguda y acudieron a dos laboratorios privados en el área central del departamento de Petén, durante octubre de 2010 a abril de 2011. En la muestra, el 54% fueron varones y 46% fueron mujeres. El 79.3% de la población estudiada estuvo comprendida entre los 0 y 23 meses de edad, que provenían en su mayoría de los municipios de Flores, La Libertad y San Benito (69.15%). Los signos y síntomas más frecuentes presentados por los pacientes fueron: fiebre y vómitos, aunados al cuadro de diarrea aguda en más del 70% de los casos con una media de 5 ± 2 días de evolución.

Se calcularon las tasas de prevalencia específicas en función de variables demográficas y clínico-epidemiológicas; se calcularon índices de disparidad para dichas variables y se evaluó la sensibilidad y especificidad de las pruebas de inmunocromatografía y aglutinación en látex para la detección de Rotavirus en heces frescas, usando como estándar relativo la prueba de ELISA.

A continuación se presentan los resultados de la investigación ordenándolos con base a tres secciones que hacen referencia a los objetivos específicos propuestos: Prevalencia de Rotavirus y descripción de los individuos del estudio; prevalencia específica en función de variables demográficas y clínico-epidemiológicas y, finalmente, evaluación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas y métodos utilizados.

A. Prevalencia de Rotavirus y descripción de los individuos del estudio

Tabla 1. Género de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda evaluados en Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Género	Frecuencia	%
Masculino	179	54
Femenino	155	46

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Como se puede observar en la tabla anterior, la proporción de niños y niñas fue similar en la muestra en estudio.

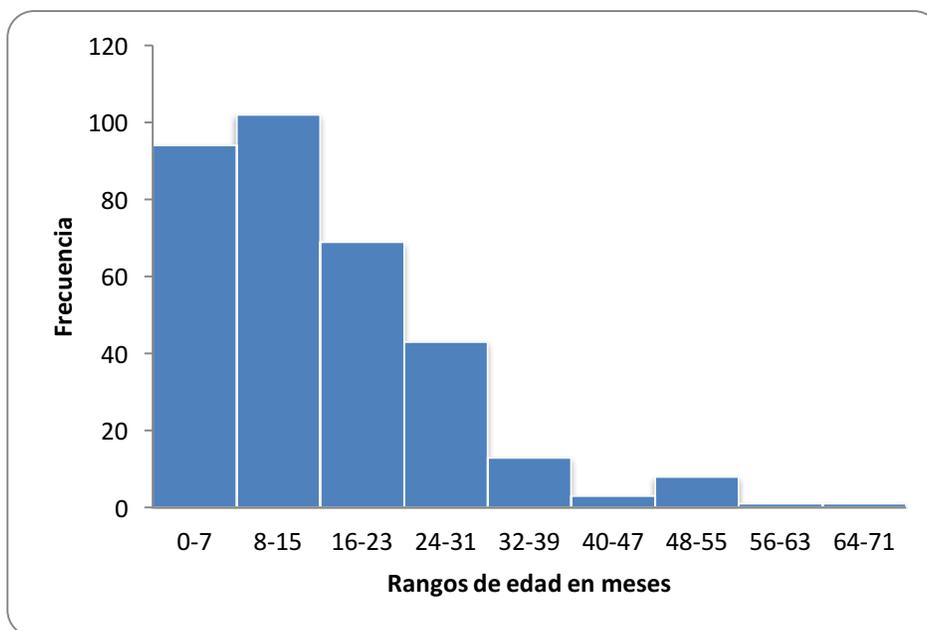
Tabla 2. Frecuencias agrupadas de la edad en meses de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda que acudieron a laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Edad en meses		Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa acumulada
Lim. Inf.	Lim. Sup			
0	7	94	28.14%	28.14%
8	15	102	30.54%	58.68%
16	23	69	20.66%	79.34%
24	31	43	12.87%	92.21%
32	39	13	3.89%	96.10%
40	47	3	0.90%	97.00%
48	55	8	2.40%	99.40%
56	63	1	0.30%	99.70%
64	71	1	0.30%	100.00%
Total		334	100.00%	

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Puede observarse en la tabla anterior que el 79.34% de todos los pacientes que participaron en el estudio poseían de 0 a 23 meses de edad.

Gráfica 1. Histograma de la edad en meses de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)



Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de la edad en meses de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Estadístico	Valor
Media	15.14
Mediana	13
Moda	24
Desviación estándar	11.14
Rango	66
Mínimo	1
Máximo	67
Rango intercuartil	15
n	334

Fuente: Base de datos en Excel, Módulo *Análisis de Datos*

En la tabla se puede observar que los valores de la mediana y la media de la edad en meses de los niños fueron similares; por ello la distribución de los datos de edad es simétrica y probablemente normal, con lo cual cualquiera de las dos medidas puede servir para resumir esta variable.

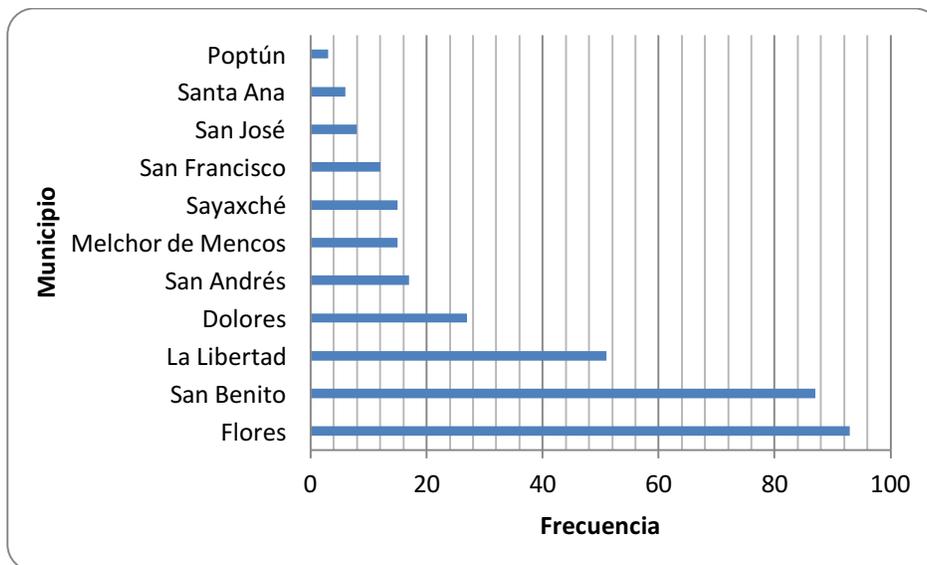
Tabla 4. Municipio de residencia de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Municipio	Frecuencia	%	% acumulado
Flores	93	27.84%	27.84%
San Benito	87	26.05%	53.89%
La Libertad	51	15.27%	69.16%
Dolores	27	8.08%	77.25%
San Andrés	17	5.09%	82.34%
Melchor de Mencos	15	4.49%	86.83%
Sayaxché	15	4.49%	91.32%
San Francisco	12	3.59%	94.91%
San José	8	2.40%	97.31%
Santa Ana	6	1.80%	99.10%
Poptún	3	0.90%	100.00%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

En la tabla anterior se observa que más de dos terceras partes (69.16%) de los participantes del estudio venían de los municipios de Flores, San Benito y la Libertad.

Gráfica 2. Municipio de residencia de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)



Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Tabla 5. Días de evolución de un cuadro de diarrea aguda en niños de 0 a 5 años detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Días de evolución	Frecuencia	%	% acumulado
1	133	39.82%	39.82%
2	70	20.96%	60.78%
3	40	11.98%	72.76%
4	24	7.19%	79.95%
5	14	4.19%	84.14%
6	13	3.89%	88.03%
7	17	5.09%	93.12%
8	11	3.29%	96.41%
9	8	2.40%	98.81%
10	4	1.20%	100.01%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Casi dos terceras partes de los pacientes presentaban un cuadro de diarrea aguda de hasta dos días de evolución al momento de acudir al laboratorio.

Tabla 6. Variables clínicas observadas en niños de 0 a 5 años detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Variables clínicas	Estadísticos	
Vómitos (n=334)	72.75%	
# de episodios de vómitos* (n= 243)	Mediana	Rangointercuartil
	2	3
Fiebre (n=334)	73.35%	
Días de evolución (n=334)	Media	Desv. Est.
	4.6	2.4
# de deposiciones últimas 24 horas* (n=334)	Mediana	Rangointercuartil
	4	2

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

* Según coeficientes de asimetría, sus distribuciones son no normales

Se observa en la tabla anterior que casi tres cuartas partes de los pacientes presentaron fiebre y/o vómitos concomitantemente con el cuadro de diarrea aguda.

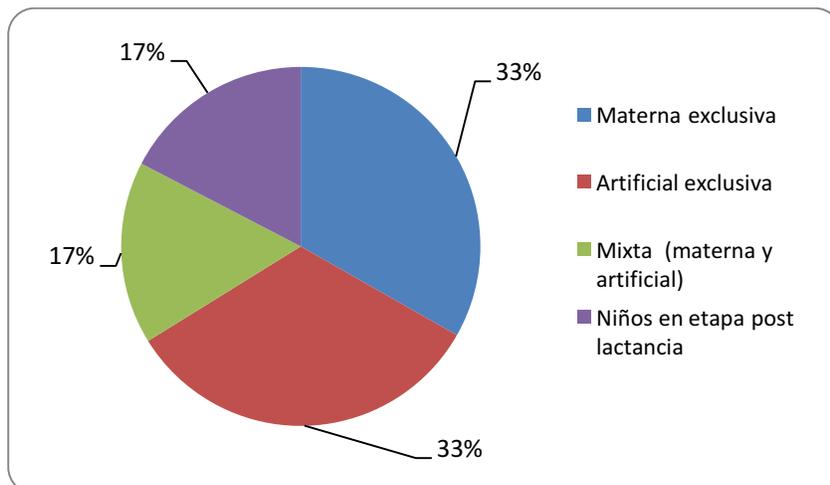
Tabla 7 Tipo de alimentación de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Tipo de alimentación	Frecuencia	%
Materna exclusiva	111	33.23%
Artificial exclusiva	110	32.93%
Mixta (materna y artificial)	55	16.47%
Niños en etapa post lactancia	58	17.37%
Total	334	100.00%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Se puede observar que la proporción de participantes del estudio con alimentación materna exclusiva era similar a la proporción de pacientes con alimentación artificial exclusiva.

Gráfica 3. Tipo de alimentación de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)



Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

La tasa de prevalencia de Rotavirus en el estudio estuvo comprendida entre 0.13 a 0.18 según la prueba utilizada. A continuación se presentan los intervalos de confianza de la tasa de prevalencia de cada test:

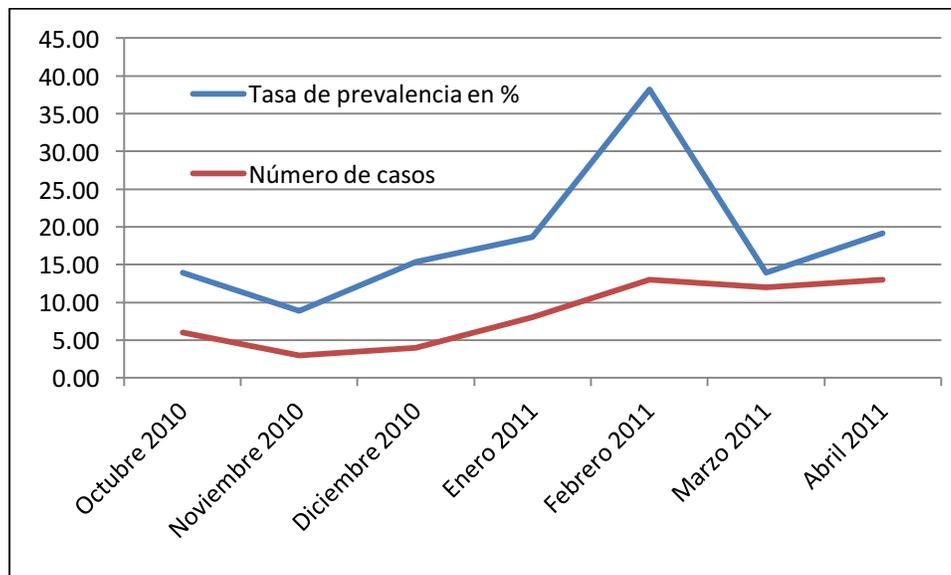
Tabla 8. Tasas de prevalencia e intervalos de confianza de las tasas de prevalencia de Rotavirus, según test, en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Prueba utilizada	Tasa de prevalencia	IC 95 % tasa de prevalencia	
		Lim. Inf	Lim. Sup
ELISA	18.00%	13.43%	21.90%
Látex	13.00%	8.87%	16.28%
Inmunocromatografía	18.00%	13.70%	22.23%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Como se puede notar en la tabla anterior, la tasa de prevalencia de Rotavirus para la cromatografía fue similar a la del estándar de comparación relativo utilizado (ELISA); mientras que el método de látex detectó a una menor cantidad de pacientes con Rotavirus.

Gráfica 4. Total de casos de Rotavirus por mes y tasas de prevalencia de Rotavirus por mes utilizando la técnica ELISA en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)



Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

La gráfica 4 nos da una mejor comprensión del comportamiento del Rotavirus en los pacientes que presentaron un cuadro de diarrea aguda. Se puede observar que en el mes de febrero de 2011 hubo un aumento considerable en la tasa de prevalencia de Rotavirus, pero al siguiente mes se dio una disminución de magnitud similar.

B. Prevalencia específica en función de variables socioeconómicas y epidemiológicas

Tabla 9. Tasas de prevalencia de Rotavirus por género en de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Género	ELISA	Látex	Cromatografía
Hombres	19.55%	13.41%	20.67%
Mujeres	15.48%	11.61%	14.84%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Nota: se marcan en obscuro las tasas mayores o iguales al 20%.

Las tasas de prevalencia de Rotavirus fueron, en la muestra del estudio, mayores en hombres que en mujeres como se puede notar en la tabla anterior. En relación a la edad, según la siguiente tabla, los niños de 0 a 7 meses y los niños de 16 a 23 meses presentaron tasas de prevalencia más altas.

Tabla 10. Tasas de prevalencia de Rotavirus por edad (meses) en de niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Rangos de edad (meses)	ELISA	LATEX	CROMATOGRAFIA
0-7	19.15%	14.89%	22.34%
8-15	15.69%	13.73%	15.69%
16-23	24.64%	11.59%	20.29%
24-31	13.95%	9.30%	13.95%
32-39	15.38%	7.69%	7.69%
48-55	0.00%	12.50%	12.50%
64-71	0.00%	0.00%	100%*

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Nota: se marcan en obscuro las tasas mayores o iguales al 20%. * Posible falso positivo

Tabla 11. Tasas de prevalencia de Rotavirus por municipio de procedencia en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Municipio	ELISA	Cromatografía	Látex
Dolores	14.81%	14.81%	3.70%
Flores	22.58%	23.66%	19.35%
La Libertad	15.69%	11.76%	5.88%
Melchor de Mencos	6.67%	6.67%	0.00%
San Andrés	17.65%	23.53%	17.65%
San Benito	20.69%	20.69%	16.09%
San Francisco	25.00%	33.33%	25.00%
Sayaxché	6.67%	6.67%	0.00%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel

Nota: se marcan en obscuro las tasas mayores o iguales al 20%.

En la tabla anterior se observa que los municipios que presentaron tasas de prevalencia de Rotavirus más altas fueron Flores, San Benito y San Francisco.

En las siguientes tablas se muestran las variables para las cuales se realizaron pruebas inferenciales para evaluar la asociación entre la variable respuesta (pruebas positivas a Rotavirus en heces) y los posibles factores. En la tabla 12 se observa que la diferencia de la proporción de los casos de Rotavirus, en la población, no fue estadísticamente significativa. Lo mismo se puede afirmar para los niños menores de dos años y los niños con 2 años o más (tabla 13).

Tabla 12. Tasas de prevalencia de Rotavirus e intervalos de confianza por género según la prueba de ELISA (estándar relativo) en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Género	Tasa de prevalencia	IC (95.0%)	
Masculino	19.55%	13.46%	25.64%
Femenino	15.48%	9.47%	21.50%
P value prueba de ji cuadrado			0.23

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

Tabla 13. Tasas de prevalencia de Rotavirus e intervalos de confianza por edad según la prueba de ELISA (estándar relativo) en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Edad	Tasa de prevalencia	IC 95%	
Menores de 2 años	19.00%	14.31%	24.18%
2 o más años	12.00%	3.32%	19.87%
P value prueba de ji cuadrado			0.14

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

En la tabla 14 se observa que tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la proporción de casos de Rotavirus en niños que presentaron fiebre o vómitos y los que no presentaron alguno de estos síntomas. Por otro lado, en la tabla 15 no se observan diferencias estadísticamente significativas para la proporción de casos de Rotavirus en relación al tipo de alimentación.

Tabla 14. Tasas de prevalencia de Rotavirus e intervalos de confianza según presencia de otros síntomas con base a la prueba de ELISA (estándar relativo) en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Otros síntomas		Tasa	IC 95%	
Vómitos	Sí	0.19	14.17	24.51
	No	0.13	5.69	20.69
	P value prueba de ji cuadrado			0.19
Fiebre	Sí	0.19	14.05	24.32
	No	0.13	5.83	21.14
	P value prueba de ji cuadrado			0.23

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

Tabla 15. Tasas de prevalencia de Rotavirus e intervalos de confianza por tipo de alimentación, según la técnica de ELISA (estándar relativo) en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado de departamento del Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Alimentación	Tasa de prevalencia	IC 95%	
Materna exclusiva	20.72%	12.73%	28.71%
Artificial exclusiva	17.27%	9.75%	24.79%
Mixta (materna y artificial)	14.55%	4.32%	24.77%
Niños en etapa post lactancia	15.52%	5.34%	25.70%
P value prueba de ji cuadrado			0.31

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

La tasa de prevalencia de Rotavirus más alta se observó en niños con alimentación materna exclusiva.

Tabla 16. Índices de disparidad (OR), intervalos de confianza y valor p, utilizandola técnica de ELISA (estándar relativo) para variables seleccionadas en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Variables	OR	IC95%		Valor p
Género masculino	1.327	0.75	2.35	> 0.05
Menores de 2 años	1.817	0.81	4.03	> 0.05
Niños con vómitos	1.579	0.79	3.13	> 0.05
Niños con fiebre	1.523	0.77	3.02	> 0.05
Lactancia/artificial exclusivas	1.325	0.72	2.45	> 0.05

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

Como se observa en la tabla anterior, a pesar que todos los OR son mayores a uno y por ello pueden considerarse factores de riesgo, sólo lo son en la muestra y no en la población pues sus pruebas de significancia indican que no son estadísticamente significativos. Además los intervalos de confianza del 95% calculados para cada variable incluyen al 1, lo cual significa que si se repitiera esta investigación con el mismo tamaño de muestra y bajo las mismas condiciones, en el 95 % de los casos podría encontrarse que el OR fuese igual a uno, o sea, que los factores no aumentan o disminuyen significativamente el riesgo de una prueba positiva a Rotavirus cuando están presentes.

C. Evaluación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas utilizadas

Tabla 17. Tabla de 2x2 para la comparación de los resultados de la prueba de Inmunocromatografía versus prueba de ELISA

Inmunocromatografía	Prueba de ELISA		Totales
	Positivo	Negativo	
Positivo	54	6	60
Negativo	5	269	274
Totales	59	275	334

Fuente: datos experimentales, cálculo en EPIDAT 3.1

En la tabla anterior se observa que hay 6 falsos positivos y 5 falsos negativos.

Tabla 18. Sensibilidad y especificidad, para la prueba de Inmunocromatografía con referencia a la técnica de ELISA (estándar relativo) para detección de Rotavirus en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda detectados en laboratorio privado del departamento de Petén, durante 2010-2011 (n=334)

Medición	Valor	IC (95%)	
		Sensibilidad	91.53%
Especificidad	97.82%	95.91%	99.73%
Valor predictivo +	90%	81.58%	98.42%
Valor predictivo -	98.13%	96.33%	99.94%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

Tabla 19. Tabla de 2x2 para la comparación de los resultados de la prueba Látex versus la prueba de ELISA

Látex	ELISA		Totales
	Positivo	Negativo	
Positivo	40	2	42
Negativo	19	273	292
Totales	59	275	334

Fuente: datos experimentales, cálculo en EPIDAT 3.1

En la tabla anterior se observa que hay 2 falsos positivos y 19 falsos negativos, con lo cual se ve limitada la sensibilidad, que se calcula a continuación:

Tabla 20. Sensibilidad y especificidad, para la prueba Látex con referencia a la prueba de ELISA (estándar relativo) para detección de Rotavirus

Medición	Valor	IC 95%	
Sensibilidad	67.8%	55.03%	80.57%
Especificidad	99.27%	98.09%	100%
Valor predictivo +	95.24%	87.61%	100%
Valor predictivo -	93.49%	90.49%	96.49%

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

Tabla 21. Concordancia entre las pruebas de Látex e Inmunocromatografía con referencia a ELISA (estándar relativo) para detección de Rotavirus

Concordancia entre pruebas	Índice Kappa	IC 95%
ELISA-Látex	0.63	0.55a 0.71
ELISA-Inmunocromatografía	0.84	0.78a 0.89

Fuente: instrumento de recolección de datos, base de datos en Excel, elaboración en Epidat 3.1

La tabla anterior muestra un índice Kappa de 0.63 para la prueba de látex, en relación a ELISA y 0.84 para la inmunocromatografía, lo cual correlaciona con la aseveración de mejor concordancia de la inmunocromatografía. El índice Kappa correspondiente a la prueba de látex muestra buena concordancia de resultados en relación a la prueba ELISA; mientras que inmunocromatografía presenta muy buena concordancia con la técnica de ELISA (Harris y Taylor, 2003).

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se investigó la prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años que presentaron un cuadro de diarrea aguda y acudieron a un laboratorio privado del departamento del Petén, durante octubre de 2010 a abril 2011. La muestra que correspondió a 334 niños, de los cuales el 54% eran hombres y el restante 46% mujeres, con una edad comprendida entre los 0 y 23 meses (79.3%) cuya mediana de edad fue de 13 meses y un rango intercuartil (RI) de 15 meses, que provenían en su mayoría de los municipios de Flores, La Libertad y San Benito (69.15%), departamento del Petén. En relación a las variables clínicas se documentó que los padres o cuidadores refirieron que los niños presentaron fiebre y vómitos aunados al cuadro de diarrea aguda en más del 70% de los casos con una media de 5 ± 2 días de evolución; una mediana de 2 episodios de vómitos (RI = 3) por día y 4 deposiciones (RI = 2) durante las últimas 24 horas. La alimentación de los niños referida por padres o cuidadores fue materna exclusiva en el 34% de los niños, artificial exclusiva en el 33%, mixta 16% y la correspondiente a los niños en etapa post lactancia.

La tasa de prevalencia de Rotavirus en niños que presentaron un cuadro de diarrea aguda durante el período de octubre de 2010 a abril de 2011 estuvo comprendida entre 13% a 18% según la prueba utilizada, calculándose una prevalencia promedio de 16%. Al comparar estas tasas de prevalencia (anexo D,

tabla anexa 1) con las correspondientes al año anterior, en un estudio realizado por Burgos (comunicación personal), en el que no se había implementado en la región una campaña de vacunación contra Rotavirus, se observó que son evidentemente menores con una diferencia promedio del 34%. En la tabla 8 se puede observar, además, que no hay independencia estadística entre la prevalencia general según la prueba realizada con intervalos de confianza que se traslapan entre sí. La prueba de látex presentó una menor prevalencia general, esto debido a que la prueba presenta menor sensibilidad (67.8%) al compararla con la prueba ELISA (como estándar relativo).

En la gráfica 4 se observa que hubo una tendencia de aumento gradual del número de casos de Rotavirus de octubre de 2010 a abril de 2011; al final del estudio el número de casos había aumentado al doble en relación al inicio, lo que concuerda con reportes del MSPAS que informan del aumento del número de casos entre enero y marzo. En la misma gráfica se observa un pico máximo en febrero de 2011 con una tasa de prevalencia mayor al 35% mientras las tasas al inicio y al final fueron similares. Gordillo (2009) indica, que en general, el Rotavirus, en Guatemala, tiene un comportamiento estacional y coincide con la etapa fría y seca del año.

Si bien se tienen suficientes datos sobre la prevalencia de Rotavirus de los pacientes que consultan el sistema público de salud, sólo se dispone de pocos

estudios a nivel privado. Para el año 2007, la prevalencia reportada a nivel nacional por el Sistema de Vigilancia Centinela del virus, por medio de los Hospitales Centinela: Roosevelt, San Juan, Hospital de Infectología, e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social fue del 42% (CNE, 2008). En este estudio la prevalencia de Rotavirus en niños con un cuadro agudo de diarrea, a través de la técnica ELISA fue de 18%, cifra menor que la reportada por Gordillo M, quien en 1996 reportó una prevalencia del 36% en 150 niños entre 0 y 5 años que también asistieron a una clínica privada en la ciudad de Guatemala usando ELISA.

No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) para la proporción de casos de Rotavirus por edad, género, presencia de fiebre o vómitos, y por tipo de alimentación (ver tablas 12-15). Sin embargo se observó en la muestra de este estudio tasas de prevalencia de Rotavirus mayores al 20% en varones; en niños que provenían de los municipios de Flores, San Andrés, San Benito y San Francisco (33% según inmunocromatografía); en niños con alimentación materna exclusiva (tablas 9-11 y 15); y en niños entre 0-7 meses y 16-23 meses (lo que concuerda con reporte de López et al. del año 2007, quienes observaron que en 11 países latinoamericanos, el 90% de los casos correspondía a niños menores de 2 años).

También se calcularon los índices de disparidad (OR, del inglés Odds ratio) para aproximarse a la medición del riesgo con base a variables clínicas y epidemiológicas. Los mayores OR se observaron en las siguientes condiciones:

género masculino (OR = 1.327), niños menores de 2 años (OR = 1.817), presencia de vómitos (OR = 1.579), presencia de fiebre (OR = 1.523) y lactancia/artificial exclusivas (OR = 1.325). Sin embargo ninguno de estos OR resultó estadísticamente significativo ($p > 0.05$) según la prueba de ji cuadrado. Además los intervalos de confianza calculados para los OR contenían, sin excepción, al valor 1, lo cual significa que si se repitiera esta investigación con el mismo tamaño de muestra y bajo las mismas condiciones, en el 95 % de los casos podría encontrarse que el OR fuese igual a uno, o sea, que los factores no aumentan o disminuyen significativamente el riesgo de una prueba positiva a Rotavirus cuando están presentes. En el estudio de Velásquez (2006), realizado en el departamento de Alta Verapaz, se estudiaron diversos factores asociados a Rotavirus, sin embargo al presentar los resultados a pesar que se identificaron 6 variables que resultaron estadísticamente significativas, sólo una de las variables (ser el segundo hijo) presentó un intervalo de confianza para OR que no incluía al cero, por lo tanto no se dispone de suficiente evidencia para indicar que estos son factores de riesgo en la población de la que se extrajo la muestra.

En cuanto a la sensibilidad de las pruebas, inmunocromatografía presentó mayor sensibilidad que látex (91.53 % contra 67.8 %). Es importante notar que la prueba de látex únicamente pudo detectar 40 de 59 enfermos y por tanto, se presentaron 19 falsos negativos (ver tabla 19); mientras tanto, la prueba de inmunocromatografía pudo detectar a 54 de 59 enfermos, teniendo únicamente 5

falsos negativos (tabla 17). Zuckerman (2009), sin embargo, refiere que para las pruebas de aglutinación en látex, la sensibilidad es mayor al 90% y la especificidad, menor del 99%. Esto último tampoco concuerda con la especificidad de látex, que en el estudio fue de 99.27 %. La prueba de inmunocromatografía presentó menor especificidad (97.82 %) que látex, como puede observarse, dio un resultado negativo a 269 de 275 pacientes sin rotavirus por método ELISA y sólo 6 falsos positivos. En una investigación realizada en 1995 en Chile por Rivera y colaboradores se refiere una sensibilidad de la aglutinación por látex de sólo el 71%, indicando que la razón es debida a diferentes factores, como la interferencia de anticuerpos antirotavirus en deposiciones, los cuales están presentes tempranamente durante la infección y bloquearían los sitios de reacción.

López et al. (2007) y Rivera y colaboradores ((1995) consideran que la aglutinación de látex requiere de una técnica confirmatoria para evaluar resultados indeterminados debido a la sensibilidad limitada de este examen. Este estudio se usó como estándar relativo el ensayo de ELISA, por lo tanto se asume para el cálculo de la sensibilidad y especificidad de las pruebas que ELISA posee un 100 % de sensibilidad y especificidad, y que por consiguiente los valores reportados para los test de inmunocromatografía y látex podrían ser menores. Sin embargo se sabe que ELISA, según Desselberger & Gray, (2009), tiene una sensibilidad del 96 al 100% y una especificidad del 90 al 99% en relación a la microscopía electrónica.

En el estudio de Velásquez (1992), la sensibilidad reportada fue 97.1 % (y su especificidad de 92.8 %) y en el de Gordillo (1996) fue de 88.9% (y una especificidad de 90.6%). Por otra parte, la prueba utilizada como estándar de oro en los estudios de Gordillo (1996), y Velásquez (1992) fue la microscopía electrónica.

En cuanto a la concordancia entre los métodos de detección en relación a la prueba ELISA, según los índices Kappa calculados, la concordancia entre inmunocromatografía y ELISA fue muy buena (índice Kappa = 0.84); y entre látex y ELISA fue buena (índice Kappa = 0.63). La concordancia "buena" para la prueba de látex se debe a la menor sensibilidad de este método de detección de Rotavirus.

Si bien el test de inmunocromatografía reportó valores similares de sensibilidad a ELISA, se observó que la especificidad es menor que la reportada para látex, y sobre esta última prueba presentó una baja sensibilidad (y en consecuencia, una concordancia menor a la existente entre inmunocromatografía y látex), por lo que, a pesar de su bajo costo, no debería ser utilizada como prueba rápida por su poca capacidad de detección. Fariña y colaboradores (2008), indican que la inmunocromatografía es un método más recomendable que látex para el diagnóstico rápido de Rotavirus debido a su mayor sensibilidad que se ha documentado en diversos trabajos.

X. CONCLUSIONES

1. La tasa de prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años que presentaron un cuadro agudo de diarrea durante el periodo de octubre de 2010 a abril de 2011 fue de 18 % utilizando la prueba ELISA (IC 95% = 13.43% a 21.90%).
2. No se observó diferencia estadísticamente significativa para la proporción de casos de Rotavirus en función de la edad ($p = 0.14$), el género ($p = 0.23$), la presencia de vómitos ($p = 0.19$) y/o fiebre ($p = 0.23$), y el tipo de alimentación ($p = 0.31$).
3. Se observaron en la muestra de este estudio tasas de prevalencia de Rotavirus mayores al 20% en varones; en niños entre 0-7 meses y 16-23 meses; en niños que provenían de los municipios de Flores, San Andrés, San Benito y San Francisco; y en niños con alimentación materna exclusiva.
4. La mayor tasa de prevalencia durante el tiempo que duró el estudio se reportó para febrero de 2011 (35%).
5. Ninguna de las variables estudiadas pudo considerarse como factor de riesgo o factor protector estadísticamente significativos ($p > 0.05$).

6. La prueba de inmunocromatografía presentó mejor desempeño que aglutinación por látex en relación a la sensibilidad y ambas pruebas presentaron valores altos de especificidad en relación al ensayo ELISA, como estándar relativo. La prueba de inmunocromatografía presentó una sensibilidad de 91.53% y su especificidad fue de 97.82%, mientras que los valores para aglutinación por látex fueron de 67.8% y 99.27% respectivamente.

7. La prueba de aglutinación por látex tuvo menos del 70% de sensibilidad y dio 19 falsos negativos (detectó únicamente a 40 de 59 enfermos detectados por ELISA).

8. Según los índices Kappa calculados, la concordancia entre las pruebas de inmunocromatografía y ELISA fue muy buena (índice Kappa = 0.84); y entre látex y ELISA fue buena (índice Kappa = 0.63).

XI. RECOMENDACIONES

1. Promover el uso de la prueba de inmunocromatografía para la detección del Rotavirus en muestras frescas de heces en lugares que no reúnen las condiciones adecuadas para realizar análisis por técnica ELISA.
2. Hacer llegar los resultados de este estudio al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para que cuenten con más datos que permitan calcular mejor la carga total de la enfermedad y que sirvan como un posible indicador de la efectividad de las campañas de vacunación realizadas.

XII. REFERENCIAS

- Barrios, M. (1991). *Utilidad del recuento de leucocitos fecales en el diagnóstico presuntivo de diarrea por rotavirus : estudio prospectivo en 88 niños menores de 5 años que consultaron a las clínicas familiares de la Facultad de Ciencias Médicas*. Tesis de Médico y Cirujano, Facultad de Ciencias Médicas, USAC, Guatemala.
- Bellido-Blasco, J. B., González-Cano, J. M., Galiano-Arlandis, J. B., Herrera-Carot, C., Tirado-Balaguer, M. D., Arnedo-Peña, A., y otros. (2007). Factores de riesgo de los casos esporádicos de diarrea por *Campylobacter*, *Salmonella* y rotavirus en niños preescolares. *Anales de Pediatría*, 66(4), 367-374.
- Bernal, C., Zapata, C. T., Durango, H. E., & Álvarez, C. M. (2002). Agentes etiológicos de diarrea en niños atendidos en la Unidad de Capacitación para el Tratamiento de la Diarrea del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín. *Infectio*, 6(4), 204-211.
- Castillo, A. A. (2005). *Uso de antimicrobianos y antiparasitarios en el tratamiento de diarrea aguda provocada por Rotavirus en niños de 0 a 36 meses de edad atendidos en clínicas privadas de Esquipulas, Chiquimula*. Tesis de Químico Biólogo, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC, Guatemala.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2006). Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 55(RR-12), 1-16.

Cerigua. (24 de marzo de 2010). *Cerigua*. Recuperado el 25 de abril de 2010, de http://cerigua.org/archivo/index.php?option=com_content&task=view&id=18872

Chaparro, A., Matiz, A., Mercado, M., Trespacios, A. A., Ajami, N., & Gutiérrez, M. F. (2004). Estimación de la prevalencia de Rotavirus a en población infantil de Facatativa Cundinamarca de enero a diciembre de 2002. *Universitas Scientiarum*, 9, 15-22.

Cifuentes, J. R. (2004). *Informe Final del estudio de Brote de Enfermedad Diarreica, Aldea Macanche, Flores, 2002*. Guatemala: MSPAS.

CNE -Centro Nacional de Epidemiología-. (Abril de 2008). *Memoria Anual de Vigilancia Epidemiológica 2007*. Guatemala: Centro Nacional de Epidemiología , MSPAS.

CNE-Centro Nacional de Epidemiología- (2009). *Memoria Anual de Vigilancia Epidemiológica 2008*. Guatemala: Centro Nacional de Epidemiología , MSPAS.

Comité Nacional de Infectología -CNI-. (2006). Gastroenteritis por rotavirus y su prevención. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 104(6), 554-559.

Desselberger, U., & Gray, J. (2009). Rotaviruses. En A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, B. D. Schoub, P. D. Griffiths, & P. Mortimer (Edits.), *Principles and Practice of Clinical Virology* (Sexta ed., págs. 337-353). West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd.

- Díaz, J., Pérez, A., Olea, A., González, C., Galeno, H., Soto, F., y otros. (2009). Sistema de vigilancia de rotavirus en hospitales centinelas en Chile. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 61(1), 5-12.
- Fariña, N., Galeano, M., Martínez, M., Ferreira, R., Vega, M, Espínola, E., y otros. (2008). Sensibilidad y especificidad del método inmunocromatográfico utilizado para el diagnóstico de rotavirus. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol 4(2): 5-10.
- Gavilán, C., García, B., & González, R. (2008). Gastroenteritis aguda. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica*, 13, 106-116.
- Gordillo, B. (2009). Rotavirus. *Semana Epidemiológica en Guatemala*, XI(570), 1-4.
- Gordillo, M. (1996). *Prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años de edad con diarrea aguda, que acuden a una clínica y laboratorio privados, diagnosticados por el método de ELISA y microscopía electrónica*. Tesis de Químico Biólogo, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC, Guatemala.
- Gray, J., & Desselberger, U. (2000). *Rotaviruses Methods and Protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.
- Gutiérrez, M. F., Urbina, D., Matiz, A., Puello, M., Mercado, M., Parra, M., y otros. (2005). Comportamiento de la diarrea causada por virus y bacterias en regiones cercanas a la zona ecuatorial. *Colombia Médica*, 36(4), 6-14.
- Harris, M. y Talyor, G. (2003). *Medical Statistics Made Easy*. Londres: Martin Dunitz.
- Immuno-Diagnostics, I. (2003). *Rotavirus Antigen Detection Microwell ELISA, directions for use*. Foster City, CA.

- López, P., Cáceres, D., & López, E. (2007). Enfermedad por rotavirus: Características epidemiológicas, clínicas, prevención y manejo. *Precop CCAP*, 6(2), 45-55.
- Macías, J. P., & Delgado, Y. A. (2005). *Incidencia de síndrome diarreico agudo por rotavirus en menores de 3 años ingresados en el Hospital Verdi Cevallos Balda. Enero-Junio 2005*. Tesis de Doctor en Medicina y Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.
- Mahy, B. W., & Van Regenmortel, M. H. (2010). *Replication of Viruses*. San Diego, California: Elsevier.
- Malek, M., Curns, A., Holman, R., Fischer, T., Bresee, J., Glass, R., y otros. (2006). Diarrhea- and Rotavirus-Associated Hospitalizations Among Children Less Than 5 Years of Age: United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*, 117(6), 1887-1892.
- Martín, U. J. (1995). *Subsalicilato de bismuto en el tratamiento de pacientes con diarrea causada por Rotavirus*. Tesis de Médico y Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín, Guatemala.
- MSPAS -Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social- (2004). *Vigilancia Hospitalaria de Deshidratación por enfermedad diarreica aguda y/o vómitos causados por Rotavirus*. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfäuer, M. A. (2006). *Microbiología Médica*. Madrid: Elsevier.

- OMS. (2002). Protocolos genéricos para la vigilancia hospitalaria dirigida al cálculo de la carga de la gastroenteritis por rotavirus en niños. Ginebra: OMS.
- OPS. (2003). *Reunión regional sobre la implementación de la vigilancia epidemiológica de Rotavirus*. Lima, Perú: Organización Panamericana de la Salud.
- OPS. (2007). Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus: guía práctica. (*Publicación Científica y Técnica No. 623*). Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud.
- Orozco, M. (2010). Situación epidemiológica a la semana 7-2010. *Semana Epidemiológica en Guatemala, XII(616)*, 8.
- Pammi, M., & Haque, K. (2002). Oral immunoglobulin for the treatment of rotavirus diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 3-12.
- Parashar , U. D., Bresee, J. S., Gentsch, J. R., & Glass, R. I. (1998). Rotavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 4(4), 561-570.
- Parashar, U., Hummelman, E., Bresee, J., Miller, M., & Glass, R. (2003). Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerging Infectious Diseases*, 9(5), 565-572.
- Pigeon-Oliveros, H. (2004). Gastroenteritis aguda infantil por rotavirus humano. Estudio epidemiológico en el Hospital Ángeles, Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 2, 219-225.
- Plasmatec Laboratory Products Ltd. (2010). *Instrucciones para el uso de Rota-Virus Latex test kit*. Bridport, Dorset, UK.

- Ramig, R. F. (2004). Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of Virology*, 78(19), 10213-10220.
- R-Biopharm AG. (2009). Manual de instrucciones para el RIDA Quick, Rotavirus/Adenovirus Combi. Landwehrstr, Darmstadt, Alemania: R-Biopharm.
- Rivera, M., et al. (1995). Evaluación de cuatro métodos para la detección del rotavirus en deposiciones de niños chilenos. *Revista chilena de pediatría*, 66(3), 150-155.
- Rojas, Y., Bastardo, J., & Sulbarán, M. (2003). Prevalencia de rotavirus y su relación con factores climáticos en Cumaná, Venezuela. *Kasmera*, 31(1), 20-28.
- Romero, C., Madani, N., Halvorsen, K., & Iñiguez, V. (2007). Enfermedades diarreicas agudas asociadas a rotavirus. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 78(2), 170-178.
- Ruttiman, R. (2008). Infección por rotavirus. En E. Cecchini, & S. E. González, *Infectología y enfermedades infecciosas* (págs. 125-129). Bogotá: Ediciones Journal.
- Sabbaj, L., De Petre, E., Gómez, J., & Sordo, M. (2001). Rotavirus en la diarrea aguda. *Archivos Argentinos Pediátricos*, 99(6), 486-490.
- Sagastume, M. C. (2005). Diarrea por Rotavirus. *La Semana Epidemiologica en Guatemala*, VII(371), 7.

- Sandín, D. (2002). Diagnóstico de Rotavirus y otros virus entéricos. En Instituto de Higiene, *Virus y Virología Médica en Uruguay* (págs. 71-73). Montevideo: Facultad de Medicina, Universidad de la República.
- Shaneyfelt, M., Burke, A., Graff, J., Jutila, M., & Hardy, M. (2006). Natural products that reduce rotavirus infectivity identified by a cell-based moderate-throughput screening assay. *Virology Journal*, 3, 68.
- Urbina, D. (2004). Diversidad genética del rotavirus: su implicación en la prevención y control de la diarrea. *Infectio*, 8(4), 293-300.
- Velásquez, F., Prera, E., Paredes, N., & Ismalej, W. (2006). Factores de riesgo asociados a infección por Rotavirus en menores de 5 años, Baja Verapaz, 2006. *Boletín Epidemiológica Nacional*, 22, 17-23.
- Velásquez, T. (1992). *Prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 3 años de edad con diarrea aguda diagnosticados por el método ELISA y microscopía electrónica, en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios*. Tesis de Químico Biólogo, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC, Guatemala.

XIII. ANEXOS

A. Ficha de investigación de caso de diarrea por Rotavirus

ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DE ROTAVIRUS EN NIÑOS DEL DEPARTAMENTO DE PETEN

Fecha _____ No. del paciente _____
Nombre del paciente _____

Fecha de nacimiento ____/____/____

Edad _____

Sexo: Masculino ____ Femenino ____

Dirección (calle, avenida, aldea, caserío, finca, km, municipio) _____

Lactancia: Materna exclusiva ____ Artificial ____ Mixta ____ Alimentación
variada ____

Datos clínicos

Fiebre: Sí ____ No ____ Se desconoce ____

Vómito: Sí ____ Número en las últimas 24 horas ____ No ____ Se desconoce

Fecha de inicio de la diarrea: ____/____/____ No. de episodios en las últimas 24
horas _____

Datos de laboratorio

Características de las heces:

Líquidas ____ Semilíquidas ____ Sanguinolentas ____ Otra _____

Fecha de la llegada al laboratorio de referencia: Fecha del resultado:

¿Positivo para Rotavirus? No ____ Sí ____ para:

Elisa ____ Látex ____ Cromatografía _____

Clasificación final:

Confirmado _____ Descartado _____

Responsable de la información: _____

B. Consentimiento Informado

ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DE ROTAVIRUS EN NIÑOS DEL DEPARTAMENTO DE PETEN

Formulario de Consentimiento

La Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), a través de la estudiante Patricia Eugenia Álvarez Laguardia de Burgos, de la carrera de Química Biológica, está llevando a cabo un estudio sobre la frecuencia de Rotavirus en niños que padecen de diarrea aguda, que consultan clínicas médicas privadas. Las personas que así lo deseen podrán participar en el estudio y se garantiza salvaguardar la confidencialidad y privacidad de la información obtenida, ya que en ningún momento se utilizará el nombre de la persona en los informes del estudio y la papelería se guardará estrictamente.

Al finalizar el estudio, los resultados obtenidos se entregarán al personal médico que refirió a este laboratorio clínico, quienes le darán a conocer su resultado y tomarán las acciones médicas necesarias, lo cual será de su beneficio.

Yo, _____, estoy de acuerdo en que mi hijo (o niño a mi cargo) participe en este estudio. Entiendo que se me harán algunas preguntas para tratar de determinar algunos indicios epidemiológicos, las cuales responderé libremente y también se utilizará la información del laboratorio sobre las muestras de heces de mi hijo.

Sé que la participación en este estudio es completamente voluntaria y confidencial y que estoy en libertad de no participar o retirarme en cualquier momento que yo lo desee. Si tuviera alguna duda con respecto al estudio, estoy en la libertad de discutir las con el investigador responsable de este laboratorio, quien estará disponible mientras dure el proyecto. Además, el investigador me ha explicado que participar en este estudio no representa ningún riesgo para la salud de mi hijo (o niño a mi cargo).

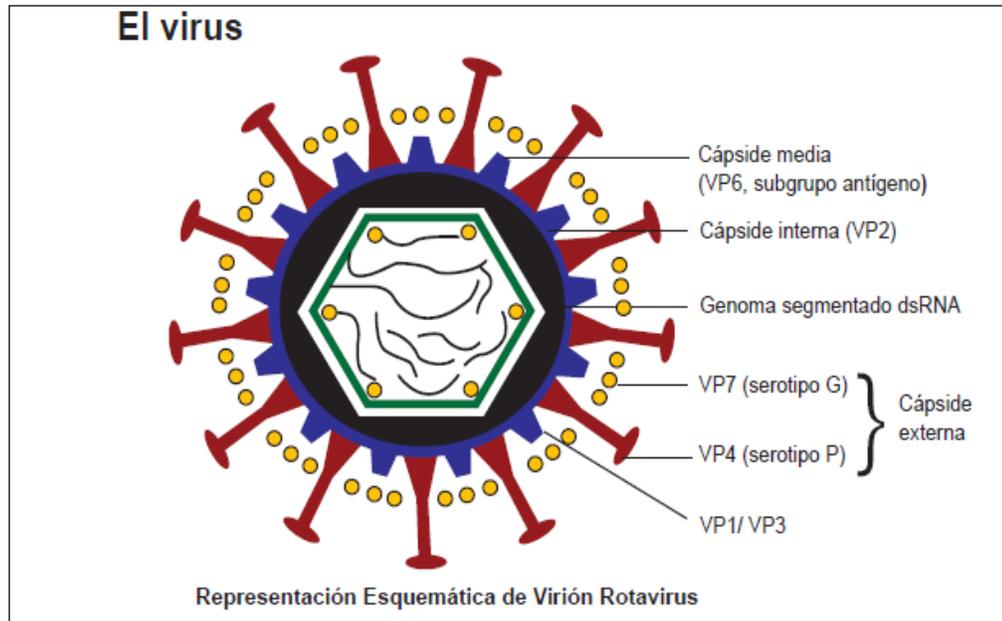
Paciente:

Firma: _____

Fecha: _____

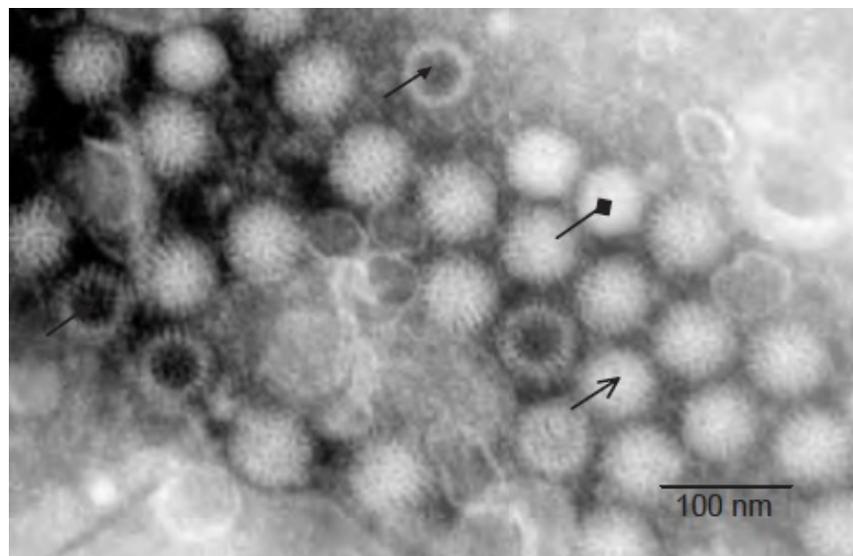
C. Ilustraciones

Figura 6. Estructura del Rotavirus, corte transversal



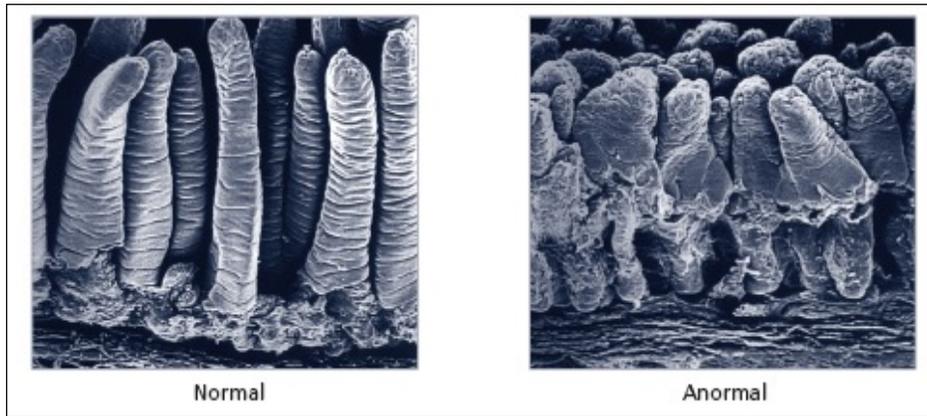
Fuente: (López, Cáceres, & López, 2007, pág. 46)

Figura 7. Micrografía electrónica de partículas de Rotavirus en una suspensión fecal de un infante con diarrea aguda.



Fuente: (Desselberger & Gray, 2009, pág. 338)

Figura 8. Vellosidades del intestino normales y alteradas por Rotavirus



Fuente: (OPS, 2002, pág. 7)

D. Estudio realizado por Jorge Burgos (comunicación personal) en 2009 para determinar las tasas de prevalencia de rotavirus en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda que acudieron a un laboratorio privado del departamento del Petén.

Tabla anexa 1. Comparación de las tasas de prevalencia de Rotavirus en niños de 0 a 5 años con cuadro de diarrea aguda que acudieron a un laboratorio privado del departamento del Petén, durante 2010-2011

Prueba utilizada	Tasa de prevalencia	
	2009* (n = 249)	2010-2011** (n = 334)
ELISA	55.00%	18.00%
Látex	42.00%	13.00%
inmunocromatografía	55.00%	18.00%
Promedio de prevalencias	50.67%	16.33%
<i>Diferencia promedio</i>	34.33%	

Fuente: * Datos del estudio de Burgos de 2009;
** Datos del presente estudio

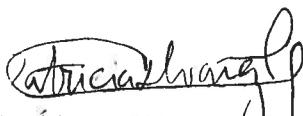
E. Cálculo de tamaño de muestra en Epidat 3.1

Tamaños de muestra y precisión para estimación de una proporción poblacional

Proporción esperada:	50.0%*
Nivel de confianza:	95.0%
Efecto de diseño:	1.0

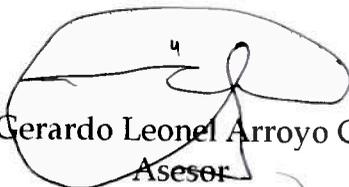
Precisión (%)	Tamaño de muestra
-----	-----
6.000	267

* La proporción utilizada para calcular el tamaño de muestra de este estudio se basó en la tasa de prevalencia calculada en un trabajo inédito de Burgos del año 2009 (Tasa de prevalencia = 50.6%).



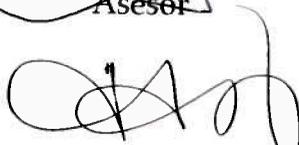
Patricia Eugenia Álvarez Laguardia de Burgos

Autora



MSc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Asesor



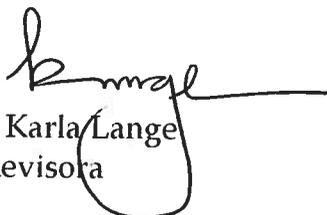
Lic. Jorge David Burgos Cano

Asesor



MSc. Alba Marina Valdés de García

Revisora



Licda. Karla Lange

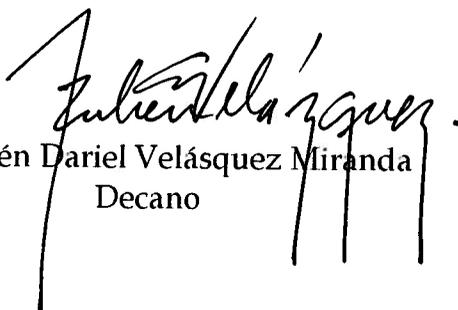
Revisora



MSc. Alba Marina Valdés de García

Directora

Escuela de Química Biológica



Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda

Decano