

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

**PREVALENCIA DE ADENOVIRUS, ASTROVIRUS, NOROVIRUS Y
ROTAVIRUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS QUE SON ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL GENERAL DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE
SEGURIDAD SOCIAL POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA**

Mercy Josefina Pérez Rodríguez

Maestría en Microbiología de Enfermedades Infecciosas

Guatemala, mayo de 2019

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield, set against a background of green hills and a blue sky. Above the knight is a golden crown and a shield with a cross. The seal is surrounded by a Latin inscription: "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CAETERAS ORBI PLUS".

**PREVALENCIA DE ADENOVIRUS, ASTROVIRUS, NOROVIRUS Y
ROTAVIRUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS QUE SON ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL GENERAL DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE
SEGURIDAD SOCIAL POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA**

Trabajo de tesis presentado por
Mercy Josefina Pérez Rodríguez

**Para optar al grado de Maestra en Ciencias
Maestría en Microbiología de Enfermedades Infecciosas**

Guatemala, mayo del 2019

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

MA. Pablo Ernesto Oliva Soto	DECANO
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	SECRETARIA
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	VOCAL I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	VOCAL II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	VOCAL III
BR. Byron Enrique Pérez Díaz	VOCAL IV
BR. Pamela Carolina Ortega Jiménez	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Pablo Ernesto Oliva Soto, MA.
Tamara Ileana Velásquez Porta, MSc.
Jorge Mario Gómez Castillo, MA.
Clara Aurora García González, MA.
Silvia Marisol Archila Jiménez, MSc.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios: quien con amor eterno y misericordia me ha guiado y cuidado toda mi vida incluyendo el área académica.

A mis papas: Gracias por siempre ver potencial en mí y apoyarme en mis sueños y en esta meta académica.

A mi esposo: Gracias por apoyarme e impulsarme a crecer en todas las áreas de mi vida, por motivarme a dar lo mejor de mí.

A mis hermanos Rubén y Martin: Por ser una de las razones por las que quiero ser mejor persona y ejemplo a ustedes.

A mis abuelos: Gracias por su apoyo y su amor en cada momento.

A mi demás familia y amigos: Gracias por estar presente en los momentos importantes de mi vida, por su cariño y por hacer mejor este viaje llamado vida.

Al Hospital General del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: por permitirme realizar esta investigación.

Al Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala por el apoyo brindado en la realización de las pruebas moleculares.

A la empresa BIONUCLEAR de Guatemala, por la donación del reactivo inmunocromatográfico utilizado.

A la empresa KRON por el apoyo en la donación del reactivo para las pruebas moleculares realizadas para los casos de Norovirus.

A mi asesora Amalia Girón: por enseñarme a través de cada revisión y sugerencia realizada.

RESUMEN EJECUTIVO

Las infecciones por virus ocupan un lugar de importancia en las infecciones gastrointestinales en niños, y Rotavirus ha sido el virus más vigilado en Guatemala debido a que es causante de alta morbilidad de infecciones gastrointestinales en menores de 5 años. A partir de la instauración de la vacuna contra el Rotavirus, la frecuencia de esta infección ha disminuido y se observa mayor prevalencia de otros virus como: Astrovirus, Adenovirus y Norovirus, así como la coinfección por estos agentes etiológicos.

El objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de Rotavirus, Norovirus, Adenovirus y Astrovirus en niños menores de 5 años que consultaron al servicio social por un cuadro de diarrea aguda. Además, se determinó la frecuencia de coinfección.

Se trató de un estudio transversal descriptivo, en el que se incluyó a 150 pacientes, que fueron seleccionados de forma no probabilística, por conveniencia. Se utilizó un kit de inmunocromatografía para detección de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus. Se recolectaron datos demográficos, epidemiológicos y de las intervenciones realizadas. Los datos fueron analizados con estadística descriptiva y se calculó un intervalo de confianza del 95% para estimar la prevalencia poblacional.

La prevalencia de algún agente etiológico viral entre Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus en niños menores de cinco años con enfermedad diarreica aguda, que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social fue de 14.7% (IC 95% 8.7 a 20.7). El agente viral encontrado con mayor frecuencia fue Norovirus, que estuvo presente en 10% de los pacientes, seguido de Rotavirus (4.7%), Adenovirus (3.3%) y Astrovirus (2.7%). La coinfección se presentó en 4.7% (IC 95% 1.0 a 8.0) de los pacientes. La prevalencia de virus fue mayor cuando los niños presentaron simultáneamente diarrea y vómitos, cuando presentaron más de 4 episodios de vómitos en las últimas 24 horas y cuando presentaron fiebre.

La prevalencia de Rotavirus encontrada en el estudio fue menor a la reportada años anteriores, previo a que el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social implementara la vacuna de Rotavirus en el esquema de vacunación. Norovirus es actualmente el virus que se presenta con mayor frecuencia como agente etiológico viral en cuadros de diarrea aguda, en niños menores de 5 años, y el GII fue el genogrupo encontrado en los casos de Norovirus.

INDICE

I.	INTRODUCCION -----	1
II.	MARCO TEÓRICO-----	2
A.	Enfermedad Diarreica Aguda en Niños Menores a Cinco Años-----	2
1	Fisiopatología de la enfermedad diarreica-----	2
2	Etiología-----	4
3	Diagnóstico-----	12
4	Tratamiento y Prevención -----	12
III.	JUSTIFICACIÓN-----	15
IV.	OBJETIVOS -----	16
A.	Objetivo General-----	16
B.	Objetivos Específicos -----	16
V.	MATERIALES Y METODOS-----	17
A.	Unidades de Análisis-----	17
B.	VARIABLES: escalas de medición -----	17
C.	Recursos-----	18
1	Materiales-----	18
2	Reactivos-----	18
3	Equipo -----	18
D.	Diseño Experimental-----	19
1	Tipo de Estudio -----	19
2	Diseño de Muestreo-----	19
3	Procedimiento-----	19
4	Procesamiento de datos-----	23
4	Análisis de datos (diseño estadístico) -----	23
VI.	RESULTADOS-----	24
VII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS-----	34
VIII.	CONCLUSIONES-----	39
IX.	RECOMENDACIONES-----	40
X.	REFERENCIAS-----	41
XI.	ANEXOS-----	46

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades diarreicas son una causa principal de mortalidad y morbilidad en la niñez en el mundo, y por lo general son consecuencia de la exposición a alimentos o agua contaminados. En todo el mundo, 780 millones de personas carecen de acceso al agua potable y 2,500 millones a sistemas de saneamiento apropiados. La diarrea causada por infecciones es frecuente en países en desarrollo. (OMS, 2013)

En países en desarrollo, los niños menores de tres años sufren en promedio tres episodios de diarrea al año. Cada episodio priva al niño de nutrientes necesarios para su crecimiento. En consecuencia, la diarrea es una importante causa de malnutrición, y los niños malnutridos son más propensos a enfermarse por enfermedades diarreicas. (Hernández C, et al. 2011). Los niños malnutridos o inmunodeprimidos son los que presentan mayor riesgo de enfermedades diarreicas potencialmente mortales. (WHO, 2013)

Las infecciones por virus ocupan un lugar de importancia en las infecciones gastrointestinales en niños, el Rotavirus es el más vigilado en Guatemala debido a que es causante de alta morbilidad de infecciones gastrointestinales en niños menores de 5 años. (MSPAS, 2012)

En Guatemala no se determinan rutinariamente y no se cuenta con datos de los otros virus que pueden causar enfermedad diarreica aguda en niños (Adenovirus, Astrovirus y Norovirus). Sin embargo, se estima que alrededor de 200 niños que consultan mensualmente los Servicio de Emergencia y Encamamientos de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, son sospechosos de tener una infección gastrointestinal de origen viral. (González, 2013)

Es por ello que en este estudio se evaluó la prevalencia de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus causantes de enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años, que fueron atendidos en la Emergencia Pediátrica o Encamamientos del Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

II. MARCO TEÓRICO

A. Enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años

La diarrea aguda se define como una descarga anormalmente frecuente de la materia fecal semisólida o líquida del intestino, usualmente al menos tres deposiciones en 24 horas, que dura menos de 14 días. (Rodríguez, 2009)

Estas deposiciones resultan de la disminución en el movimiento neto de agua de la luz intestinal al plasma que hace que el volumen entregado al colon supere su capacidad de absorción. Las infecciones entéricas son la causa más común de diarrea acuosa, los microorganismos invaden la mucosa o producen toxinas, mientras la invasión celular causa disminución funcional o anatómica de la mucosa y de su capacidad de absorción, las toxinas aumentan la secreción iónica. La enfermedad diarreica aguda también puede presentarse por presencia de sustancias osmóticamente activas en la luz intestinal, que aumentan el líquido intestinal, como también por alteraciones de la motilidad, secundarias a enfermedades de base o cirugía previa. (Rodríguez, 2009)

La enfermedad diarreica aguda sigue siendo la segunda causa de muerte por infecciones en niños menores de cinco años de edad en todo el mundo (Walker et al., 2012). Se estima que en el año 2011 se produjeron 9 millones de muertes entre los niños menores de 5 años a causa de la enfermedad diarreica. (Fischer et al., 2013)

1. Fisiopatología de la enfermedad diarreica

La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrólitos a nivel del intestino. Como resultado de esta alteración se produce un aumento de la frecuencia, cantidad y volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento de agua y electrólitos contenidos en ellas. Todo esto condiciona un riesgo, que es la deshidratación y los trastornos del equilibrio hidromineral. (Riverón, 1999)

En la enfermedad diarreica participan varios mecanismos de daño que alteran la pared intestinal (Benavente, 2002). Estos mecanismos patogénicos que ocasionan diarrea están en dependencia de los agentes causales que la producen. A continuación, se describen varios mecanismos:

- **Invasividad:** Invasión de la mucosa seguida de multiplicación celular intraepitelial y penetración en la lámina propia. La capacidad de un microorganismo para invadir y multiplicarse en una célula, causando su destrucción, está determinada por la composición del mismo en combinación con la producción y liberación de enzimas específicas. La invasividad está regulada por una combinación de plásmidos específicos y genes cromosomales que varían de un enteropatógeno a otro. (Riverón, 1999)
- **Producción de citotoxinas:** Éstas producen daño celular directo por inhibición de la síntesis de proteína. (Riverón, 1999)
- **Producción de enterotoxinas:** Da lugar a trastornos del balance de agua y sodio y mantienen la morfología celular sin alteraciones. (Riverón, 1999)
- **Adherencia a la superficie de la mucosa:** Esto da por resultado el aplanamiento de la microvellosidad y la destrucción de la función celular normal. En la adherencia celular intervienen factores como: pelos o vellos, glicoproteínas u otras proteínas que permiten la colonización bacteriana del intestino. La presencia de uno o varios de estos factores que se unen a receptores específicos en la superficie del enterocito tiene gran importancia en la adhesión, que constituye la primera fase de la infección. (Riverón, 1999)

2. Etiología

Las causas de diarrea aguda son infecciosas o no infecciosas (OMS, 2013). Es importante conocer la etiología de la diarrea para tener las medidas preventivas necesarias; las infecciosas pueden ser causadas por distintos agentes: bacterias, protozoos, helmintos, hongos o virus. Las causas no infecciosas pueden ser por intolerancia a determinados alimentos o por medicamentos, por lo que se necesitan varios métodos de diagnóstico. (Taniuchi et al., 2013)

2.1 Bacterias

Escherichia coli es responsable de 8 a 20% de los casos de diarrea aguda. Se han identificado cinco grupos: enteropatógeno, enterotoxigénico, enteroinvasivo, enteroagregativo y enterohemorrágico, este último asociado con frecuencia a síndrome hemolítico-urémico. (Martinez, 2013)

Escherichia coli enterotoxigénica (ETEC) ha sido implicada como la causa de cerca de 400 millones de casos de diarrea y por lo menos 150,000- 300,000 muertes al año en niños menores de cinco años de los países en desarrollo. (Torres et al., 2015)

Salmonella sp., *Shigella* sp. y *Campylobacter jejuni* se han identificado como responsables de aproximadamente el 2%, 3% y 8% de diarrea aguda, respectivamente; las tres producen diarrea por mecanismos invasivos, sin embargo, *Shigella* sp también produce una citoxina. (Martinez, 2013)

Otras bacterias responsables de problemas diarreicos son: *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* y varios serogrupos de vibrio no 01, *Clostridium difficile* y *perfringens*, *Staphylococcus aureus*, algunas cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Proteus* productoras de toxinas y especies de *Aeromonas* y *Plesiomonas shigelloides*. (Martinez, 2013)

2.2 Parásitos

Entamoeba histolytica es el causante del 1% hasta el 27% de todos los casos de diarrea reportados, estos porcentajes podrían aumentar en aquellos países en los que como el nuestro tienen un deficiente saneamiento básico. *E. histolytica* ejerce su mecanismo patógeno por lesión de la mucosa intestinal. (Martínez, 2013)

Giardia lamblia es otro de los parásitos que producen diarrea, su mecanismo patogénico es desconocido, aunque se piensa que el parásito actúa adhiriéndose al epitelio mucoso y provocando cambios en la mucosa. (Martínez, 2013)

Aunque con menor frecuencia, también pueden producir diarrea: *Trichomonas hominis*, *Balantidium coli*, *Isospora belli* y *Cryptosporidium parvum*, estos últimos con predominio en pacientes con deficiencias inmunitarias. (Martínez, 2013)

2.3 Hongos

Candida albicans,

Virus

En el año 1968 se describió por primera vez un brote de gastroenteritis producido por un agente viral. En 1972 Kapikian et al., identifican el agente de Norwalk a través de la inmunoelectromicroscopía y en el año 1973 Bishop et al., detectaron Rotavirus

Adenovirus

Los Adenovirus humanos fueron detectados en 1953 por Rowe y colaboradores, su nombre proviene de su especial tropismo por el tejido linfóide de diferentes órganos. Los Adenovirus entéricos, fueron descritos en 1975 en relación a un brote de diarrea en niños. Estos virus tienen un diámetro de 70 a 90 nm, no poseen envoltura y presentan una cápside de configuración icosaédrica con proyecciones similares a una antena que emergen de cada uno de sus vértices. Su estructura se compone de al menos 10 diferentes polipéptidos y

su genoma está formado por ADN de doble hélice de 33 a 45 kilobases. Los Adenovirus también se han clasificado con base a sus pruebas de neutralización (serotipos 1-4). Esta clasificación es la más utilizada porque tiene una mejor correlación con su patogenicidad. Los serotipos entéricos son los 40 y 41 (Ad 40 y Ad 41) y pertenecen al grupo F. (Benavente, 2002)

2.4.1.1 Epidemiología

Lichtenstein (2005) señala que los Adenovirus entéricos constituyen en la actualidad la segunda causa de diarrea viral en niños. Estos agentes son responsables del 5-20% de las hospitalizaciones por diarrea en niños en países desarrollados. En países en desarrollo existe escasa información sobre su frecuencia. Kidd demostró una frecuencia de excreción de Ad 40 y Ad 41 del 6.5% en niños sintomáticos en Sudáfrica. En México se describe que 12% de las diarreas en niños hospitalizados son causados por Adenovirus entéricos.

El principal mecanismo de transmisión de la infección por estos agentes parece ser por vía directa, persona a persona. No se ha demostrado que los alimentos o el agua sean vehículos de transmisión. Estudios serológicos sugieren que un alto número de niños son expuestos a este virus precozmente en la vida. A los 6 meses de edad se han observado que un 20% poseen anticuerpos para Adenovirus entéricos, cifra que aumenta a 50% en los niños de 3-4 años. Se cree que la inmunidad adquirida en la infancia podría ser duradera. (Benavente, 2002)

2.3.1.1 Cuadro clínico

La infección por Adenovirus entéricos afecta principalmente a niños menores de dos años. La excreción fecal de Ad 40 y Ad 41 se relaciona con la presencia de síntomas, aunque se ha observado excreción asintomática. Han sido detectados brotes de diarrea por Adenovirus entéricos en jardines infantiles en Houston, Estados Unidos de América. En estos brotes, aproximadamente la mitad de los niños infectados desarrollaron gastroenteritis y la mitad permanecieron asintomáticos. El periodo de incubación oscila entre 3 y 10 días y el cuadro diarreico dura en promedio 8 días para Ad 40 y 12 días para Ad 41. El cuadro clínico parece ser más leve, pero de curso más prolongado que el producido por otros

enteropatógenos como Rotavirus o enterobacterias. También se pueden presentar vómitos escasos, fiebre de baja intensidad, dolor abdominal y síntomas respiratorios. Se han registrado algunos casos de intolerancia a la lactosa que persisten por 5-7 meses después de la infección por Adenovirus entéricos. (Benavente, 2002)

2.3.2 Astrovirus

Estos virus fueron asociados por primera vez con gastroenteritis en 1973, cuando Madelye y Cosgrove lo identificaron en evacuaciones de niños con gastroenteritis. Presenta un diámetro de 27-32 nm. Su denominación proviene de su estructura característica, que asemeja a una estrella de 5 a 6 puntas por microscopía electrónica (ME). Esta estructura se altera al adicionar inmunoglobulinas usadas para aglutinar virus para su observación en la IEM. Los Astrovirus han sido aislados en una serie de especies como ovejas, perros, gatos, pavos, patos, etc. El virus que infecta al hombre posee cuatro polipéptidos en su estructura y se ha sugerido que pertenece a la familia de los *picornavirus*. Su genoma está constituido por ARN de cadena simple (Benavente, 2002).

2.3.2.1 Epidemiología

La transmisión de este agente es por vía fecal-oral, ya sea en forma directa o a través de fomites. Se han descrito brotes de gastroenteritis asociados a la ingestión de alimentos (ostras) y aguas contaminadas. Los brotes han ocurrido en escuelas, sala cunas y asilos de ancianos. La distribución de Astrovirus es mundial y las infecciones ocurren durante todo el año, aunque su incidencia aumenta en invierno y primavera en zonas templadas. Un estudio realizado en Tailandia sugiere que los Astrovirus pueden ser responsables de hasta 8% de los episodios de gastroenteritis aguda infantil. Este mismo estudio, sin embargo, sugiere que la incidencia de co-infección con otros virus o bacterias puede ser alta. Se estima que este virus es causa de 3 a 5% de las hospitalizaciones por diarrea. La infección es más frecuente en niños de 1 a 3 años y la prevalencia de anticuerpos aumenta rápidamente con la edad. Entre los 6 y 12 meses de edad, 4% de los niños son seropositivos, incrementando a 65% entre los 3 y 4 años y a 87% entre los 4 y 5 años. Se han descrito al menos 5 serotipos de Astrovirus (1-5) en humanos. El serotipo predominante es el serotipo 1 (72%) según un estudio realizado en Oxford. (Benavente, 2002)

2.3.2.2 Cuadro clínico

El periodo de incubación de la infección por Astrovirus probablemente dura 3 a 4 días; la enfermedad de 2 a 3 días, aunque puede llegar a durar de 7 a 14 días. La sintomatología es moderada y generalmente se inicia con cefalea, fiebre, náuseas y ocasionalmente vómitos. Posteriormente aparece diarrea acuosa, de 2 a 6 evacuaciones diarias. En pacientes inmunosuprimidos la infección puede ser persistente. Existe amplia evidencia de que las infecciones asintomáticas son frecuentes. Los adultos rara vez presentan síntomas o estos son leves. Un estudio de infección experimental en voluntarios adultos produjo solo un escaso número de pacientes con enfermedad sintomática. (Benavente, 2002)

2.3.3 Norovirus

También conocido como el virus de tipo Norwalk, es un género de virus ARN de la familia *Caliciviridae*, y responsable del 50% de los brotes de gastroenteritis por intoxicación alimentaria en Estados Unidos (Widdowson, 2005). Está subdividido en cinco genogrupos (genogrupo I[GI], GII, GIII, GIV y GV); los genogrupos GI, GII y GIV han sido detectados en humanos. La mayoría de los casos reportados de gastroenteritis por Norovirus pertenecen al genogrupo GII y el resto de los casos reportados pertenecen al genogrupo GI. (Zheng, 2006)

2.3.3.1 Epidemiología

Estudios realizados en sala-cunas sugieren que la infección por Norovirus está bastante difundida en el medio, aunque su ocurrencia es más bien esporádica y no en forma de brotes. Se ha comprobado una alta proporción de infecciones asintomáticas, estudios de seroprevalencia muestran que prácticamente todos los niños son seropositivos a la edad de 5 años, mientras que sólo 3% de las infecciones sintomáticas en sala cunas corresponderían a infecciones por Norovirus. Entre niños hospitalizados por diarrea, los pocos estudios disponibles sugieren que menos del 5% excretan Norovirus. Esta disociación entre infección sintomática y seroprevalencia revela que los métodos diagnósticos de infección para Norovirus son aún inadecuados. (Benavente, 2002)

Los Norovirus se transmiten por la vía fecal-oral y existen evidencias de transmisión a través de alimentos contaminados. Se han documentado brotes que se han relacionado a la ingesta de mariscos, alimentos fríos o aguas contaminadas. El periodo de incubación es de aproximadamente 4 días y el virus puede encontrarse en heces hasta dos semanas después de la infección. (Benavente, 2002)

2.3.3.2 Cuadro Clínico

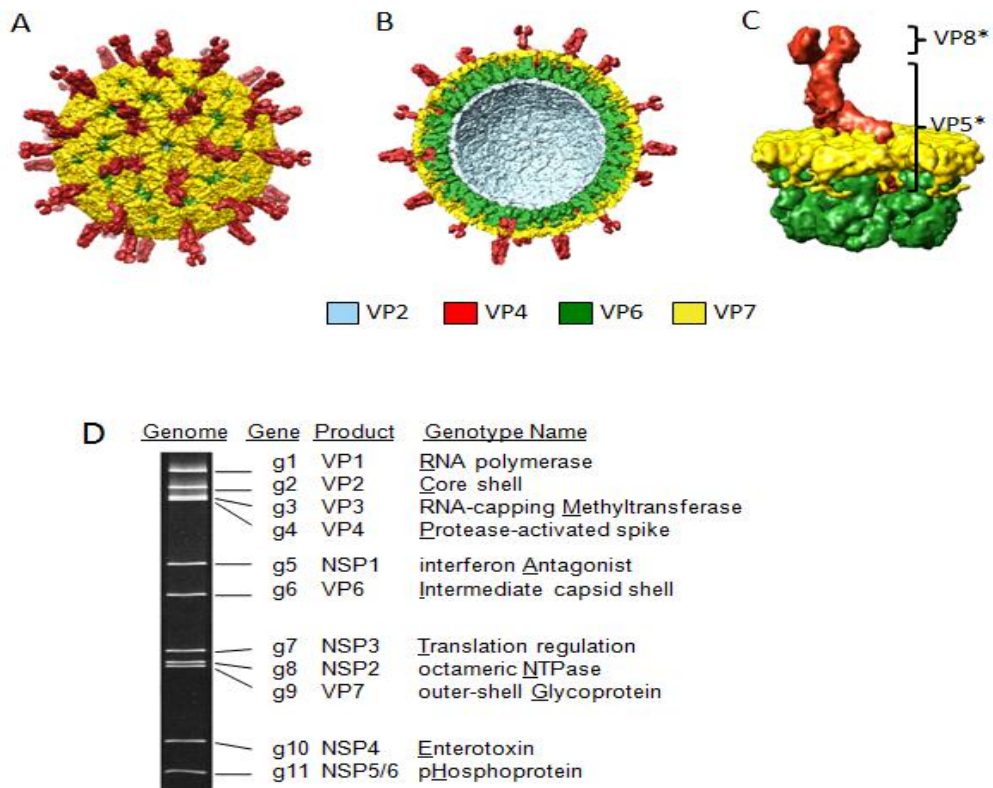
Las manifestaciones clínicas duran en promedio cuatro días. Los vómitos y la diarrea son frecuentes y ocasionalmente hay fiebre y síntomas respiratorios. El cuadro clínico es indistinguible de la infección por Rotavirus. (Benavente, 2002)

2.3.4 Rotavirus

Rotavirus es un género de la familia *Reoviridae*. Presenta una cápside de doble capa. El genoma viral de aproximadamente 70 a 75 nm de diámetro consiste en 11 segmentos de ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena que codifica seis proteínas de la cápside y seis no estructurales. (Wilhelmi, 2001)

Este virus es productor de gastroenteritis en mamíferos y aves. Desde 1973 se conoce como agente causante de diarrea infantil (Olivas, 2001). Si bien los rotavirus tienen las mismas características en la microscopia electrónica, es posible dividirlos en grupos de acuerdo a las diferencias de la proteína estructural VP6. A la fecha, siete grupos de rotavirus, A a G, han sido identificados. Solo 3 grupos, A, B y C, se han encontrado en humanos. El grupo A de Rotavirus es el clásicamente asociado a diarrea en niños y en muchas especies animales. El grupo B ha causado epidemias en China semejantes al cólera, tanto en niños como en adultos, y se han informado casos esporádicos en varias partes del mundo. En Asia se ha demostrado que ciertas poblaciones poseen anticuerpos para Rotavirus del grupo B. El grupo C ha causado brotes de diarrea en niños en muchos países. El grupo A puede ser subdividido en 2 subgrupos (I y II), basándose en diferencias antigénicas de epitopes del antígeno mayor VP6. La mayoría de los Rotavirus humanos del grupo A están en el subgrupo II.

Estructura del Rotavirus



Fuente: John T. Patton 2012

Debido a que la cápside interna del Rotavirus está formada casi en su totalidad por VP6 y es la proteína más abundante del virus (60%) es detectada por anticuerpos monoclonales en la mayoría de las pruebas inmunodiagnósticas comerciales (Olivas, 2001).

El Rotavirus es estable en el medio ambiente, donde puede mantenerse viable hasta por una semana. El Rotavirus sobrevive hasta por 10 días sobre superficies no porosas, en humedad relativa media y baja; a temperaturas más reducidas y humedad mayor, la infectividad persiste hasta por 45 días. Además, es estable a un pH de 3.5 a 10.0 y es sensible a la inactivación que produce el jugo gástrico a un pH menor de 3.0. (Benavente, 2002)

2.3.4.1 Epidemiología

El Rotavirus es un virus patógeno humano ubicuo, se encuentra en todos los climas y ocasiona infecciones frecuentes en humanos. La mayoría de las infecciones sintomáticas se

observan entre los 3 meses y los 2 años, con una mayor incidencia entre los 7 y 15 meses de edad. (Arana, 2013)

El Rotavirus muestra en los países más pobres una elevada mortalidad relacionada con la malnutrición, pobre acceso al tratamiento, mayor inóculo y sinergismo con otros patógenos intestinales. (García et al, 2007)

La enfermedad es más prevalente durante los meses más fríos del año en los climas templados, con una variación estacional menos pronunciada en los climas tropicales (García et al, 2007). Según informes del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) en Guatemala, para el año 2013 de 227,528 casos de diarrea reportados 1,426 casos se debían a Rotavirus. (CNE, 2014)

2.3.4.2 Manifestaciones clínicas

El Rotavirus infecta los enterocitos maduros de los dos tercios proximales del íleo, y causan la diarrea a través de diferentes mecanismos. En primer lugar, la muerte celular causada por la liberación de los virus conduce a la atrofia de las vellosidades intestinales e hiperplasia de las células secretoras de las criptas que determina una disminución en la capacidad de absorción del intestino, conduciendo a un aumento de la excreción de agua y electrolitos. La disfunción del epitelio causa a su vez una disminución en la expresión de las disacaridasas en la superficie apical de la célula y un efecto osmótico, provocado por la acumulación de carbohidratos en el intestino delgado, que acentúa la pérdida de fluidos (Vizii, 2009). Existe pérdida de la permeabilidad intestinal a las macromoléculas, incluida la lactosa. La deficiencia de lactasa inducida por los rotavirus puede durar de 10 a 14 días. (García, et al, 2007)

La sintomatología varía de acuerdo a la edad. En lactantes y preescolares, los síntomas se inician abruptamente con diarrea, que puede ser explosiva y de intensidad variable. Las evacuaciones son generalmente acuosas, sin sangre, sin leucocitos y ocasionalmente con moco. Se han informado evacuaciones pálidas y con cierto contenido de grasas, lo que

plantea la posibilidad de que la infección puede alterar la excreción de bilirrubinas e impedir la digestión de grasas. (Benavente, 2002)

3. Diagnóstico

Debido a que las causas de diarrea aguda pueden ser infecciosas o no infecciosas y que las infecciosas pueden ser causadas por distintos agentes: bacterias, protozoos, helmintos, hongos o virus, es importante la evaluación de inicio de síntomas y del apoyo de pruebas de laboratorio que determinen el microorganismo causante.

El diagnóstico de la diarrea aguda viral habitualmente se realiza mediante detección antigénica en heces. Las técnicas de ELISA, suelen ser los métodos más utilizados para la investigación de antígenos fecales, sin embargo, existen otros procedimientos inmunogénicos comercialmente disponibles que se realizan por medio de la técnica inmunocromatográfica. (García et. al., 2007)

Las causas no infecciosas pueden ser por intolerancia a determinados alimentos o por medicamentos, por lo que se necesitan otros métodos de diagnóstico ya existentes.

4. Tratamiento y prevención

4.1 Tratamiento

La prevención y/o corrección de la deshidratación y la desnutrición son uno de los aspectos más importantes en el manejo integral de las enfermedades diarreicas agudas (Benavente, 2002). El uso de soluciones orales, el empleo correcto de la terapia intravenosa y el aporte adecuado nutricional, son importantes medidas de soporte. (Martinez, 2013)

El empleo de antimicrobianos en las enfermedades diarreicas agudas (EDA) ha sido un tema siempre polémico, puesto que se han indicado innecesariamente en muchas ocasiones. Los beneficios de la terapia antibiótica empírica general para la diarrea aguda no han sido comprobados. (Lubbert y Weis, 2013)

4.2 Prevención

La prevención y el control de las enfermedades diarreicas están relacionados con muy diversas circunstancias que, en conjunto, determinan el nivel de vida y bienestar de la población, o entre cuyos elementos destacan la cultura y el nivel de escolaridad, el estado de nutrición, el saneamiento básico, el acceso a servicios de salud y la calidad de estos. (Gutiérrez et al,1994)

A partir del conocimiento de que esta es una enfermedad principalmente de origen infeccioso se sabe que las enfermedades diarreicas agudas y el cólera se transmiten, principalmente, por el contacto de las manos con las superficies contaminadas, que luego, manipulan alimentos, o se posan en el rostro (y, por consiguiente, en los labios) de la persona. La forma más efectiva de prevenir esta enfermedad radica en el correcto lavado de manos. (Plan de comunicaciones de Peru, 2014)

4.2.1 Vacuna

De los cuatro virus, únicamente se cuenta con la vacuna contra el Rotavirus.

En 1998, el uso de la vacuna contra el Rotavirus fue aprobado por los Estados Unidos. Se realizaron ensayos clínicos en Estados Unidos, Finlandia y Venezuela que tuvieron efectividad del 80-100% en la prevención de la diarrea grave causada por el Rotavirus A. No obstante, los investigadores detectaron efectos adversos serios estadísticamente significativos. Fue retirada del mercado por el fabricante en el año 1999, cuando se descubrió que la vacuna podía haber contribuido a un aumento del riesgo de invaginación intestinal, un tipo de obstrucción intestinal, en uno de cada 12,000 niños vacunados. La experiencia provocó un intenso debate sobre los riesgos y beneficios relativos de la vacuna contra el Rotavirus. En el año 2006 aparecieron dos nuevas vacunas contra el Rotavirus A que demostraron ser seguras y efectivas en los niños, RotaTeq y Rotarix, siendo estas la Pentavalente humano-bovina y Monovalente humana atenuada, respectivamente. (Taniuchi et al., 2013)

En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud recomendó que la vacunación contra el Rotavirus se incluyera en todos los programas nacionales de inmunización para brindar protección contra este virus. La vacuna contra el Rotavirus se introdujo al esquema nacional de vacunación de Guatemala en febrero de 2012, luego de que CNE proporcionó datos de comportamiento de la enfermedad en el país. (González, 2013)

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social incluyó desde el año 2012 el uso de la vacuna contra el Rotavirus, logrando disminuir en forma contundente los casos incidentes por diarrea producida por este virus (González, 2013).

III.JUSTIFICACION

En Guatemala las condiciones sanitarias y nutricionales han permitido que la enfermedad diarreica figure como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el país (Sistema de Información Gerencia en Salud, 2015). En la actualidad existen casos de diarrea aguda en niños, cuya etiología no se identifica entre viral o bacteriana, por lo que se utiliza tratamiento antibiótico en muchos casos de manera innecesaria, pues no siempre es una infección bacteriana. A medida que se implementó en el país la prueba de laboratorio para detectar Rotavirus se constató que un gran porcentaje de estas diarreas son de origen viral (MSPAS, 2012). En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud recomendó que la vacunación contra el rotavirus se incluyera en todos los programas nacionales de inmunización para brindar protección contra este virus; en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se introdujo la vacuna contra el Rotavirus en el año 2012, se observó una reducción en la incidencia de dicha enfermedad diarreica, ya que disminuyeron notablemente los casos positivos de enfermedad diarreica aguda causada por Rotavirus de 597 casos en el año 2012 a 230 en el año 2014. (Ortiz, 2015)

El Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es uno de los cinco hospitales donde se lleva a cabo la vigilancia centinela del Rotavirus en el país, esta vigilancia es importante no solo para identificar brotes, sino también para evaluar el efecto de la introducción de una vacuna contra dicho patógeno. Sin embargo, a fin de complementar la vigilancia centinela de Rotavirus, es necesario estimar la prevalencia de otros virus como Adenovirus, Astrovirus y Norovirus, los cuales pueden ocasionar el mismo cuadro clínico de enfermedad diarreica aguda en estos pacientes.

Conocer la prevalencia de otros virus causantes de enfermedad diarreica, permite mejorar el diagnóstico diferencial de la diarrea y así evitar la morbilidad y mortalidad de niños menores de cinco años que son atendidos en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social como también disminuir la utilización de antimicrobianos y antiparasitarios cuando los mismos no sean necesarios.

IV.OBJETIVOS

A. Objetivo General

Estimar la prevalencia de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus en niños menores de cinco años que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enfermedad diarreica aguda.

B. Objetivos Específicos

1. Identificar el virus más frecuentemente asociado a enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
2. Estimar la prevalencia de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus, según manifestaciones clínicas en niños menores de cinco años que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enfermedad diarreica aguda.
3. Estimar la prevalencia de coinfección por Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus en niños menores de cinco años que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enfermedad diarreica aguda.
4. Determinar el genogrupo de Norovirus presente en niños menores de cinco años que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enfermedad diarreica aguda.

V. MATERIALES Y METODOS

A. Unidades de Análisis

- Niños menores de cinco años que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enfermedad diarreica aguda.
- Ciento cincuenta niños de cinco años que acudieron a la Emergencia de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por enfermedad diarreica aguda durante el año 2015 y 2016.

A través del paquete estadístico Epidat 3.1, se estimó una muestra de 137 niños, considerando una población estimada de 800 niños, una probable prevalencia de Rotavirus de 30% (Prestaciones, 2015), precisión del 7%, intervalo de confianza de 95%. Se asumió una tasa de posible rechazo del 10%, se calculó una muestra de 151 niños; por tanto, se consideraron eficientes muestras entre 137 a 151 niños.

B. Variables: escalas de medición

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino / Masculino
Edad	Cuantitativa	de Razón, discreta	Años
Vómitos	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Diarrea	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Número de deposiciones	Cuantitativa	de Razón, discreta	Unidades
Número de vómitos	Cuantitativa	de Razón, discreta	Unidades
Deshidratación	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Días de estancia hospít.	Cuantitativa	de Razón, discreta	Días
Recibió antibióticos	Cualitativa	Nominal	Sí / No
Adenovirus	Cualitativa	Nominal	Positivo / Negativo
Astrovirus	Cualitativa	Nominal	Positivo / Negativo
Norovirus	Cualitativa	Nominal	Positivo / Negativo
Rotavirus	Cualitativa	Nominal	Positivo / Negativo

C. Recursos

1. Materiales

- 1.1 Guantes de látex
- 1.2 Mascarilla
- 1.3 Palillos de madera
- 1.4 Recipientes para muestras de heces
- 1.5 Papel absorbente
- 1.6 Marcador indeleble negro
- 1.7 Fichas de recolección de datos
- 1.8 Cuaderno de recolección de datos
- 1.9 Guardianes para el descarte de material bioinfeccioso.

2. Reactivos

- 2.1 Kit de inmunocromatografía: CERTEST Rota+Adeno+Astro+Noro marca CerTest BIOTEC para la detección simultánea cualitativa de Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus y Norovirus en muestra de heces.
- 2.2 Kit de biología molecular: Manual FTD Noro, de la marca fast-track DIAGNOSTICS para genotipificar todos los casos positivos de Norovirus.
- 2.3 Kit de extracción manual de ácidos nucleicos marca RTP Pathogen.

3. Equipo

- 3.1 Refrigeradora
- 3.2 Computadora
- 3.3 Impresora
- 3.4 Software Epidat 3.1
- 3.5 Software SPSS 23
- 3.6 Vórtex
- 3.7 microcentrífuga (para tubos eppendorf)
- 3.8 Agitador térmico
- 3.9 Campana de flujo laminar con luz ultravioleta
- 3.10 Termociclador

D. Diseño Experimental

1. Tipo de Estudio

Es un estudio de tipo transversal y descriptivo.

2. Diseño de muestreo

Se utilizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos que consistió en estudiar a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de selección y que estuvieran disponibles hasta completar una muestra total de 137 pacientes; este corresponde a los niños menores de 5 años atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por Enfermedad diarreica aguda durante noviembre a diciembre del año 2015 y enero a febrero del año 2016.

3. Procedimiento

3.1 Solicitud de autorización del estudio a las respectivas autoridades

Para la realización de esta investigación se procedió a presentar el Anteproyecto de Investigación al jefe del Laboratorio Clínico, luego al director General del Hospital General de Enfermedades, y al Departamento de Capacitación y Desarrollo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, para solicitar la aprobación del uso de datos de los afiliados a la Institución.

3.2 Criterios de selección de pacientes

Se seleccionó a los pacientes menores de cinco años que presentaban síndrome diarreico agudo y que acudieron a la Emergencia Pediátrica del Hospital General de Enfermedades o se encontraban internados en el Servicio de Pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, y que habían sido evaluados por el médico quien solicitó una prueba para Rotavirus en heces al laboratorio Clínico de dicho Hospital.

3.3 Ficha epidemiológica

Se llenó una ficha por cada paciente para obtener información de datos generales y de la historia de la enfermedad (Anexo A).

3.4 Prueba diagnóstica para Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus y Norovirus.

Se realizó la determinación de Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus y Norovirus, por medio de la prueba rápida de inmunocromatografía CERTEST Rota+Adeno+Astro+Noro, de acuerdo al siguiente procedimiento:

- 3.4.1 Se abrió el tubo para dilución de la muestra, y con ayuda del palillo, se introdujo una pequeña muestra de heces.
- 3.4.2 Se introdujo el palito en el diluyente y se cerró el tubo. Se agitó para facilitar la dispersión de la muestra.
- 3.4.3 Se abrió el vial y se depositaron 4 gotas en la ventana circular “A” marcada con una flecha
- 3.4.4 Seguidamente se depositaron 4 gotas en la ventana circular “B”, 4 gotas en la ventana circular “C” y 4 gotas en la ventana circular “D” marcadas con una flecha.
- 3.4.5 Se esperó hasta que las líneas coloreadas aparecieran.
- 3.4.6 Se observó el resultado a los 10 minutos y se interpretó como se muestra en (Anexo B).

3.5 Genotipificación de los casos positivos de Norovirus por medio de la prueba Manual FTD Noro, de la marca fast-track DIAGNOSTICS

- 3.5.1 Para la extracción preliminar de Ácidos Nucleicos con el kit RTP Pathogen, se transfirieron 100 µl/100 mg de muestra de heces en un tubo de 2 ml y se agregaron 300 µl de agua libre de RNasa. Se mezcló con ayuda del vórtex durante 30 segundos.
- 3.5.2 Se centrifugó durante 30 segundos a 3.000 rpm. (1.000 x g)
- 3.5.3 Seguidamente se transfirieron 400 µl del sobrenadante en el tubo de extracción.
- 3.5.4 Para la lisis de la muestra, se agregó 400 µl de material de muestra ajustado en volumen al tubo de extracción suministrado.
- 3.5.5 Se colocaron los tubos de Extracción L en un agitador térmico e incubaron bajo agitación continua por 15 minutos a 65 ° C.

- 3.5.6 Se agregaron 400 μ l de Binding solution al tubo de extracción suministrado que contiene la muestra y se mezcló (con ayuda de vórtex).
- 3.5.7 Se transfirió la muestra al filtro de centrifugado RTA.
- 3.5.8 Luego se centrifugó durante 2 minutos a 11.000 x g (11.000 rpm).
- 3.5.9 Se desechó el tubo receptor RTA con filtrado y se colocó el filtro de centrifugado RTA en un nuevo RTA.
- 3.5.10 Se añadieron 500 μ l de tampón de lavado R1 al filtro de centrifugación RTA y se centrifugó a 11.000 x g (11.000 rpm) durante 1 minuto.
- 3.5.11 Se desechó nuevamente el tubo receptor RTA con el filtrado y se colocó el filtro de centrifugado RTA en un nuevo Tubo Receptor RTA.
- 3.5.12 Para un segundo lavado del filtro de centrifugado RTA, se agregó 700 μ l de tampón de lavado R2 al filtro de centrifugación RTA y se centrifugó a 11.000 x g (11.000 rpm) durante 1 minuto. Se desechó el tubo receptor RTA con el filtrado y se colocó el filtro de centrifugado RTA en un nuevo tubo receptor RTA.
- 3.5.13 Se eliminó el etanol residual por centrifugación final durante 4 minutos a velocidad máxima.
- 3.5.14 Se desechó el tubo receptor RTA con el filtrado.
- 3.5.15 Para la elución del ADN/ARN: se colocó el filtro de centrifugación en un tubo de elución de 1.5 ml y se añadió a 60 μ l del tampón de elución R (Precalentado a 65 °C) directamente sobre la superficie del filtro de centrifugado RTA.
- 3.5.16 Se incubó durante 3 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó a 11.000 x g (11.000 rpm) durante 1 minuto.
- 3.5.17 Para la preparación de PCR con mastermix Fast-track, se descongelaron los reactivos para la reacción (mix PP, controles, RT-Buffer y enzima).
- 3.5.18 Se desinfectaron las campanas de flujo laminar y se colocó la luz UV por 15 minutos.
- 3.5.19 Se realizaron cálculos de volúmenes necesarios para el master Mix, tomando en cuenta el número de muestras y controles, más 10% según la siguiente tabla.

Número de reacciones		1	15	32	64
FTD-45- 32/64	PpMIX	1.5 uL	22.5 uL	48 uL	96 uL
	Buffer	12.5 uL	187.5 uL	400 uL	800 uL
	Enzima	1 uL	15 uL	32 uL	64 uL
	Total	15 uL	225 uL	480 uL	960 uL

3.5.20 Para la preparación del master mix: Los tubos se mezclaron en vórtex durante 1 segundo y luego se colocaron en la microcentrífuga.

3.5.21 Según los cálculos realizados se le agregó el volumen necesario (se mezcló con ayuda de la pipeta) en el siguiente orden en un tubo tipo eppendorf: Buffer, PpMix y enzima.

3.5.22 Para la preparación de la placa utilizando un bloque congelado, se colocó la placa, y se agregó 15 µl de master mix en cada pozo utilizado más el control positivo y negativo.

3.5.23 Se agregaron 10 µl de control negativo en el último pozo y se cerró la placa, luego se agregó 10 µl de muestra y control positivo, mezclado previamente en vortex con minispin.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
B												
C	PC	NC										
D												
E												
F												
G												
H												

3.5.24 Se cerró la placa y se centrifugó.

3.5.25 Se programa el termociclador y se colocó la placa.

3.5.26 Se interpretaron los resultados en base a los colores de canales.

Pp mix	Patógeno	Dye	Longitud de onda de detección (nm)
Noro PP	Norovirus G2	Verde	520
	BMV (control interno)	Amarillo	550
	Norovirus G1	Rojo	670

4. Procesamiento de datos

Los datos recolectados en la ficha epidemiológica fueron procesados en una base de datos de Excel diseñada para el estudio y que permitió fácilmente realizar el control de calidad de los datos ingresados y su traslado al software donde fueron analizados.

5. Análisis de datos (diseño estadístico)

Se realizó un resumen de datos con frecuencias absolutas y relativas, posteriormente el cálculo de medianas y cuartiles para variables cuantitativas y el cálculo del intervalo de confianza del 95% de la prevalencia poblacional.

También se realizó la comparación de frecuencias de los agentes etiológicos según categorías de variables demográficas a través de tablas de contingencia con cálculo de frecuencias porcentuales. En los casos donde la muestra fue lo suficientemente grande, se aplicó la prueba de ji cuadrado de Pearson, cuyo valor p menor a 0.05 indica que se rechaza la hipótesis de nulidad.

El análisis fue realizado con el software SPSS 23 y Epidat 3.1.

VI.RESULTADOS

Se recolectó información de 137 niños de 0 a 5 años que fueron atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda durante los meses de noviembre del año 2015 a febrero del año 2016.

La distribución de los casos atendidos por sexo fue similar. Los niños presentaban una mediana de 12 meses de edad con un rango intercuartilico que va de 6 a 19, en su mayoría residían en el departamento de Guatemala (90%), seguido por Sacatepéquez, Retalhuleu, El Progreso, Alta Verapaz, Escuintla, Peten, Quetzaltenango, Santa Rosa y Totonicapán (ver tabla 1).

Tabla 1.

Características demográficas en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 150)

Características	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Femenino	74	49.3%
Masculino	76	50.7%
Departamento		
Guatemala	135	90.0%
Sacatepéquez	4	2.7%
Retalhuleu	3	2.0%
El Progreso	2	1.3%
Otros (Alta Verapaz, Escuintla, Petén, Quetzaltenango, Santa Rosa, Totonicapán)	6	4.0%

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica.

Un alto porcentaje de pacientes que ingresaron al servicio de Pediatría presentaron simultáneamente diarrea y vómitos (69.2%), 64.0% presentaron deshidratación, que en su

mayoría fue una deshidratación de grado moderada (96.8%), un total de 133 presentaron otros diagnósticos, tales como: Gastroenteritis (9.30%), Infección del Tracto Urinario (7.3%), Síndrome Bronquial Obstructivo (6.0%), intoxicación alimentaria (2.7%) entre otros. Las diarreas fueron en su mayoría de 4 deposiciones, al igual que los vómitos de 4 cada 24 horas (ver tabla 2).

Tabla 2

Características clínicas en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 146)

Características clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Motivo de ingreso (n = 146)		
Diarrea	41	28.1%
diarrea + vómitos	105	71.9%
Niños con deshidratación	80	64.0%
Niños sin deshidratación	45	36.0%
Sin datos (n = 21)		

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica.

La mediana de vómitos y deposiciones de los niños que presentaron vómitos y diarrea respectivamente durante 24 horas de evolución fue de 4, con un rango intercuartilico de 2 a 6 en los vómitos y de 2 a 7 en las deposiciones, la mediana del tiempo de evolución en días corresponde a 2 con un rango intercuartilico de 1 a 3 (ver tabla 3).

Tabla 3

Evolución de características clínicas en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 146)

Características clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Mediana del Número de vómitos 24 h (n = 83)	4	(RIQ: 2-6)
Sin datos (n = 22)		
Mediana del número de Deposiciones 24 h (n = 134)	4	(RIQ: 2-7)
Sin datos (n = 12)		
Mediana de tiempo de evolución (días) (n = 141)	2	(RIQ: 1,3)
Sin datos (n= 5)		

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

El Norovirus fue el virus más prevalentemente detectado (10.0%, IC95% 4.8-15.1%). Del total de muestras analizadas 14.7% (IC95% 8.7-20.7%) presentaron una infección por uno o más de los cuatro virus investigados.

Tabla 4

Prevalencia de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 137)

Agente etiológico viral	Casos	Prevalencia*	IC 95%
Norovirus	15	10.0%	4.8 a 15.1
Rotavirus	7	4.7%	0.9 a 8.3
Adenovirus	5	3.3%	1.1 a 7.6
Astrovirus	4	2.7%	0.7 a 6.7
Positivo a alguno de los virus	22	14.7%	8.6 a 20.6

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica (*Los porcentajes calculados corresponden a opciones múltiples)

La coinfección estuvo presente en el 4.7% (IC95% 1.0-8.4%) de los pacientes con un cuadro de diarrea aguda (ver tabla 5).

Tabla 5

Tipo de coinfección en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 150)

Tipo de coinfección	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
Astrovirus + Norovirus	2	1.3	0.2 a 4.7
Rotavirus + Adenovirus	2	1.3	0.2 a 4.7
Rotavirus + Adenovirus + Norovirus	2	1.3	0.2 a 4.7
Rotavirus + Norovirus	1	0.7	0.0 a 3.6

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

El 19.6% de los pacientes atendidos recibieron antibióticos antes de consultar el Hospital, 57.7% de los mismos recibieron terapia de rehidratación previamente. En el hospital 47.5% recibieron antibióticos. La terapia hospitalaria más usada fue la rehidratación con suero intravenoso (65.2%).

Tabla 6

Tratamiento recibido en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 143)

Características clínicas	Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Recibió terapia de rehidratación previo a ingresar al Hospital	No	82	57.4
	Sí	60	41.9
	Sin datos	1	0.7
Tipo de terapia de rehidratación recibida	Rehidratación con suero IV	93	65.2
	Rehidratación oral o vía sonda nasogástrica	7	4.8
	Sin datos	43	30.0
Recibió antibióticos previo a ingresar al Hospital	No	115	80.4
	Si	28	19.6
Recibió Antibióticos en este hospital	No	73	51.0
	Sí	68	47.5
	Sin datos	2	1.5

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica.

En la tabla No. 7 y gráfica No. 1 se aprecia como del total de casos de infección a alguno de los cuatro virus investigados, 22.7% de ellos recibió terapia antibiótica antes de ingresar al Hospital y 23.8% en el Hospital.

Durante la atención previa no hubo diferencia entre el uso de antibióticos entre quienes resultaron positivos o negativos a algún virus entérico, como lo indica el valor p, de la prueba de ji cuadrado, en favor de la hipótesis nula. Durante la hospitalización, si se observó una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia con la que se usaron los antibióticos, siendo más del doble de frecuente su uso en aquellos pacientes que no

resultaron positivos a algún virus entérico; sin embargo, durante la hospitalización se administraron antibióticos a casi una cuarta parte de los niños que presentaron positividad a un virus.

Tabla 7

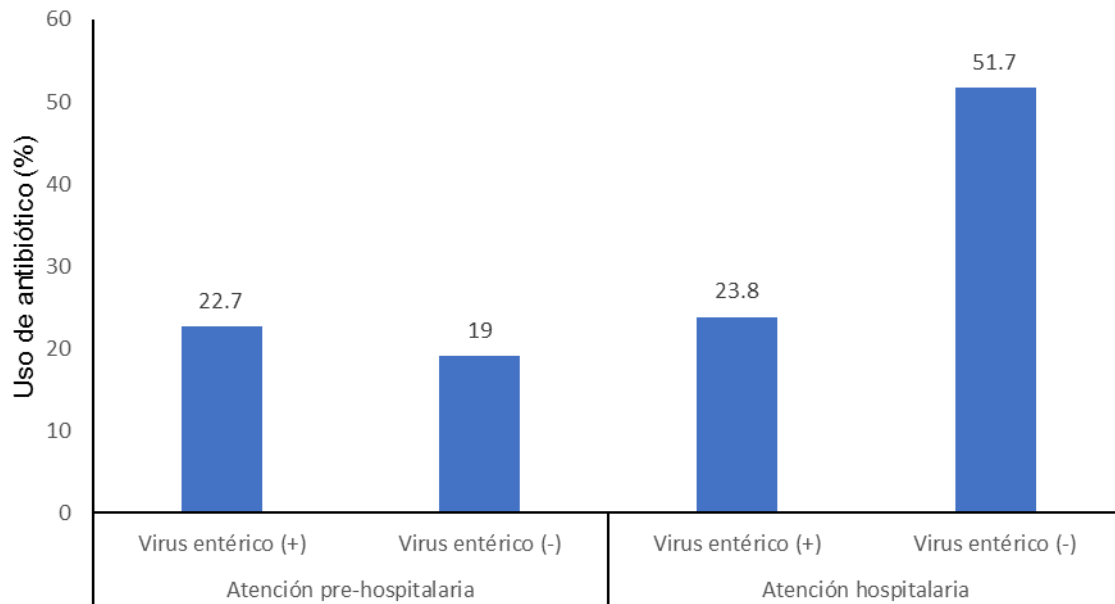
Frecuencia de terapia Antibiótica en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda y que presentan una infección por alguno de los cuatro virus en estudio, 2015- 2016 (n = 143)

Atención	Presencia de algún virus	No recibió antibiótico	Sí recibió antibiótico	Sin datos	Valor p, prueba de ji cuadrado
Previo a ingresar al Hospital	No	98 (81%)	23 (19.0%)		0.686
	Sí	17 (77.3%)	5 (22.7%)		
En el Hospital	No	57 (46.7%)	63 (51.7%)	2 (1.6%)	0.015
	Sí	16 (76.2%)	5 (23.8%)		

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

Gráfica 1

Asociación entre positividad a agentes etiológicos virales y uso de antibióticos en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016 (n = 137)



Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

En la tabla 8, se observa que la distribución de los casos de virus detectados era similar entre hombres y mujeres. Sin embargo, respecto a la edad, la mayoría de los casos de Rotavirus se presentaron en lactantes menores (1 a 12 meses); la mayor parte de los casos de Adenovirus se presentó tanto en lactantes menores como en lactantes mayores (13 a 24 meses); mientras que los casos de Astrovirus y Norovirus se presentaron en todas las edades en estudio.

Tabla 8

Prevalencia de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus según características demográficas en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica agua, 2015-2016

Categorías	Rotavirus			Astrovirus			Adenovirus			Norovirus			
	f	%	IC95%	f	%	IC95%	f	%	IC95%	f	%	IC95%	
Sexo (n=140)	Femenino (n = 68)	2	2.9%	0.3-10.2	3	4.4%	0.9-12.4	1	1.5%	0.0-7.9	5	7.3%	2.4-16.3
	Masculino (n = 72)	3	4.2%	0.8-11.7	0	0.0%		2	2.8%	0.3-9.7	6	8.3%	1.3-15.4
Edad (n=137)	1-12 meses (n = 76)	5	6.6%	2.2-14.7	1	1.3%	0.0-7.1	2	2.6%	0.3-9.2	7	9.2%	2.0-16.4
	13-24 meses (n = 36)	0	0.0%		1	2.8%	0.0-14.5	1	2.8%	0.0-14.5	4	11.1%	
	25-60 meses (n = 25)	0	0.0%		2	8.0%	0.9-26.0	0	0.0%		2	8.0%	

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

La prevalencia de virus fue mayor cuando los niños presentaban simultáneamente diarrea y vómitos (ver tabla 9). También se presentó una frecuencia mayor de los virus cuando los niños presentaban más de 4 episodios de vómitos en las últimas 24 horas.

Tabla 9

Prevalencia de Rotavirus, Astrovirus, Adenovirus y Norovirus según características clínicas y atención recibida en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016

	Categorías	Rotavirus		Astrovirus		Adenovirus		Norovirus	
		F	%	f	%	f	%	f	%
Motivo de ingreso	Diarrea (n = 84)	0	0.0%	0	0.0%	1	2.4%	1	2.4%
	Diarrea y Vómitos (n = 101)	7	6.9%	4	4.0%	4	4.0%	13	12.9%
Vómitos en las últimas 24 horas	1 a 4 (n = 51)	4	7.8%	1	2.0%	2	3.9%	7	13.7%
	Más de 4 (n = 32)	3	9.4%	3	9.4%	2	6.3%	7	21.9%

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

En la tabla 10 se observa que no todos los casos positivos para alguno de los cuatro virus presentaron cuadro de deshidratación, de los 4 pacientes positivos para Adenovirus, únicamente 2 presentaron deshidratación, lo que equivale a 50%, el total de los casos de Astrovirus presentaron deshidratación, mientras que para Norovirus y Rotavirus se reporta deshidratación de 54.5% y 66.6% respectivamente.

Tabla 10

Casos de deshidratación según tipo de virus presentado en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016.

Virus	Frecuencia	Porcentaje
Adenovirus (n = 4)	2	50.0%
Astrovirus (n = 2)	2	100.0%
Norovirus (n = 11)	6	54.5%
Rotavirus (n = 6)	4	66.6%

Fuente: Instrumento de recolección de datos, Ficha epidemiológica

Tabla 11

Prevalencia de Genogrupos de Norovirus presentados en niños menores de cinco años que acudieron al Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda, 2015- 2016.

Genotipo	Frecuencia	Porcentaje
GI (n=14)	0	0.0%
GII (n=14)	13	92.8%
Sin datos	1	7.2%

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se estimó en 14.7% (IC 95% 8.7-20.7) la prevalencia de infección por Adenovirus, Astrovirus, Norovirus o Rotavirus en 137 pacientes de cero a cinco años que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por presentar un cuadro de diarrea aguda y que les fue realizada la prueba inmunocromatográfica para detección de Adenovirus, Astrovirus, Norovirus o Rotavirus.

Con relación a las características clínicas y demográficas la distribución de los casos de diarrea aguda por sexo fue similar. La mediana de la edad en meses correspondió a 12 meses (lactantes menores), el grupo etario más vulnerable, debido a que los niños de esta edad tienen menor respuesta inmune y a que sus hábitos de limpieza y lavado de manos si los padres no los controlan pueden ser deficientes. La mayoría de los pacientes residían en Guatemala (90%), sin embargo, la residencia no tuvo relevancia debido a que los pacientes son ubicados en las unidades de acuerdo a cercanía de residencia y que el estudio fue realizado únicamente en una unidad metropolitana.

En la mayoría de los casos, los pacientes habían ingresado por presentar diarrea y vómitos (69.2%), con vómitos durante la hospitalización (58.9%), diarrea (94.6%) y deshidratación (64.0%), información consistente a lo reportado por Atmar y Estes, en un estudio realizado en Norteamérica en el año 2006.

Las infecciones por Norovirus se caracterizan por el inicio súbito de vómitos o diarreas, o de ambos síntomas, incluso desde el año de 1929, Zahorsky propuso el nombre "enfermedad de los vómitos de invierno " para describir tales brotes debido a su aumento en la incidencia durante los meses de invierno.

Durante la atención previa no hubo diferencia entre el uso de antibióticos entre quienes resultaron positivos o no a algún virus entérico, como lo indica el valor p, de la prueba de ji cuadrado. Mientras 19.0% de los pacientes que no presentaron infección por alguno de los virus recibieron antibióticos previamente, 22.7% de los mismos recibieron terapia

antibiótica sin ser necesaria antes de ingresar al hospital. Dentro del hospital la discriminación en el uso de antibióticos no fue tan diferente, 51.7% de los pacientes fueron tratados con antibiótico al encontrarse negativos para una infección viral por alguno de los virus en estudio, pero también una fracción de ellos fueron tratados con antibióticos sin que lo ameritaran pues tenían una infección viral (23.8%). Eso pudo ser debido a que el personal médico residente que atiende a los pacientes está en constante cambio de servicio, lo que origina que algunas veces haya falta de información acerca de la existencia de nuevas pruebas y al hábito de dar antibióticos como profilaxis. La utilización inadecuada e innecesaria de antimicrobianos y antiparasitarios en casos de diarrea aguda provocada por virus como Adenovirus, Astrovirus, Norovirus y Rotavirus es una práctica común que podría evitarse si el diagnóstico se realiza tempranamente mediante la detección del virus.

La mediana de la estancia hospitalaria fue de 2 días. La terapia hospitalaria más usada fue el Plan C o Hidratación Endovenosa (EV) (93%); como lo señalan algunos pediatras en un consenso de diarrea llevado a cabo en el año 2014, es la terapia indicada en situaciones clínicas en las cuales hay fracaso de hidratación oral debido a vómitos persistentes, terapia de rehidratación oral es el método de elección para el tratamiento de las deshidrataciones leves y moderadas debidas a la diarrea. En cuanto al pronóstico, menos del 1% de los niños fallecieron, es decir, un caso de 150 pacientes.

La prevalencia del virus fue mayor cuando los niños presentaron simultáneamente diarrea y vómitos (Norovirus 12.9%, Rotavirus 6.9%, Astrovirus y Adenovirus 4% cada uno). También se presentó una frecuencia mayor de los virus cuando los niños tuvieron más de 4 episodios de vómitos en las últimas 24 horas (Norovirus 21.9%, Rotavirus y Astrovirus 9.4% cada uno, y Adenovirus 6.3%), cuando presentaron fiebre, cuando no sufrieron deshidratación y cuando el tiempo de evolución fue de 1 a 2 días (menor tiempo). No se mencionan algunos datos de prevalencias altas porque la muestra analizada fue pequeña y, por tanto, no es representativa.

El agente viral encontrado con mayor frecuencia fue Norovirus, que estuvo presente en 10.0% de los pacientes, seguido de Rotavirus (4.7%).

La estimación de las causas específicas y de los patógenos causantes de las muertes por diarrea infantil es necesaria para orientar el desarrollo de vacunas y otras estrategias de prevención. Razón por la cual a lo largo de los años se han realizado diversos estudios de los patógenos encontrados en pacientes con enfermedad diarreica, que puede desencadenar a muerte en todo el mundo. En el año 2013 se realizó una revisión sistemática de los artículos publicados entre 1990 y 2011 que informaron al menos uno de 13 patógenos causantes de enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años de edad que se encontraban hospitalizados. Se incluyeron datos de Rotavirus de 2011 de la Red de Vigilancia de Rotavirus coordinada por la Organización Mundial de la Salud –OMS- se seleccionaron 163 artículos y estudios de la OMS realizados en 31 países que representan 286 estudios hospitalarios y se encontró que Rotavirus, Norovirus (calicivirus), *E. coli* enteropatógena y enterotoxigénica son los causantes de más de la mitad de todas las muertes por diarrea en niños menores de 5 años en el mundo. (Lanata, 2013)

Según informes de la OMS, desde el año 2000 se dispone de dos vacunas para Rotavirus: RotaTeq, compuesta de virus humano reasortante atenuado vivo y Rotarix, un rotavirus humano atenuado vivo. Tanto RotaTeq como Rotarix proporcionan aproximadamente el 70% de protección contra cualquier infección por Rotavirus.

En los países más pobres, una elevada mortalidad se ha asociado a la infección por Rotavirus (García et al, 2007) por lo que, por recomendación de la OMS, en febrero de 2012 se introdujo la vacuna de Rotavirus al esquema nacional de vacunación de Guatemala, luego de que el Centro Nacional de Epidemiología –CNE- proporcionara datos de comportamiento de la enfermedad en el país (González, 2013). El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social la incluyó en el mismo año; con lo cual se logró disminuir en forma contundente los casos incidentes por diarrea producida por este virus. (González, 2013)

Norovirus y Rotavirus son los dos principales enteropatógenos virales de la infancia a nivel mundial, en un estudio realizado en Bolivia en el año 2016 se encontró prevalencia de 34%

para Norovirus y 19% para Rotavirus, en una población de niños 2 años después de la vacunación general contra Rotavirus. Ello demuestra la eficacia de la vacuna contra el Rotavirus en la región, pues siete años antes de la introducción de la vacuna en el mismo lugar se realizó un estudio cuya prevalencia de Rotavirus fue de 36% en niños menores de 2 años, que equivale aproximadamente al doble de la prevalencia descrita después de la vacunación. (McAtee et al., 2016)

Un meta análisis realizado por el grupo Epidemiológico de Reporte de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group, FERG) que incluyó 175 estudios publicados del 1 de enero de 2008 al 8 de marzo de 2014 concluyen una prevalencia de Norovirus en casos de gastroenteritis de 18% (IC 95% 17-20). Los resultados de esta revisión sistemática muestran que Norovirus es un patógeno clave de la gastroenteritis en todo el mundo, causa gastroenteritis aguda leve y severa en diversas edades, y que es importante considerar la intervención dirigida como la producción de vacunas para reducir la prevalencia (Lanata et al., 2013).

Gracias a la vacuna, el Rotavirus perdió el papel protagónico de la enfermedad diarreica aguda en niños de 0 a 5 años, por lo que el Norovirus quedó como una de las principales causas de enfermedad diarreica aguda en ese tipo de pacientes; sin embargo, a diferencia del Rotavirus no se cuenta con una vacuna para el Norovirus. Un estudio publicado en octubre del año 2017 señala: "Las vacunas actuales contra el Norovirus han sido ineficaces a pesar de provocar fuertes respuestas de anticuerpos", dijo el autor principal E. John Wherry, PhD, profesor de Microbiología y director del Instituto Penn de Inmunología, también señala: "Comprender la característica única del Norovirus de ocultarse del sistema inmune puede explicar su biología y presentar oportunidades para mejorar vacunas y terapéutica".

En Guatemala ya se tienen algunos datos que evidencian la prevalencia de Norovirus, como el realizado por la Universidad del Valle de Guatemala por medio de un análisis del Sistema de Vigilancia Comunitaria para Norovirus realizado en los departamentos de Santa Rosa y Quetzaltenango, Guatemala, en el periodo de 2009 – 2011, donde se evidencia la

existencia de este virus en el país, con prevalencias que van desde 12.6% a 28.0% según edad y características demográficas incluidas en el estudio, también se pudo observar que este virus afecta a personas de todas las edades pero principalmente a los niños menores de 5 años. (Abdalla, 2012)

El Norovirus está subdividido en cinco genogrupos (genogrupo I [GI], GII, GIII, GIV y GV), el genogrupo GI, GII y GIV han sido detectados en humanos. La mayoría de los casos reportados de gastroenteritis por Norovirus pertenecen al genogrupo GII. Según estudios realizados a nivel de Latinoamérica, se conoce que el genogrupo circulante permanente es el GII (Tatiane, Dsp, 2016). El análisis molecular es el único método para la detección de los distintos genogrupos de Norovirus, sin embargo, su diversidad genética ha hecho que la detección genómica sea un reto. (Zheng et al., 2006)

En el año 2009, en Guatemala, también se realizó un estudio en un grupo de niños de las escuelas que desarrollaron gastroenteritis aguda después de participar en una excursión escolar. En este estudio retrospectivo de cohorte, dieciocho de las 20 muestras de niños enfermos dieron positivo para Norovirus (90%). Entre esos, 16 (89%) eran de genogrupo I (GI.7) y dos (11%) fueron genogrupo II (GII.12 y GII.17). Este es el primer brote de Norovirus confirmado por el laboratorio en Guatemala, y debido a que es un brote, es decir una aparición repentina de esta infección en un lugar específico, no aporta información que señale el genotipo prevalente o circulante en el país, aunque si muestra la existencia de dichos genotipos. (López et al. 2012)

En el presente estudio se utilizó la prueba Manual FTD Noro de PCR multiplex de transcripción inversa en Tiempo Real, la cual detecta e identifica Norovirus pertenecientes a los genogrupos I y II y se encontró que de las 14 muestras positivas para Norovirus en prueba de inmunocromatografía, el 92.8% de las muestras corresponde al genogrupo II, lo que concuerda con los reportes previos en Guatemala, el 7.2% restante corresponde a un caso con resultado invalido por ser muestra insuficiente.

VIII. CONCLUSIONES

1. La prevalencia infección viral por Adenovirus, Astrovirus, Norovirus o Rotavirus en niños menores de cinco años con enfermedad diarreica aguda, que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social fue de 14.7% (IC 95% 8.7 a 20.7).
2. El agente viral encontrado con mayor frecuencia fue Norovirus, que estuvo presente en el 10% (IC 95% 4.8 a 15.1) de los pacientes, seguido de Rotavirus (4.7%, IC 95% 1.0 a 8.4), Adenovirus (3.3%, IC 95% 1.1 a 7.6) y Astrovirus (2.7%, IC 95% 0.7 a 6.7).
3. La distribución de los casos de virus detectados fue similar entre hombres y mujeres. Sin embargo, respecto a la edad, la mayor prevalencia de Rotavirus se observó en lactantes menores (6.6%); la prevalencia de Adenovirus se presentó en lactantes menores (2.6%) y mayores (2.8%); mientras que los casos de Astrovirus y Norovirus se presentaron con una frecuencia similar en todas las edades en estudio.
4. La prevalencia de virus fue mayor cuando los niños presentaron simultáneamente diarrea y vómitos y cuando estos fueron más de 4 episodios en las últimas 24 horas (Norovirus 21.9%, Rotavirus y Astrovirus 9.4% y, Adenovirus 6.3%), cuando presentaron fiebre, sin deshidratación y cuando el tiempo de evolución fue de menor tiempo (1 o 2 días).
5. La coinfección estuvo presente en el 4.7% (IC 95% 1.0 a 8.4) de los pacientes con un cuadro de diarrea aguda.
6. El GII es el genogrupo encontrado en todos los casos de Norovirus de los pacientes que acudieron al Servicio de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social por enfermedad diarreica aguda.

IX. RECOMENDACIONES

1. Que en los laboratorios clínicos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se implementen pruebas diagnósticas que permitan la vigilancia del Norovirus, en casos de enfermedad diarreica aguda.
2. Que el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social verifique el adecuado seguimiento de los casos de infección por Rotavirus que aún se presentan, revise el esquema de vacunación; así como la calidad de la vacuna empleada en el caso de los pacientes que han cumplido con el esquema de vacunación del Instituto.
3. Que se elabore el Plan Educativo para las madres de pacientes que son atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, que contenga información de cómo prevenir las infecciones virales en niños y cómo actuar en caso de que se tenga un caso en el hogar.

X. REFERENCIAS

- Abdalla, M., (2012). Costos directos por enfermedad diarreica moderada y severa asociada a rotavirus en niños menores de 5 años hospitalizados en el hospital regional de Cuilapa, Santa Rosa, Guatemala, 2010 (Tesis de maestría en Epidemiología de Campo). Universidad del Valle de Guatemala, Guatemala.
- Arana, B., (2013). *Prestaciones de salud del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social*, Guatemala, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Argente, H., Alvarez, M; (2008). *Semiología Médica: Fisiopatología, Semiología y Propedéutica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Atmar, R., Estes, M., (2006). The Epidemiologic and Clinical Importance of Norovirus Infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, recuperado el 20 de mayo de 2018 de: <http://doi.org/10.1016/j.gtc.2006.03.001>
- Ahmed, S. M., et al (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, recuperado el 30 de marzo de 2018 de: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4)
- Benavente, R. (2002). *Síndrome diarreico infeccioso*. México: Editorial Medica
- Dominguez, A., Godoy, P., Torner, N., Cardeñosa, N., & Martínez, A. (2009). Las gastroenteritis víricas: Un problema de Salud Pública. *Revista Española Salud Pública* , 83, 680-687.
- Fischer-Walker CL, et al. (2013). *Global burden of childhood pneumonia and diarrhea*. *Lancet* 381:1405–16.

- García, A., et al. (2007). *Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas*. España: Sociedad Española de Epidemiología.
- Gurwith, M. et al. (1983). *Diarrhea among infants and Young children in Canada: a longitudinal study in three northern communities*, Estados Unidos de América; El diario de las enfermedades infecciosas.
- Gutiérrez, G. et al. (1994). *Reducción de la mortalidad por enfermedades diarreicas agudas. Experiencias de un programa de investigación-acción*. Salud Pública de México. Recuperado el 10 de febrero de 2017 de: <http://saludpublica.mx/insp/index.php/spm/article/view>
- Hall, A. J., et al (2013). Prevalence and Genetic Diversity of Norovirus Among Patients With Acute Diarrhea in Guatemala, recuperado el 10 de marzo de 2017 de: <http://doi.org/10.1002/jmv.23578>
- Hernández C.C., et al.(2011). *Situación de las enfermedades gastrointestinales en México: Enfermedades Infecciosas* 31,137-151.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Centro Nacional de Epidemiología (2014). *20 Semana Epidemiológica*. Gobierno de Guatemala.
- Kotloff, K. L., et al (2013). Burden and etiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. Recuperado el 2 de mayo de 2018 de: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2)
- Lanata CF, et al (2013) Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review, 8: 9
- Lichtenstein, G. (2005). *Los requisitos en Gastroenterología; Intestino delgado y grueso*.

España: Elsevier España, S.A.

López, B., Gregoricus, N., & Hall, A. J. (2012). Norovirus outbreak of probable waterborne transmission with high attack rate in a Guatemalan resort. *Journal of Clinical Virology*.

Recuperado el 05 de abril de 2018 de: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.02.018>

Lubbert, C., & Weis, S. (2013). Drug therapy of infectious diarrhea, part 1: acute diarrhea.

Der Internist, 54(11), 1383-1392. doi: 10.1007/s00108-013-3313-9

Martínez, R. (2013). *Salud y enfermedad del niño y del adolescente* (7a. ed.). México: El Manual Moderno.

Matson, D.O. et al (1990). *Serotype variation of human group A rotaviruses in two regions of the United States*. *J Infect Dis* 162:605-614

McAtee, C. L., et al (2016). Burden of norovirus and rotavirus in children after rotavirus vaccine introduction, Cochabamba, Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Recuperado el 8 de julio de 2017 de: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0203>

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social(2012).*Evite el Rotavirus*. Recuperado el 15 de marzo de 2014 de: http://portal.mspas.gob.gt/index.php?option=com_content&view=article&id=173:eviteel-rotavirus&catid=16:consejos-de-salud&Itemid=67

Ministerio de Salud, Oficina General de Comunicaciones. (2014) *Plan de comunicaciones: prevención de enfermedades diarreicas agudas y cólera, Peru*.

Olivas, E. (2001). *Manual de laboratorio de Microbiología Básica*. México: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.

Organización Mundial de la Salud. (2013) *Nota descriptiva No. 330*. Recuperado el 20 de abril de 2014 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/>

- Ortiz, J.F.(2015). Prestaciones de salud del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Instituto Guatemalteco de Seguridad Social,*Boletin No. 46*.
- Patton, J.; (2012). *Rotavirus Diversity and Evolution in the post- Vaccine world*. United States: National Institutes of Health
- Pickering, LK, Rotaviruses infection. *Ped Inf Dis Drugs in the management of acute*
- Prestaciones, S. De, Humberto, B., & González, A. (2013). Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, (40).
- Riverón, R. L. (1999). *Fisiopatología de la diarrea aguda*. Cuba: Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana". (No. 2):86-115
- Rodríguez, S. U. (2009). *Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia*. Colombia: Editorial Médica Panamericana.
- Taniuchi, M. et al. (2013). Etiology of diarrhea in bangladeshi infants in the first year of life analyzed using molecular methods. *Journal of Infectious Diseases*. Recuperado el 10 de febrero de 2018 de: <http://doi.org/10.1093/infdis/jit507>
- Tatiane, Dsp., et al (2016) Human Norovirus Infection in Latin America, National Autonomous University of León, Nicaragua, *Journal of Clinical Virology*, 8.
- Torres, O. R. et al (2015). *Toxins and virulence factors of enterotoxigenic Escherichia coli associated with strains isolated from indigenous children and international visitors to a rural community in Guatemala*. *Epidemiology and Infection*, Recuperado el 20 de junio de 2017 de: <http://doi.org/10.1017/S0950268814002295>
- Urbina, H., (2014) Hidratación parenteral en diarrea aguda, *Consenso de diarrea*, (No. 1), 87-92.

Velásquez, F.R. et al., (1993). *Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children*. *Pediatric Infect Dis.*

Walker, C.L. et al. (2012) *Estimating diarrhea mortality among young children in low and middle income countries*. *PLoS One*.

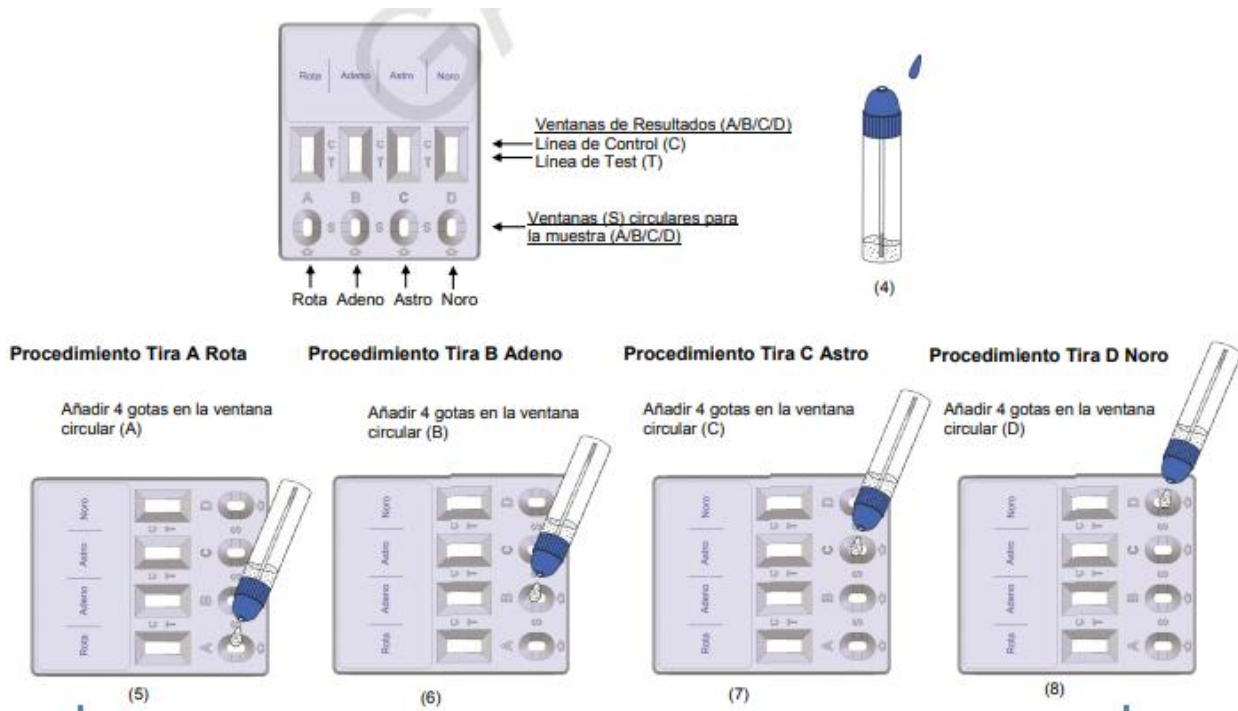
Wilhelmi, I. (2001). *Gastroenteritis en niños del área sanitaria IX de Madrid: Análisis microbiológico, clínico y epidemiológico de la patología asociada al virus*. España: Universidad Complutense de Madrid .

World Health Organization. (2013) *Fact sheet N°330: diarrheal diseases*. Recuperado el 30 de octubre de 2017 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/>

Zheng D, Ando T, Fankhauser R, Beard R, Glass R, Monroe S.(2006) *Norovirus Classification and proposed strain nomenclature*. *Virology*. 312-323.


Anexo B

1. Procedimiento de la prueba diagnóstica para Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus y Norovirus: COMBO CARD TEST, CERTEST




2. Interpretación de la prueba diagnóstica para Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus y Norovirus: COMBO CARD TEST, CERTEST


INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS (por favor, fíjese en el siguiente dibujo)

1. 

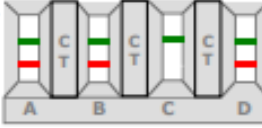
A: Verde → Negativo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

2. 

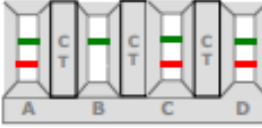
A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

3. 


A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

4. 

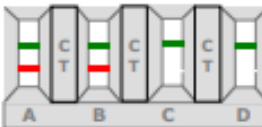
A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

5. 

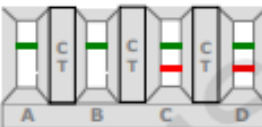
A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

6. 

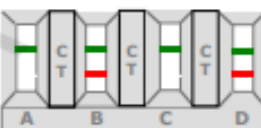
A: Verde → Negativo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

7. 

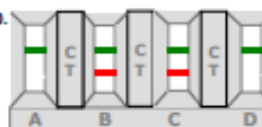
A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

8. 


A: Verde → Negativo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

9. 

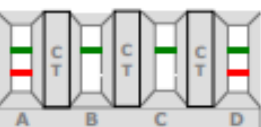
A: Verde → Negativo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

10. 


A: Verde → Negativo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

11. 

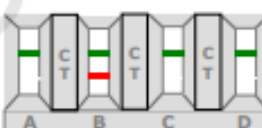
A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

12. 


A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus

13. 


A: VerdeRojo → Positivo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

14. 

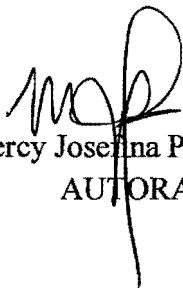
A: Verde → Negativo Rotavirus
B: VerdeRojo → Positivo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

15. 

A: Verde → Negativo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: VerdeRojo → Positivo Astrovirus
D: Verde → Negativo Norovirus

16. 


A: Verde → Negativo Rotavirus
B: Verde → Negativo Adenovirus
C: Verde → Negativo Astrovirus
D: VerdeRojo → Positivo Norovirus



Licda. Mercy Josefina Pérez Rodríguez
AUTORA



MSc. Amalia Carolina Girón Callejas
ASESORA



~~MSc. Tamara Ileana Velásquez Porta~~
DIRECTORA



MA. Pablo Ernesto Oliva Soto
DECANO