

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL NORTE

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS

QUÍMICO BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

GASTROENTERITIS ASOCIADAS A ROTAVIRUS EN NIÑOS

TESIS TEORICA

Que para obtener el Título de
QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

1942

Presenta:

Johanna Susana García Lemus

H. CABORCA, SONORA

MAYO DEL 2011

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis teórica de Johanna Susana García Lemus, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico

M.C. Ramón Efraín Lugo Sepúlveda
Director

M.C. María del Carmen García Moraga
Secretario

Q.B. Rafael de la Rosa López
Vocal

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE	I
AGRADECIMIENTOS	III
LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE TABLAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
RESUMEN	X
1. GENERALIDADES	1
1.1. <u>Etiología</u>	2
2. ANTECEDENTES	6
3. OBJETIVOS	8
3.1 <u>Objetivo General</u>	8
3.2 <u>Objetivo específico</u>	8
4. INTRODUCCIÓN	9
5. ROTAVIRUS	12
5.1 <u>Características virológicas</u>	13
5.2 <u>Estructura De La Partícula Viral</u>	19
6. GENOMA	23
6.1 <u>VP4</u>	26
6.2 <u>VP7</u>	29
6.3 <u>Ciclo replicativo</u>	30
7. EPIDEMIOLOGIA	35
8. PATOGENIA	38
9. SINTOMATOLOGIA	41

10.	DIAGNOSTICO	43
	10.1 <u>Toma De Muestra</u>	43
	10.2 <u>Almacenamiento y Transporte De Muestras</u>	46
11.	MÉTODOS PARA LA DETECCION DEL ROTAVIRUS	47
	11.1 <u>Microscopía Electrónica</u>	47
	11.2 Inmunocromatografía	48
	11.3 Elisa (Inmunoensayo ligado a la absorción de enzimas)	51
	11.4 <u>Agglutinación de Látex</u>	53
	11.5 <u>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)</u>	55
12.	TRATAMIENTO	58
	12.1 <u>Inmunización Pasiva</u>	58
	12.2 <u>Terapia De Rehidratación</u>	58
13.	VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS	60
	13.1 <u>Rotashield (Rhesus- Humana RR-TV)</u>	62
	13.2 <u>Rotarix™ (Vacuna humana monovalente)</u>	63
	13.3 RotaTeq (Vacuna pentavalente reagrupada bovino-humana).	65
14.	PREVENCION Y CONTROL	69
15.	CONCLUSIONES	70
16.	BIBLIOGRAFÍA	72

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por darme vida y permitirme cumplir una meta más en mi vida y por todas la bendiciones que he recibido día con día.

A MIS PADRES María de Jesús y Ángel, por darme su amor incondicional, por haber entendido mis ausencias en todas las reuniones familiares y sobre todo por haberme dado su apoyo en todos mis logros y fracasos.

A MIS HERMANOS Y MI SOBRINA por brindarme todo su apoyo y amor incondicional.

A MI NOVIO Luis Daniel Estrada Hernández gracias por siempre estar a mi lado en los momentos más difíciles, gracias por tus buenos consejos y sobre todo por tu apoyo para la realización de esta tesina.

A MI FAMILIA gracias por haberme apoyado siempre en todo momento.

A LA FAMILIA VALDEZ MARQUEZ Por su gran apoyo durante estos dos años que llevo de conocerlos, por sus buenos consejos y sobre todo por la amistad brindada.

A LA FAMILIA ESTRADA HERNANDEZ Por su gran apoyo durante estos 6 años que llevo de conocerlos, por estar presente en todo momento.

A MIS ASESORES:

M.C Ramón Efraín Lugo Sepúlveda gracias de todo corazón por todo el apoyo brindado durante este largo tiempo, por los consejos brindados, por las llamadas de atención y principalmente gracias por ser en todo momento un gran amigo.

M.C. María del Carmen García Moraga gracias por su apoyo y asesorías brindadas para la culminación de este trabajo, gracias por todo.

Q.B. Rafael de la Rosa López Por su apoyo, asesoría ofrecida desinteresadamente y por su valiosa ayuda, gracias.

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Mapa mundial de la estimación global de las muertes causadas por rotavirus.	11
2. Partículas de Rotavirus visualizadas mediante inmunomicroscopía electrónica de un filtrado de heces de niños con gastroenteritis aguda grave.	15
3. Distribución de cepas de rotavirus a partir de una colección global de 2.748 cepas.	18
4. Asignación de las proteínas codificadas por el genoma de rotavirus.	21
5. Función de la proteína VP4.	27
6. Ciclo replicativo de rotavirus.	32
7. Célula infectada con rotavirus.	33
8. Carga global de la enfermedad por rotavirus 1986-2000.	37
9. Vellosidades intestinales normales y alteradas por acción del rotavirus.	39
10. Toma de muestra de heces de casos sospechosos de diarrea por rotavirus.	45
11. Técnica de inmunocromatografía	50
12. ELISA. Detección de antígeno viral en heces para rotavirus.	52

13. Aglutinación de látex	54
14. Reacción de cadena de la polimerasa (PCR)	56

LISTA DE TABLA

Tabla	Página
1. Virus productores de gastroenteritis en la especie humana.	3
2. Agentes frecuentes en diarreas agudas.	5
3. Propiedades y funciones de las proteínas codificadas por los segmentos de ARN bicatenario del genoma del rotavirus SA11.	25

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Ångström
AAS	Aminoácidos
ARN	Ácido ribonucleico
AS	Ácido siálico
ARNdc	Ácido ribonucleico de doble cadena
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
DAI	Diarrea aguda infantil
DLP	Doble capa de partículas
DLPs	Doble capas de partículas
EDTA	Ácido etilendiamínotetraacético
EGTA	Ácido Etilenglicol tetracético
EIA	Inmunoensayos enzimáticos
ELISA	Inmunoensayo ligado a la absorción de enzimas
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología y Hepatología y Nutrición Pediátrica
FA	Fosfatasa alcalina
FAB	Fragmentos de unión del anticuerpo
FC	Fragmento cristalizable
FDA	Food and DrugAdministration
GEA	Gastroenteritis aguda grave
GTP	Guanosíntrifosfato
IFA	Inmunofluorescencia
IC	Intervalo de confianza

KDa	KiloDalton
KDEL	Lisina-Aspartato-Glucosa-Leucina
ME	Microscopia electrónica
mL	Mililitros
Nm	Nanómetro
NSP	Estructura no proteica
NSP4	Proteína no estructural 4
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida
P [4]	Genotipo P4
Pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PR	Peroxidasa de rábano
RE	Retículo endoplasmático
RIA	Radioinmunoensayo
RV	Rotavirus
SRO	Sales de rehidratación oral
TLP	Triple capa de proteínas
UNICEF	Fondo de Naciones Unidas para la Infancia
VP	Proteína viral
VP4	Proteína estructural 4
VP7	Proteína estructural 7
WC3	WistarCalf 3

RESUMEN

La diarrea aguda es una de las principales causas de enfermedad especialmente durante la edad pediátrica. La gran parte de los casos tiende a ser autolimitada, el agente bacteriano causante tiene un aislamiento muy bajo.

La disminución de la mortalidad por diarrea aguda infantil puede dar la falsa impresión de que es un problema superado. Sin embargo la morbilidad no ha disminuido en la misma relación que la mortalidad.

La causa más común de gastroenteritis en la población de niños menores de 5 años se debe a infecciones por virus.

El virus principal causante de las gastroenteritis es el Rotavirus el cual suele infectar a niños como adultos, el cual se observa con mayor frecuencia en otoño e invierno, así mismo, un niño infectado elimina 100 billones de partículas virales por gramo de deposición.

El virus se elimina en las heces por un promedio de 4 días, y su principal síntoma es el vómito, fiebre y diarrea.

En la actualidad existen diversas técnicas de diagnóstico para el rotavirus las cuales tienen un bajo costo y se obtienen los resultados en un menor tiempo.

Las principales técnicas de diagnóstico son: Microscopia electrónica, Inmunocromatografía, Inmunoensayo ligado a la absorción de enzimas (ELISA), Aglutinación de látex y Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Esta última técnica de PCR no es tan utilizada como las demás ya que es de un costo mayor pero es de mucha utilidad.

El tratamiento debe prevenir o corregir la deshidratación, mantener la hidratación y evitar la mala nutrición. En la mayoría de las ocasiones, esto se logra

mediante una correcta rehidratación oral. Por eso es indispensable crear más campañas de salud para prevenir estas enfermedades que en la actualidad pueden ser tratadas sin llegar a casos fatales.

1. GENERALIDADES

La enfermedad diarreica es una manifestación de etiología multicausal en la que el evento primario llega a ser la interacción del organismo, cuyo origen en México se encuentra asociado en la mayor parte de los casos a agentes infecciosos virales, bacterianos y parasitarios.^{1,2}

Los sucesos secundarios corresponden a las consecuencias del daño ocasionado por estos agentes al organismo, específicamente al epitelio digestivo, en forma de pérdidas anormales de agua y sales, en la alteración en la digestión y absorción de nutrientes y, secundariamente, en la afectación del estado de nutrición y el desarrollo de alergia alimentaria.²

Los mecanismos de acción de los agentes infecciosos ligados con la enfermedad diarreica son muy variados, mientras que los virus no pueden inducir respuesta inflamatoria, en las infecciones por bacterias enteroinvasoras llegan a presentarse evacuaciones con moco y sangre, además de leucocitos en las heces.²

La gastroenteritis aguda establece uno de los motivos más importantes de demanda en las consultas de atención pediátrica, tanto primaria como especializada, y aunque la gran parte de los niños afectados que viven en países desarrollados, tienen síntomas leves o moderados, no hay que olvidar que todavía son una de las causas principales de mortalidad en los países en vías de desarrollo.³

1.1. Etiología

La diarrea aguda se define según la OMS como la "eliminación de heces líquidas o semilíquidas en número mayor a tres durante un periodo de 12 horas, o bien una sola deposición con moco, sangre o pus durante un máximo de dos semanas". Si bien en lactantes y por razones obvias se considera diarrea aguda a todo "aumento del número de deposiciones o disminución de su consistencia".⁴

A nivel mundial la diarrea es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares.⁴

El rotavirus es la causa más frecuente de deshidratación aguda infantil por diarrea en países desarrollados, siendo su máxima incidencia en edades entre 3 y 15 meses de vida.⁴

En la tabla 1 se muestran los principales virus productores de gastroenteritis en el ser humano, que son los rotavirus, calcivirus, astrovirus y adenovirus.⁵

Otros virus, semejantes como los coronavirus, torovirus, picobirnavirus y picornavirus (virus Aichi) son de igual manera causa de diarrea, pero con una menor trascendencia epidemiológica.⁵

Estos virus causan enfermedades en casi todos los mamíferos y aves.⁶

Tabla 1. Virus productores de gastroenteritis en la especie humana.⁵

- Rotavirus (grupos A, B, C)
 - Calcivirus: virus tipo Norwalk (NLV) y tipo Sapporo (SLV)
 - Astrovirus
 - Adenovirus entéricos (serotipos 40 y 41)
 - Coronavirus-like
 - Torovirus
 - Virus Aichi (Picornaviridae)
 - Picobirnavirus
-

La etiología de las diarreas se puede desglosar de la siguiente forma:

- Viral. Esta tiene un inicio brusco, con vómitos y fiebre que preceden en varias horas al comienzo de la diarrea. Los rotavirus son la causa más común especialmente en lactantes y niños pequeños, lesionan las células epiteliales del intestino delgado, produciendo tumefacción, vacuolización y necrosis a causa de sus enteró toxinas. Produce cambios en la microcirculación alterando la absorción de nutrientes y líquidos lo que ocasiona una diarrea osmótica⁷.
- Bacteriana. Generalmente en niños mayores. Con condiciones deficitarias de higiene y alimentación. Las diarreas son acuosas con moco y pueden contener sangre. La diarrea se produce por 3 mecanismos: 1. Liberación de enterotoxinas (*Vibrio cholera*, *Escherichia coli enterotoxigenica*), 2. Enteroinvación (*Escherichia coli enterohemorrágica*), 3. Proliferación intracelular (*Shigella*) esta última suele ocasionar alteraciones en el sensorio, convulsiones y coma por liberación de neurotoxinas.⁷
- Parasitaria. Transmitida por vía ano-mano-boca, *Entamoeba histolytica* puede causar diarrea mucosanguinolenta con poco compromiso de estado general. Debido a que hay infinidad de agentes causales de las diarreas agudas en la tabla 2 se mencionan los que aparecen con mayor frecuencia, *Cryptosporidium* y *Giardia lamblia* si bien se asocia a diarrea prolongada, puede dar episodios de diarrea aguda.⁷

TABLA 2. Agentes frecuentes en diarreas agudas⁷

Etiología	Forma de transmisión
Virales	
Rotavirus	Fecal-oral Respiratoria
Adenovirus	
Enterovirus	
Bacterianas	
<i>E. coli</i> enterotoxigénica <i>E.col</i> fenteroadherente <i>E.coli</i> enteropatógena	Fecal-oral
<i>Salmonella no typhi</i>	Alimentos contaminados incluyendo huevo crudo
<i>Staphylococcus aureus</i>	Alimentos contaminados por manipulación de personas
<i>Vibrio cholerae</i>	Agua y alimentos contaminados
<i>Yersenia</i> <i>Proteus mirabilis</i>	
Parasitarias	
<i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i>	Alimentos y aguas contaminadas Los quistes pueden sobrevivir más de 3 meses
<i>Entamoeba histolytica</i>	Persona-persona
<i>Balantidium coli</i>	Personas inmunocomprometidos
<i>Isospora belli</i>	Personas inmunocomprometidos

2. ANTECEDENTES

Hacia la década del año 1940 se sospechaba que los virus podían ser una importante causa de gastroenteritis, aunque la etiología permanecía oculta en muchos casos⁸. En el año de 1960 no existían evidencias fidedignas donde se mencionara que los virus causaran diarreas, pero el vínculo de esta se dudaba, a raíz de algunos estudios en los cuales se aplicaron filtrados fecales de pacientes con “diarrea no bacilar y no amibica” a voluntarios que se enfermaron de diarrea.⁹

Para el año de 1973 el rotavirus humano fue revelado cuando se observó mediante microscopia electrónica en la biopsia intestinal de un niño australiano con diarrea aguda grave.^{10, 11} De igual manera en ese año el virus del rotavirus fue identificado como la fuente principal de diarrea en lactantes y niños pequeños, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.¹²

Las enfermedades diarreicas hasta el día de hoy siguen siendo un problema de salud mundial y aunque hay variaciones geográficas con respecto a la epidemiología, en 1976, Rohde y Northrup estimaron que 5 a 18 millones de niños morían cada año a causa de un evento por gastroenteritis, principalmente los países de América Latina en el cual se incluye a México donde se siguen reportando altos índices de morbimortalidad.¹³

En México a principios del año de 1980, las gastroenteritis estaban dentro de las cinco primeras causas de mortalidad en preescolares.¹³

Las consecuencias de este importante problema de salud pública, además de las pérdidas de vida, es el elevado costo para los sistemas locales de salud y el impacto principal que este origina en el estado de niños menores de 5 años.¹³

Se ha estimado en igual relación que en los países en desarrollo hay aproximadamente entre 2.2 a 3.5 eventos de diarrea por niño por año. No obstante que los eventos de diarrea suceden con una constancia menor en países desarrollados, la incidencia de diarrea es aun calculada entre 1.3 a 2.3 episodios por niño por año, o entre 21 a 36 millones de episodios por año entre 16.5 millones de niños menores de 5 años de edad.¹³

En los estados Unidos de Norte América, los niños menores de 5 años de edad experimentan 20 a 35 millones de episodios de diarrea por año lo cual surgen en un promedio de 220,000 hospitalizaciones en este grupo de edad con un promedio de 924,000 día/hospitalización y entre 325 a 425 eventos de decesos sobre todo en pequeños menores de un año y en cuanto a los porcentajes de morbilidad los infantes menores de 3 años de edad presentan entre 1 a 2 episodios de diarrea por año.¹³

Mientras que para México en áreas urbanizadas se ha indicado que un niño padece de 2 a 4 episodios de gastroenteritis por año con una prevalencia en las edades de 6 a 11 meses.¹³

En el año 2000 de acuerdo a las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, el 13 % de los decesos se debieron especialmente a diarrea aguda. Mientras que para el año 2001 en la ciudad de México, la mortalidad fue del 4.4% por cada 100,000 nacimientos en la población infantil.¹⁴

Debido a los grandes avances de este siglo, como el uso de sales de hidratación oral y el establecimiento del Programa de Control de Enfermedades Diarreicas por la OMS, ha sido indiscutible la disminución de la mortalidad infantil por enfermedad diarreica en México.¹⁵

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Conocer los puntos relevantes acerca de los Rotavirus y Gastroenteritis en niños, así mismo saber cuáles son los índices de morbilidad y mortalidad en los menores de 5 años

3.2. Objetivos Específicos

- Realizar una revisión bibliográfica acerca de los agentes causales de las diarreas agudas
- Identificar el rango de edad susceptible para adquirir gastroenteritis aguda grave provocada por el virus del rotavirus.
- Describir los distintos métodos de identificación utilizados para casos de determinación para rotavirus humanos.
- Conocer las manifestaciones clínicas, epidemiológicas, prevalencia, diagnóstico y vacunas existentes.

4. INTRODUCCION

La Gastroenteritis aguda grave (GAE) Es una enfermedad intestinal de origen infeccioso que primordialmente se presenta con diarrea, fiebre y vómitos, esta suele ser autolimitada.¹⁶

La fiebre y los vómitos son más importantes durante los primeros días de la enfermedad, lo que causan problemas para la rehidratación oral y muchas veces determina la internación.¹⁶

Pero pese a esto la diarrea acuosa, fiebre y vómitos, suelen perdurar entre 3 y 8 días. No obstante, se han registrado diarreas de hasta 22 días y, en niños pequeños, llega a ser aún más prolongada que en niños mayores.¹⁶

En conjunto es un síndrome de variada etiología y formas clínicas clasificado por un incremento del número de deposiciones en 24 horas.¹⁷

Debido a las características fisiológicas del niño, se debe saber que la sintomatología de la diarrea es inespecífica en la infancia, en particular en los más pequeños debido a que su existencia podría haber sido ocasionada por otra patología no digestiva.¹⁷

Desde un punto de vista fisiopatológico, la gastroenteritis se conceptúa como la pérdida de agua y electrolitos en proporciones mayores a lo normal en las heces.¹⁷

En los niños pequeños se estima un volumen normal fecal de hasta 10g/Kg/día, a partir de la edad preescolar, pero se considera dentro del rango un volumen de 200g/día como en las personas adulto.¹⁷

Pese a que la gastroenteritis aguda es el motivo más usual de este síndrome, otras entidades pueden relacionarse con la misma sintomatología, por ejemplo: enterocolitis necrotizante, septicemia, meningitis bacteriana aguda, síndrome hemolítico urémico, fibrosis quística, infección urinaria, infecciones otorrinolaringológicas, miocarditis, miocardiopatías y otras.¹⁸

Se puede observar en la figura 1 las muertes a nivel global producidas por RV. El descenso de la mortalidad por diarrea aguda infantil (DAI) en los países de Asia, África y América Latina, estaban asociadas al uso de la terapia de rehidratación oral promovida por la OMS¹⁸.

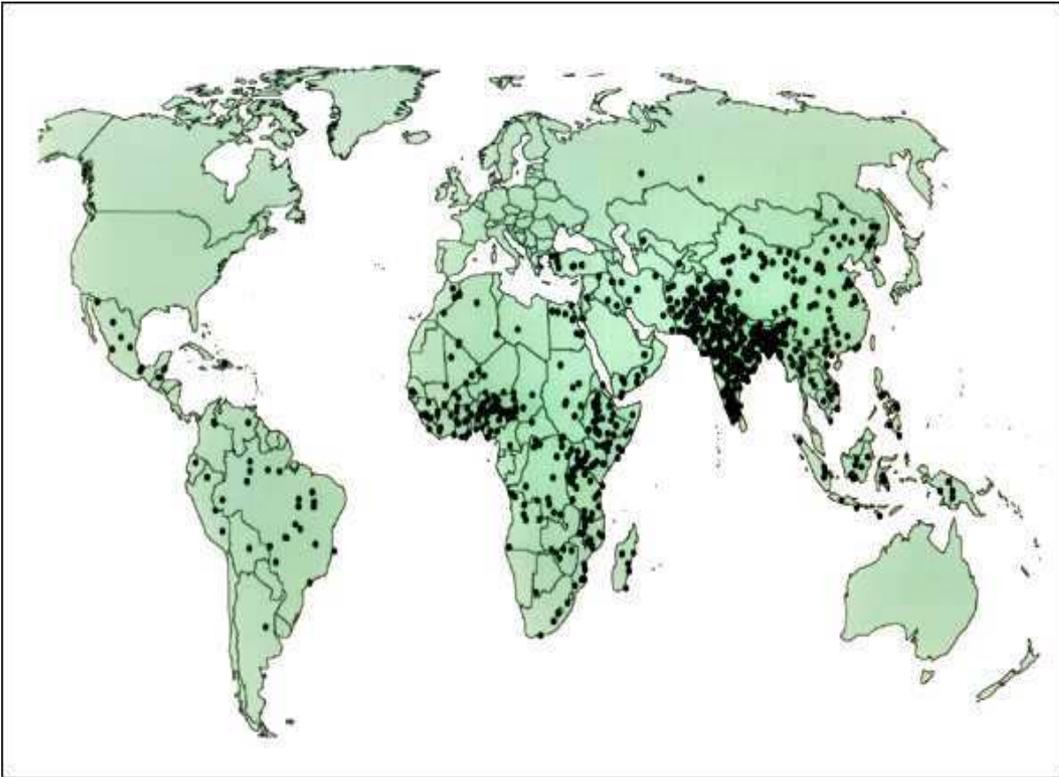


Figura 1. Mapa mundial de la estimación global de las muertes causadas por rotavirus.²⁰

Cada punto indica 1,000 muertes de infantes debidas a la gastroenteritis producida por rotavirus.

5. ROTAVIRUS

En el mundo, el rotavirus es la fuente principal de gastroenteritis aguda con diarrea grave y deshidratación en menores de 5 años.¹⁹

Son un grupo de virus de gran dispersión que infectan a diversos vertebrados, incluido el hombre, durante los primeros días de vida.¹⁹

En el año de 1985 Zoysa y Feachem difundieron su revisión histórica de la prevalencia mundial de la enfermedad por rotavirus, sus análisis señalan que el rotavirus representa el 6% de los episodios de diarrea y 20% de las muertes causadas por diarrea.²⁰

Los rotavirus originan epidemias en centros de cuidado diario y ancianatos. Además son causa común de infecciones nosocomiales en los hospitales; así mismo originan frecuentemente infecciones asintomáticas en retenes de recién nacidos. Son ligeramente más frecuentes en los varones que en las hembras, aunque no existe consenso en este sentido.²¹

El pico de incidencia de la enfermedad es más común entre los 3 y 23 meses de edad, pues en los primeros 3 meses de vida, los niños son protegidos por los anticuerpos maternos y la lactancia materna.²¹

La infección en adultos es por lo regular asintomática, aunque en ocasiones se ven los síntomas en los padres de niños infectados, en pacientes inmunocomprometidos, y en adultos de la tercera edad.²¹

La diarrea por rotavirus sucede primordialmente durante los meses de otoño e invierno en los países de climas templados; esta estacionalidad es menos marcada en los países con clima tropical.²¹

Existen factores que imposibilitan el control institucional de rotavirus: la excreción viral es empezada antes de la presencia de síntomas, descubriéndose partículas virales en deposiciones desde aproximadamente 48 horas antes del inicio del cuadro clínico.²²

Un niño infectado elimina 100 billones de partículas virales por gramo de deposición, el virus se elimina en las heces por un promedio de 4 días, pudiendo ser mayor a 30 días en pacientes inmunocomprometidos o en quienes siguen con diarrea severa y excreción viral inestable desde 4 a 57 días.²²

El rotavirus se dispersa por vía fecal oral siendo en niños relevante la contaminación de las manos de sus cuidadores, los fómites o superficies, en lactantes, contribuye además del frecuente contacto cercano, el uso y la práctica del cambio de pañales, identificándose como de alto riesgo para la transmisión del rotavirus.²²

Se ha localizado en depósitos de pañales, juguetes, griferías, áreas de cambio de pañales y además de preparación de alimentos, revelando que este agente se difunde más allá del área directamente contaminada con deposiciones.²²

Finalmente este virus puede sobrevivir días o semanas en zonas ambientales y mantenerse viable en las manos hasta por 4 horas.²²

5.1. Características virológicas

En base a la morfología de estos virus, en la figura 2 se muestra su apariencia al microscopio electrónico la cual es de una rueda de carreta antigua, dichos virus fueron descritos con el nombre de rotavirus, del latín rota = rueda.^{23, 24}

Pertenecen a la familia *Reoviridae* y sus partículas miden aproximadamente 70 nm. Es un virus ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena, en 11 segmentos, presentan tres capas: la capa externa, la capa interna y el núcleo.^{24 -31}

Estos virus están clasificados en grupos, subgrupos y serotipos de acuerdo a propiedades de las proteínas de la cápside. Los cuales codifican 6 proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3-, VP4, y VP6, VP7) y 5 proteínas no estructurales (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5).³²

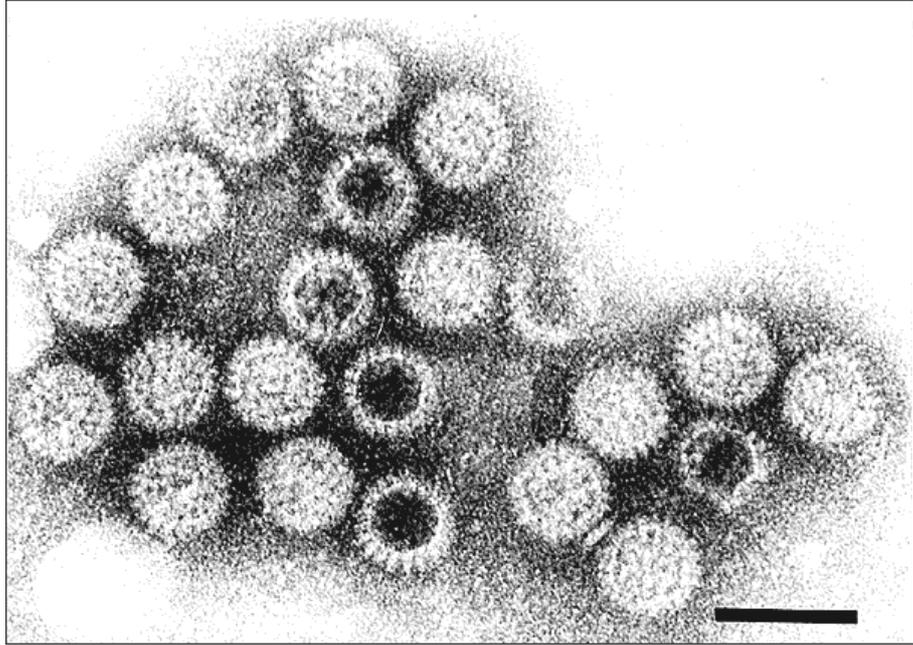


Figura 2 Partículas de Rotavirus visualizadas mediante inmunomicroscopía electrónica, de un filtrado de heces de niños con gastroenteritis aguda grave.²³

Los miembros de esta familia de virus presentan las siguientes características comunes:

- I. Las partículas virales tienen una geometría icosaédrica
- II. No se encuentran envueltas por una membrana lipídica
- III. Tienen un genoma compuesto por segmentos de ARN de doble cadena
- IV. El ARN genómico no es infeccioso pese a la ausencia de las proteínas virales
- V. La partícula viral tiene todas las enzimas necesarias para la elaboración de sus ARNs mensajeros; y
- VI. La replicación viral se realiza exclusivamente en el citoplasma de la célula.³²

Se han reconocido 7 grupos antigénicos (A, B, C, D, E, F y G). Los serogrupos A, B, y C son comunes en animales y humanos mientras que los serogrupos D, E, Y F, solo se presentan en animales.³³

El grupo A radica en dos subgrupos que tienen al menos 14 serotipos diferentes donde los serotipos 1-4 son los aislados comúnmente.

El Rotavirus del grupo A pertenece a la familia de los *reovirus* y es la causa más frecuente de diarrea infantil severa en niños de 6 a 24 meses causando las muertes de los menores en todo el mundo.³³

Este virus tiene como huésped o reservorio al hombre, primates, caballo, cerdo, perro, gato, conejo, ratón, vaca, pájaros, etc. Los virus del grupo B han causado grandes brotes de gastroenteritis en adultos y niños, pero solamente a China ha afectado.³³⁻³⁶

Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan G y los definidos por la sensibilidad a las proteasas de la VP4, se denominan P, llevan a cabo la producción de anticuerpos neutralizantes y están involucradas con la inmunidad protectora. Los serotipos G1, G2, G3, G4 y G9 del grupo A son los de mayor frecuencia.^{37, 38}

Existen 15 serotipos G y 14 serotipos P. Para los serotipos G se analiza una correcta correlación entre serotipo y genotipo. Sin embargo, para el Serotipo P no se observa esa correlación. Se encuentran 20 genotipos P, constantemente denominados por un número de 1 a 20 esto en corchetes, un ejemplo de ello sería P [4]. Los genes que codifican antígenos G y P se agregan indistintamente, lo que facilita contemplar distintas combinaciones de G y P.³⁹

Cuatro cepas destacan en todo el mundo, incluyendo Latinoamérica, por lo que en la figura 3 se muestran las distribuciones de las cepas: G1P [8],

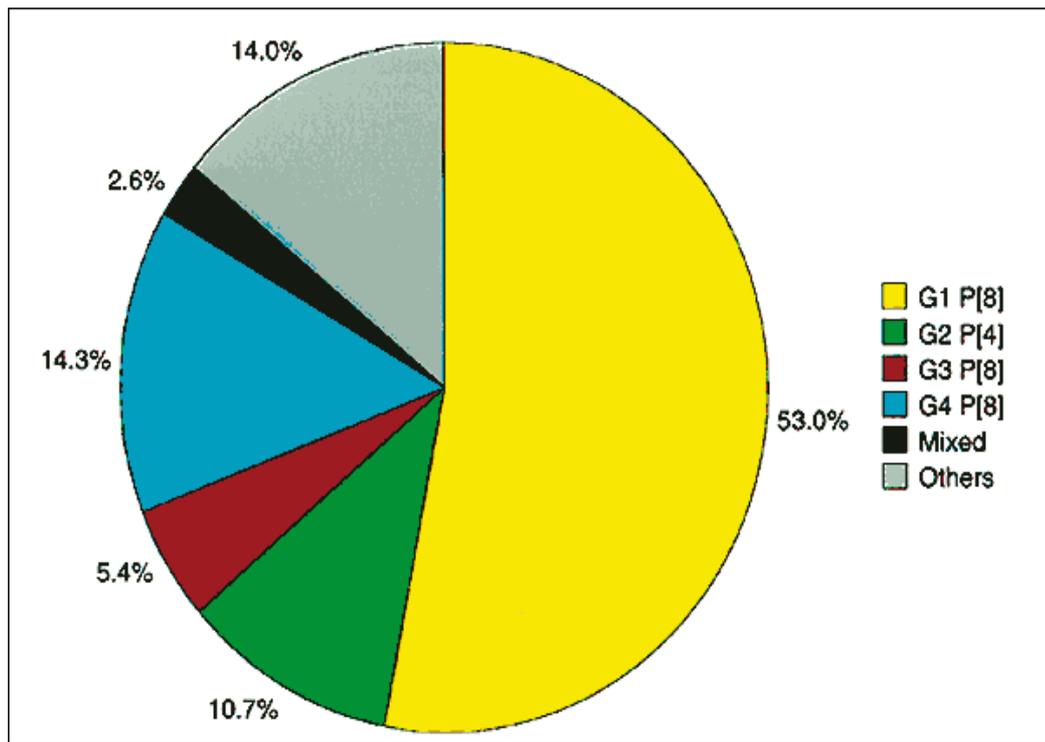


Figura 3. Distribución de cepas de rotavirus a partir de una colección global de 2.748 cepas.²³

encargada de la mayoría de las infecciones; G2P [4], G3P [8] y G4P [8]. Además de estas cuatro, se han puntualizado otras con el serotipo G5, G8y G9. E serotipo G9 podrá ser considerado el quinto serotipo de importancia mundial.³⁹

5.2 Estructura De La Partícula Viral

Estudios llevados a cabo, utilizando criomicroscopía y reconstrucción de imágenes, han posibilitado la realización de análisis detallados de las características estructurales de la partícula viral ó virión, con una resolución de aproximadamente 26 Å.⁴⁰

El virión maduro se encuentra formado por tres capas concéntricas de proteína que engloban al genoma viral. La capa externa del virión está compuesta por 780 moléculas de la glicoproteína VP7.⁴⁰

De esta capa lisa se proyectan 60 espículas de aproximadamente 12 nm de longitud constituidas por dímeros de la proteína VP4; la base de estos dímeros de VP4 interactúan con la capa intermedia del virión.⁴⁰

Esta capa intermedia, de aproximadamente 10 nm de grosor, consta de 260 unidades morfológicas constituidas por trímeros de la proteína VP6, dicha proteína es la más abundante del virus, constituyendo aproximadamente el 50% de la proteína total del virión. La capa intermedia, a su vez, rodea a la capa más interna del virión o nucleocápside, que está formada por 60 dímeros de la proteína VP2, la cual engloba al genoma viral.⁴⁰

Una copia de la proteína VP1 y una de VP3, están vinculadas con la cara interna de la capa de VP2 y ubicadas en los doce vértices del icosaedro, donde se ha manifestado que realizan su función de replicar y modificar los genes del virus.

Así mismo dentro de esta nucleocápside se encuentran los once segmentos de ARNdc que forman el genoma del virus.⁴⁰

Los estudios de criomicroscopía electrónica han evidenciado que estos segmentos de ARN parecen estar ordenados geoméricamente al interior de la partícula, y se ha propuesto que de los aproximadamente 18,500 pb que constituyen al genoma viral, cerca de 4,500 pb están constituidos con una simetría que parece depender del ensamble icosaédrico de VP2, la cual al tener contacto con los segmentos de ARN, induce en estos su organización.⁴⁰

Tomando en conjunto todas estas observaciones, se ha sugerido que las proteínas VP1, VP2 y VP3 están implicadas en la organización del genoma dentro de la nucleocápside mediante interacciones ARN-proteína.⁴⁰

La presencia de cada una de las capas proteicas del virus, así como las interacciones que hay entre VP7 y VP4, y de estas proteínas con VP6 han sido ratificadas mediante la producción de Pseudo-partículas virales, donde se puede observar en la figura 4, la co-expresión de los genes que codifican para cada una de estas proteínas (VP2, VP6, VP4 y VP7).⁴⁰

Se han demostrado que las proteínas virales tienen la habilidad intrínseca de auto-ensamblarse.⁴⁰

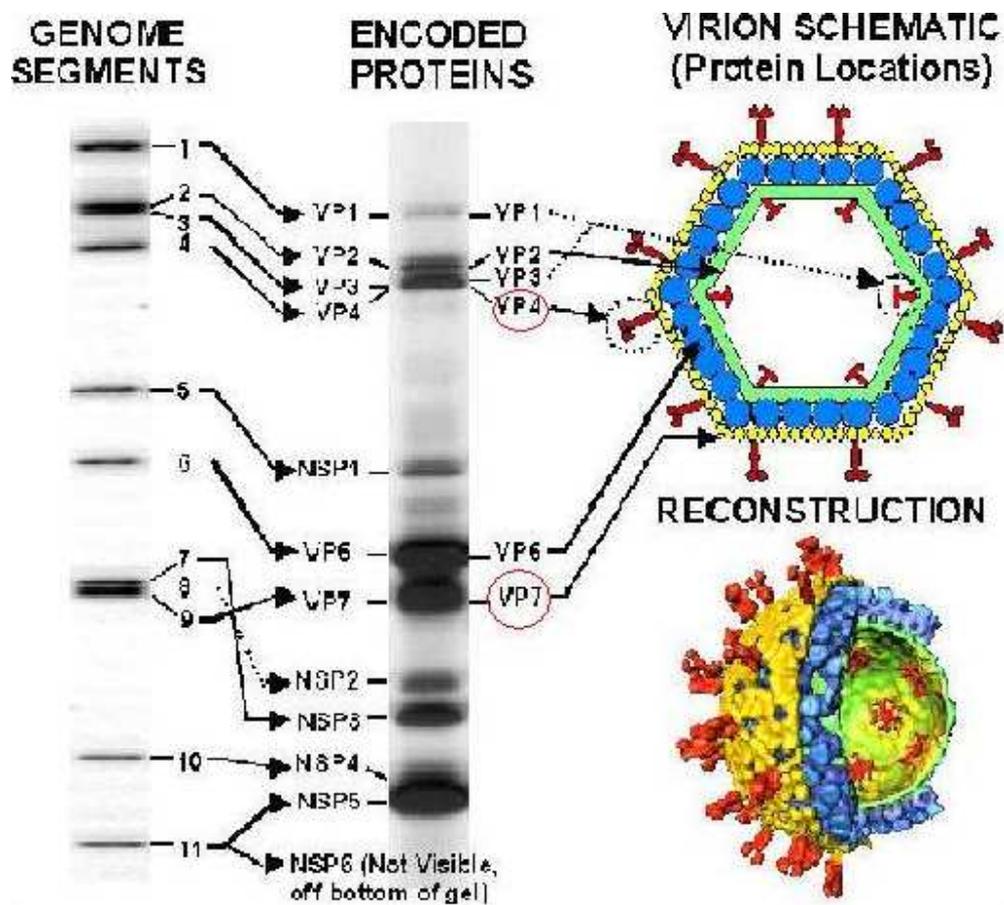


Figura 4. Asignación de las proteínas codificadas por el genoma de rotavirus.³³

La imagen muestra el fragmento genético que codifica para cada una de las proteínas y la ubicación en el virión de las proteínas estructurales de rotavirus.

Por criomicroscopía electrónica se ha observado que la partícula viral completa contiene 132 canales acuosos, que se han clasificado en tres grupos (I, II, III) dependiendo de sus características de simetría y tamaño. Estos canales, atraviesan a la partícula viral desde la capa externa hasta la nucleocápside. Aunque no es claro el papel que desempeñan estos canales durante el ciclo de replicación del virus, no obstante se ha sugerido que podrían estar involucrados en la entrada de los metabolitos necesarios para la transcripción del ARN dentro de la partícula de doble capa, como la salida de los transcritos virales.⁴⁰

Actualmente al observar por criomicroscopía electrónica partículas virales activas en el proceso de transcripción, se ha descubierto que los ARNm virales salen de la partícula a través de los canales tipo I, que se encuentran ubicados en los 12 vértices de la partícula icosaédrica, en los que de igual manera se localizan las proteínas VP1 y VP3.⁴⁰

6. GENOMA

El genoma del rotavirus está constituido por once segmentos de ARNdc, donde podemos ver en la tabla 3 que los tamaños varían de aproximadamente 660 pb del gen más pequeño, hasta aproximadamente 3300 pb para el gen más grande, entre otras muchas características.⁴¹

Esta diferencia de tamaños permite que estos segmentos al ser separados electroforéticamente presenten un patrón característico, típico y único para los rotavirus, lo que ha sido la base para desarrollar un método diagnóstico para estos virus.⁴¹

En este modelo la capa externa está formada por 780 copias de la glicoproteína VP7 (38KDa) y de 120 copias de la proteína de la espícula VP4 (88KDa). Las 780 copias de VP7 se organizan como 260 trímeros formando una red icosaédrica con simetría T=13.⁴²

Una característica exclusiva de rotavirus respecto a los demás miembros de la familia es la presencia de 132 canales acuosos que comunican las dos capas externas; en estos canales se insertan 60 espículas bilobuladas que corresponden a dímeros de VP4. Estas espículas están unidas a la capa inferior por un gran dominio globular. Esta capa exterior es la responsable de la unión al receptor celular, adherencia y entrada a la célula.⁴²

Tabla 3. Propiedades y funciones de las proteínas codificadas por los segmentos de ARN bicatenario del genoma del rotavirus SA11⁴²

Producto génico	Tamaño en aa de la proteína (Da)	Localización en la partícula vírica	Funciones
VP1	1.088 (125.005)	Cápside interna	ARN polimerasa ARN dependiente. Parte del complejo mínimo de replicación Parte del complejo de transcripción junto con VP3
VP2	881 (102.431)	Cápside interna	Proteína estructural de la cápside interna Parte del complejo mínimo de replicación
VP3	835 (98.120)	Cápside interna	Parte del complejo de transcripción junto con VP1
VP4	776 (86.782)	Cápside externa (espícula)	Forma la espícula de la cápside externa La infectividad viral se potencia con el corte proteolítico con tripsina de VP4, dando lugar a VP5* y VP8*
VP5*	529 247-776 (60.000)		Unión receptor, adherencia y entrada a la célula Hemaglutinina Determina el serotipo P
VP8*	247 1-247 (28.000)		Protección
NSP1	495 (58.654)	No estructural	Unión específica al extremo 5' de ARNm Interacciona con el factor 3 de regulación del interferón
VP6 (T13)	397 (48.160)	Cápside intermedia	Proteína mayoritaria del virión. Forma la cápside intermedia Determina el antígeno de subgrupo Posible implicación en protección (mecanismo desconocido)
NSP3	315 (34.600)	No estructural	Unión específica con el extremo 3' del ARNm Une a el FG4G1 y circulariza al ARNM en el complejo de iniciación Regulación de la traducción viral y parada de la traducción celular
NSP2	317 (36.700)	No estructural	Implicada en la formación del viroplasma junto a NSP5
VP7	326 (37.368)	Cápside externa (glicoproteína)	Glicoproteína estructural de la cápside externa Determina el serotipo G Protección
NSP4	175 820.290)	No estructural	Enterotoxina Receptor para la gemación de las partículas de doble capa a través del retículo endoplasmático Protección Movilización del calcio de la célula hospedadora
NSP5	198 (21.725)	No estructural	Actividad quinasa potenciada por NSP2
NSP6	92 (11.012)	No estructural	Interacciona con NSP5

La capa intermedia está formada por la proteína VP6. Esta proteína se organiza en 260 trímeros ensamblados en una red icosaédrica con simetría T=13. Aunque VP6 carezca de funciones enzimáticas resulta esencial para la transcripción del genoma.⁴²

La proteína VP2 compone la capa más interna de la cápside y forma el núcleo junto con las proteínas VP1 y VP3, siendo VP2 la proteína mayoritaria. VP2 interactúa por el exterior con la capa de VP6 y por el interior con el genoma y el complejo enzimático formado por las proteínas VP1/VP3. Esta disposición sugiere que esta proteína posee los determinantes necesarios para dirigir el ensamblaje correcto de las otras proteínas estructurales.⁴²

La capa constituida por VP2 consiste en 120 moléculas organizadas en 60 dímeros formando una red icosaédrica con simetría T=1, en donde se ha demostrado que la proteína VP2 interacciona con el ARN genómico a través de la unión de residuos específicos en su extremo amino-terminal. El resto de las proteínas estructurales forma junto con VP2 el núcleo de la cápside.⁴²

La proteína VP1 es la ARN polimerasa ARN dependiente. La proteína VP3 es una guanil y metil transferasa con las funciones enzimáticas necesarias para la producción de la estructura del ARNm.⁴²

6.1 VP4

La proteína VP4 es el producto proteico del segmento genómico 4, no glicosilado, que se encuentra en la capa externa de la cápside, dicha proteína contiene 776 aa. Constituye un 1.5% de la proteína viral. En muchas cepas es una hemaglutinina responsable de la adhesión a la célula.⁴³

El corte proteolítico de la proteína VP4 en las proteínas VP5 y VP8 confiere un aumento en la infectividad viral. Se ha observado un incremento de penetración del virus dentro de la célula debido a éste procesamiento. Además, esta proteína se ha definido como determinante de virulencia en ratones y cerdos.⁴³

Induce anticuerpos neutralizantes y anticuerpos dirigidos contra VP4 los cuales neutralizan la infectividad del virus *in vitro* y pasivamente protege a ratones de la infección vírica heterológica *in vivo*. Estudios anteriores han demostrado que es capaz de inducir protección inmunitaria en animales, y es inmunogénica en niños y en animales.⁴³

Esta proteína tiene varios dominios funcionales como se puede ver a en la figura 5. Los cuales se discuten a continuación:

- La infectividad de los rotavirus se incrementa, y muy probablemente depende, del tratamiento del virus con tripsina.

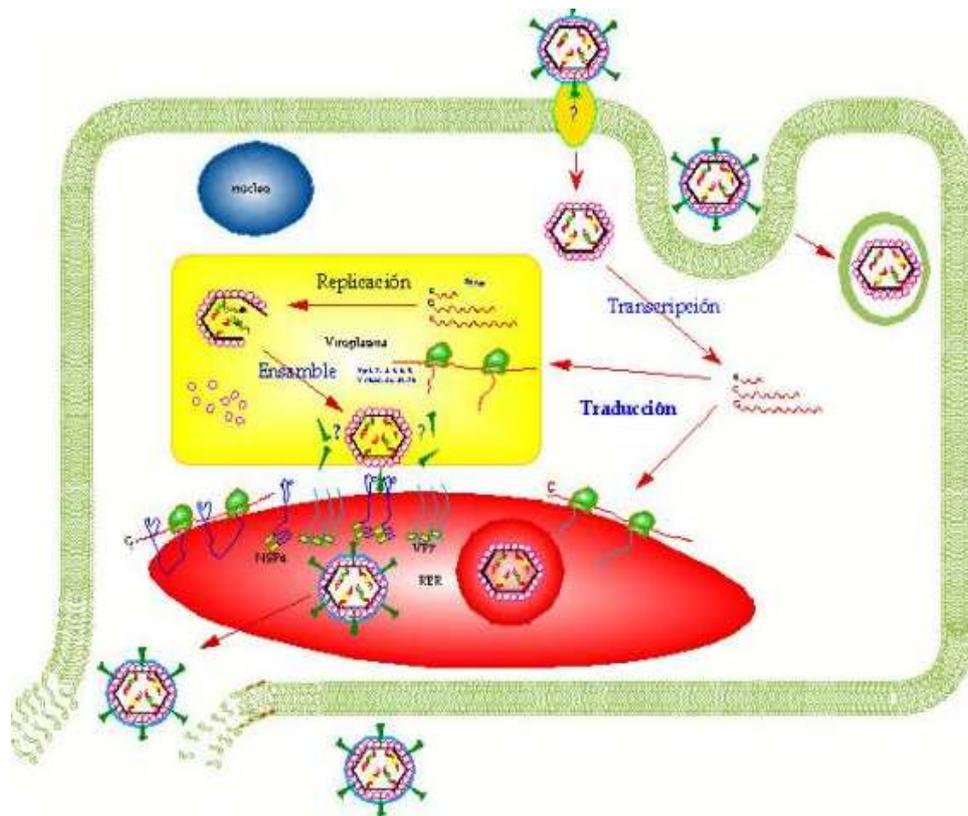


Figura 5. Función de la proteína VP4.³⁶

- Este tratamiento proteolítico resulta en el rompimiento específico de VP4 en dos polipéptidos de menor peso molecular, llamados VP8 y VP5. El corte de VP4 no afecta la unión a la célula, y ha sido asociado con la entrada del virus al citoplasma celular, por penetración directa. El mecanismo por el cual el corte con tripsina activa la infectividad viral se desconoce aún, sin embargo, se ha propuesto que la penetración del virus puede ser iniciada por los extremos recién generados por el corte con tripsina o por un posible cambio conformacional de VP4 a consecuencia del corte con esta proteasa.⁴³
- Algunas cepas de rotavirus de origen animal tienen la capacidad de aglutinar eritrocitos, y esta aglutinación es mediada por la interacción de VP4 con el AS presente en la superficie de los eritrocitos. El dominio responsable de esta interacción se encuentra en el fragmento VP8 de VP4, y más específicamente, las tirosinas en posiciones 155 y 188, y la serina en posición 190, juegan un papel esencial en esta interacción.⁴³
- VP4 contiene dos puentes disulfuro intramoleculares, uno entre las cisteínas 203 y 216 en VP8, y otro entre las cisteínas 318 y 380 en VP5. El puente disulfuro en VP5 se encuentra conservado en todas las cepas de rotavirus, mientras el puente disulfuro en VP8 no se encuentra en la mayoría de las cepas de origen humano. La relevancia biológica de estos puentes no se ha demostrado aún.⁴³
- Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que las primeras interacciones de los rotavirus con su célula huésped son a través de VP4 y más

precisamente a través de regiones peptídicas que se encuentran expuestas en las puntas de las espículas del virus.⁴³

6.2. VP7

Es la segunda proteína más abundante en el virión. Está codificada por el segmento 9 de rotavirus en la mayoría de las cepas estudiadas, aunque la movilidad electroforética de este segmento puede variar en determinadas cepas, migrando en posición 7 en la cepa RRV o el octavo lugar en la cepa UK.⁴⁴

Esta proteína glicosilada forma parte de la cápside externa, es altamente inmunogénica y es muy buena inductora de anticuerpos neutralizantes, La secuencia de glicosilación puede variar de unas cepas a otras.⁴⁴

Hasta ahora se han encontrado 14 serotipos diferentes basados en las características antigénicas de esta proteína. VP7, de 326 aminoácidos, se modifica post-traduccionalmente por la adición de azúcares. Es una N-glicoproteína que contiene únicamente oligosacáridos del tipo de alta manosa, lo que indica que VP7 no viaja del RE al aparato de Golgi, donde normalmente los oligosacáridos del tipo de alta manosa son modificados para convertirlos en oligosacáridos complejos.⁴⁴

Por estudios bioquímicos sabemos que VP7 es glicosilada co-traduccionalmente a medida que se inserta en el lumen del RE y la señal para esta inserción se encuentra contenida en el péptido, señal presente en el extremo amino de VP7. La secuencia nucleotídica del gen para VP7 predice un marco abierto de lectura de 326 aminoácidos que inicia con una secuencia consenso de Kozak débil, sin embargo, 30 nucleótidos después se encuentra un segundo codón de inicio, en fase, con una secuencia de inicio fuerte. Ambos codones de

inicio preceden regiones hidrofóbicas (llamadas H1 y H2), que tienen el potencial de funcionar como péptidos señal para dirigir la síntesis de VP7 al RE.⁴⁴

Independientemente del sitio de inicio de la traducción, se sabe que el péptido señal es cortado por la enzima señalasa, entre la alanina 50 y la glutamina 51. La proteína VP7 es retenida en la membrana del RE, sin embargo no contiene la secuencia típica de retención en RE (KDEL), lo que ha sido motivo de estudio para determinar la señal que le permite a esta proteína mantenerse como proteína residente en el RE y aparentemente los aminoácidos ITG, en las posiciones 9-11 de VP7 son los responsables.⁴⁴

La proteína VP7 del rotavirus SA11 tiene un sólo sitio de glicosilación localizado entre los aminoácidos 69-71. Además de la glicosilación, la maduración de VP7 depende de la formación de puentes disulfuro intramoleculares y de la presencia de iones calcio, de hecho, se ha propuesto que esta proteína tiene un dominio de unión a calcio, conservado entre las diferentes cepas de rotavirus, que se localiza alrededor de la prolina279.⁴⁴

6.3. Ciclo replicativo Durante el proceso de entrada, la partícula viral pierde las proteínas de la capa externa y se activa la transcripción de la RNA polimerasa viral VP, a continuación se muestra la figura 6. Los rotavirus inician su ciclo de infección uniéndose a un receptor localizado en la superficie de la célula. Después de la unión al receptor, los rotavirus penetran al interior de la célula y pierden la capa externa, con lo cual se activa la transcripción.⁴⁵

Los ARNs recién sintetizados cumplen dos funciones: como ARNs mensajeros que dirigen la síntesis de las seis proteínas estructurales (VP1-VP7) y las seis proteínas no estructurales (NSP1-NSP6) del virus, y por la otra, sirven

como templados para la síntesis de la cadena negativa (que es complementaria al ARNm) y da lugar al ARN de doble.⁴⁵

Una vez que se acumula una masa crítica de proteínas virales, de 3 a 4 horas después de la infección, se puede observar en la figura 7 que se forman en el citoplasma celular estructuras electrodensas llamadas viroplasmos, en donde se ha propuesto que se lleva a cabo la replicación del genoma viral.⁴⁵

En estas estructuras también se ensamblan las partículas de doble capa que posteriormente geman al interior del RE y adquieren durante este proceso la tercera capa proteica, dando lugar a la partícula madura, los cuales son liberados de la célula por lisis.⁴⁶

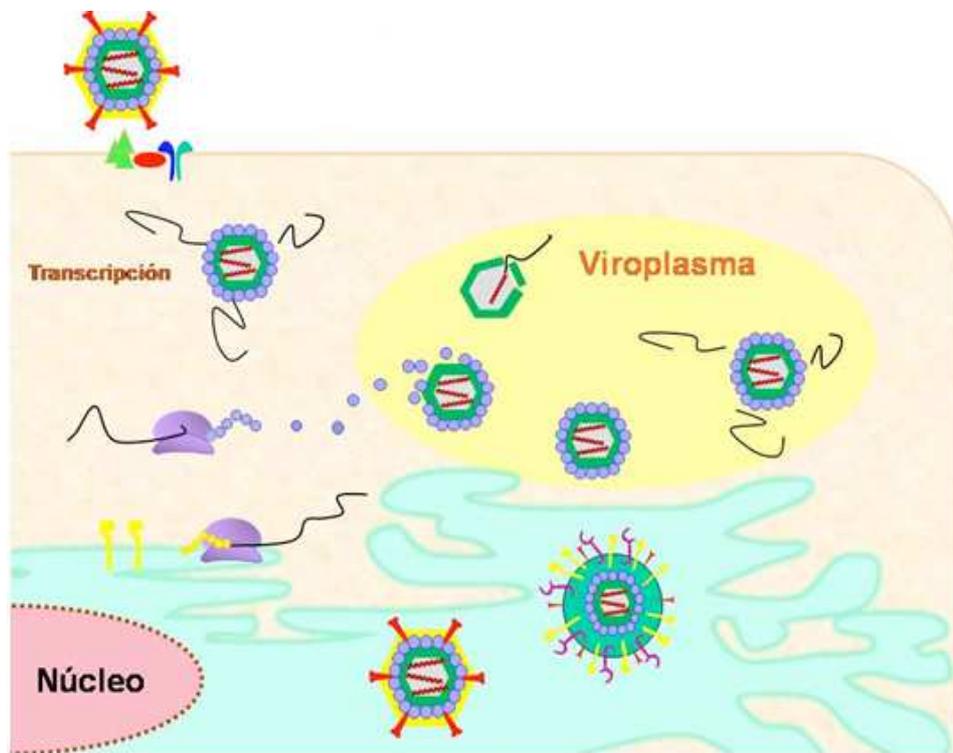


Figura 6. Ciclo replicativo de rotavirus.⁴⁵

El virus interactúa con sus receptores en la superficie de la célula y penetra por un mecanismo aún desconocido. En el interior de la célula se activa la transcriptasa viral y los mRNAs dirigen la síntesis de proteínas virales.

Las proteínas se acumulan en estructuras llamadas viroplasma donde se replica el RNA viral y se ensamblan las DLPs para proseguir la morfogénesis en el retículo endoplásmico.⁴⁵

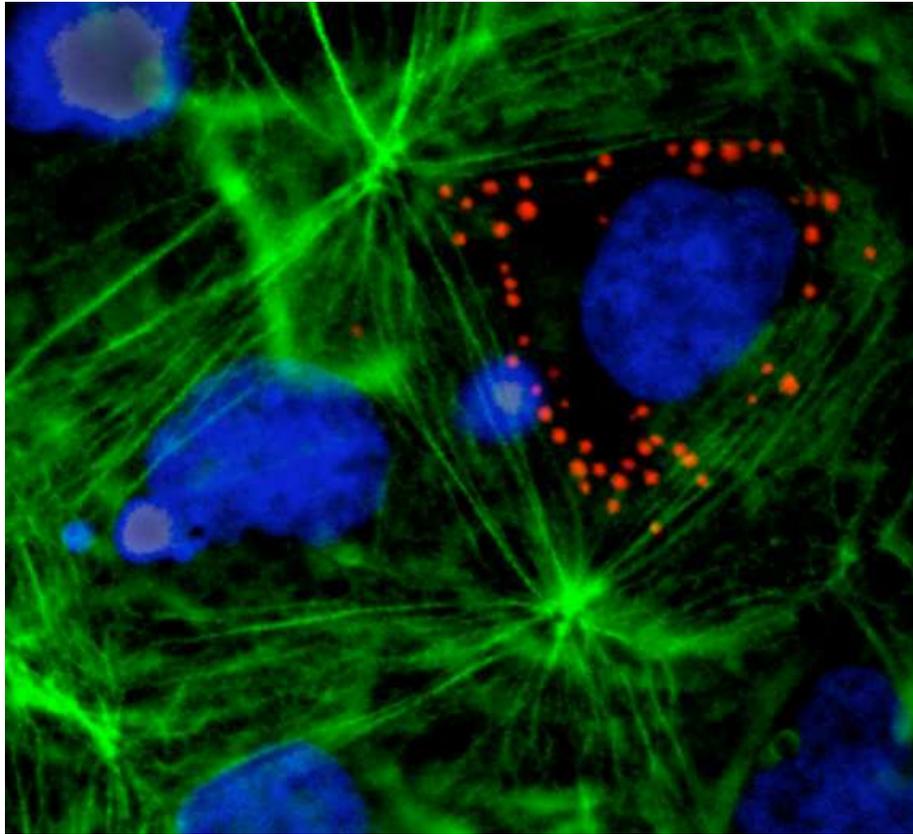


Figura 7. Célula infectada con rotavirus.⁴⁵

En verde se tiñeron las fibras de actina, en azul los núcleos y en rojo los viroplasmias utilizando un anticuerpo contra la proteína NSP2.⁴⁵

Las proteínas NSP2 y NSP5 son esenciales para la formación de los viroplasmatas, ya que en ausencia de cualquiera de ellas no se forman estas estructuras y el ciclo replicativo del virus se interrumpe.⁴⁶

7. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones por rotavirus, si no todas, son el resultado del contacto con personas infectadas.⁴⁷

Las infecciones originadas por este agente en animales se presentan en muchas especies, pero la transmisión de animales a personas sólo ha sido documentada excepcionalmente.⁴⁷

Los rotavirus que se excretan están presentes en un título elevado de 10^{12} partículas/gramo en las heces de los pacientes enfermos y la muestra puede permanecer positiva durante varios días después del inicio de los síntomas.⁴⁷

La principal vía de transmisión es la fecal-oral. No obstante, dado que los rotavirus afectan con igual frecuencia a los niños de países desarrollados y en vías de desarrollo.⁴⁷

Se cree que su modo habitual de transmisión no está relacionado con la contaminación de los alimentos ni del agua. De igual manera se ha sugerido la transmisión por vía respiratoria del virus, pero no se cuenta con evidencia concreta que avale dicha hipótesis.⁴⁷

La diseminación intrafamiliar y dentro de hospitales, guarderías y otras instituciones es muy frecuente.⁴⁷

Las infecciones humanas se presentan en todo el mundo y este agente es el único más frecuente de diarrea en lactantes menores de 2 años que requieren atención médica.⁴⁸

La mortalidad por deshidratación, aunque inusual en éstos, es una causa importante en los países en vías de desarrollo. La enfermedad es prevalente durante los meses más fríos del año en los climas templados.⁴⁸

La variación estacional en los climas tropicales es menos pronunciada. Aun cuando los casos aparentemente clínicos de gastroenteritis se producen con más frecuencia cuando el lactante tiene entre 6 y 24 meses de vida.⁴⁸

Al observar la figura 8, en los años 1986 y 2000 el rotavirus originó anualmente en todo el mundo, 111 millones de episodios de diarrea infantil que solo necesitaban de cuidados en el hogar, 25 millones de consultas, dos millones de hospitalizaciones y un promedio de 440 mil muertes.⁴⁸

Lo que significa que a los 5 años de edad, la mayor parte de los niños habían experimentado un episodio de diarrea por rotavirus; uno de cada cinco niños necesitó una consulta médica, uno de cada 65 de ellos requirió hospitalizarse y uno de cada 293 murió. Unos estudios más recientes del autor Parashar *et al*, calculo que para el periodo de 2000 a 2004 hubo un incremento de las muertes de niños por rotavirus.⁴⁸

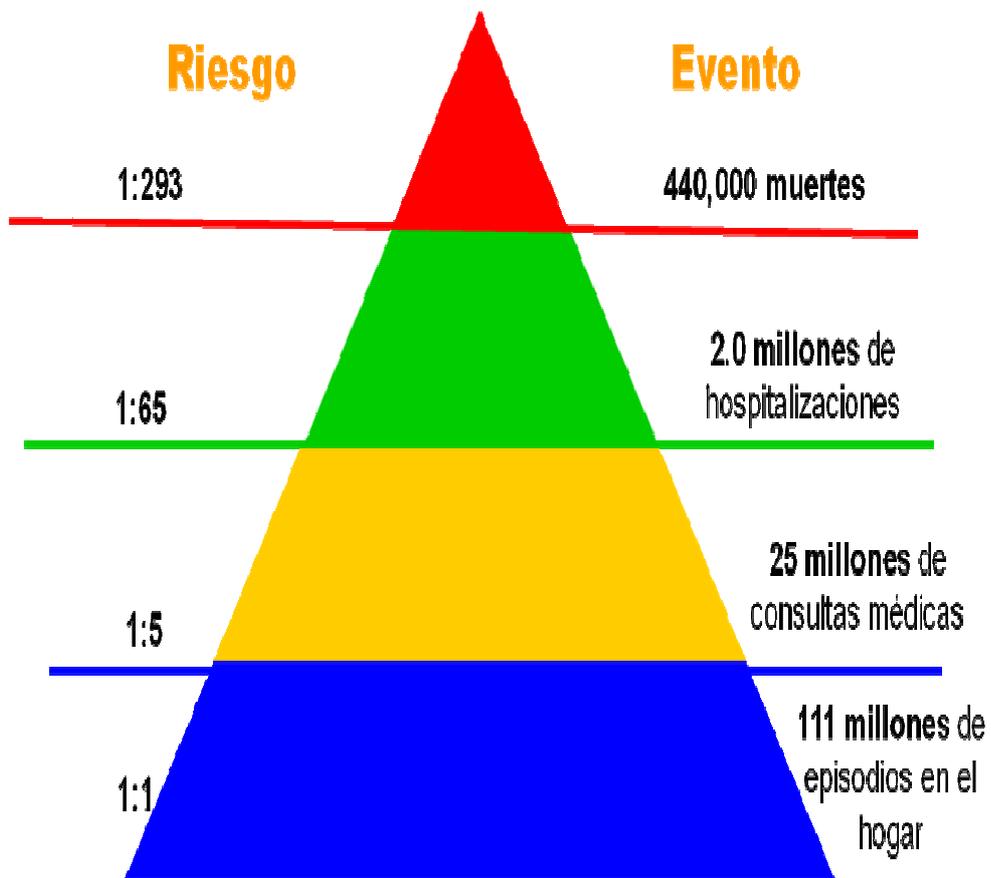


Figura 8 Carga global de la enfermedad por rotavirus, 1986-2000⁴⁹

8. PATOGENIA

El espectro clínico de la enfermedad por rotavirus es extenso, ya que comprende desde una diarrea leve transitoria hasta una gastroenteritis grave la cual termina en deshidratación, desequilibrio electrolítico, un estado de choque e incluso la muerte.⁴⁹

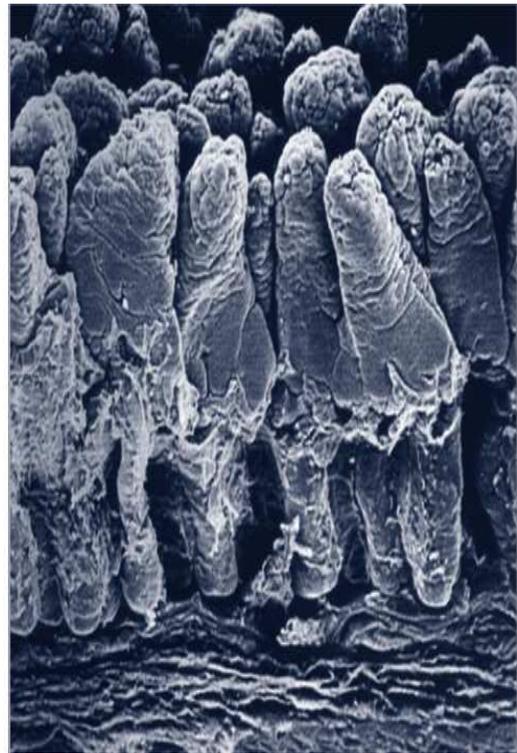
Los rotavirus son capaces de adherirse al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal. Uno de los principales lugares de replicación del rotavirus son los enterocitos maduros sobre las vellosidades del intestino delgado alto, de igual manera se extienden hasta el íleon. Las lesiones en la mucosa se forman como resultado de la destrucción selectiva de las puntas de las vellosidades del intestino.⁴⁹

La figura 9 es una micrografía electrónica de las vellosidades intestinales de un modelo animal sin (normal) y con (anormal) infección por rotavirus, en el cual se puede ver la destrucción de las vellosidades responsables de la función de absorción.⁴⁹

Por esta causa, el mecanismo principal de inducción de la diarrea ocasionada por la infección por rotavirus es la disminución de la absorción de sal, glucosa y agua. Como resultado el daño intestinal, y el reemplazo de las células epiteliales de absorción por células secretoras de las criptas vellosas. El tiempo de los síntomas será proporcional a la severidad de las lesiones.⁴⁹



NORMAL



ANORMAL

Figura 9.Vellosidades intestinales normales y alteradas por acción del rotavirus.⁴⁹

Por ultimo existen datos de otro mecanismo de inducción de la diarrea por la actuación de la glicoproteína no estructural del rotavirus (NSP4) como una enterotoxina viral. Estas glicoproteína llevan a elevaciones de niveles de calcio e induce una diarrea secretora, de forma similar a las infecciones intestinales bacterianas, como shigelosis y cólera.⁴⁹

9. SINTOMATOLOGÍA

Usualmente, la gastroenteritis produce vómitos y diarrea. Para determinar la causa, el médico investiga si el niño ha estado expuesto a una fuente de infección (alimentos, bebidas o animales), la duración y el tipo de síntomas, la frecuencia del vómito o de la diarrea, y la edad del niño.⁵⁰

Los signos y síntomas de la infección por rotavirus pueden incluir:

- Fiebre
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Diarrea acuosa⁵⁰

La diarrea puede variar de leve, moderada a grave y puede durar hasta nueve días. La diarrea severa puede causar deshidratación.⁵⁰

Al perder agua y sales (electrolitos), los bebés menores de 6 meses de edad pueden deshidratarse sólo 24 horas después de la manifestación de la gastroenteritis. Sin embargo, cualquier niño puede deshidratarse en 24 horas si el vómito y la diarrea son graves y/o si la reposición de líquidos es inadecuada.⁵¹

Un bebé deshidratado puede tener poco apetito, la boca seca, fiebre y orinar poco, además de estar sediento y perder peso. Si la deshidratación es más importante, los ojos pueden parecer hundidos y secos y la zona blanda entre los huesos de la parte superior de la cabeza (fontanela) puede parecer hundida.⁵¹

La somnolencia también llega a ser una manifestación. En los bebés de mayor edad y los niños pequeños con sobrepeso, los síntomas pueden aparecer sólo cuando la deshidratación ha alcanzado un nivel muy importante. Estos niños pueden estar muy débiles, tener la piel caliente, seca, los ojos hundidos y secos.⁵¹

10. DIAGNÓSTICO

La gastroenteritis aguda es un proceso autolimitado en el que, en la mayoría de los casos, sólo es necesaria una valoración del paciente mediante una adecuada historia clínica y una cuidadosa exploración física completa será posible establecer las bases del diagnóstico y la orientación necesaria para solicitar los exámenes que permitan confirmarlo y determinar de ese modo una terapéutica adecuada.⁵²

10.1 Toma De Muestra

Es necesario adquirir una muestra de heces de todos los casos sospechosos al primer contacto con el paciente. En la figura 10 se muestra claramente el proceso para la toma de muestra, cabe recordar que esta debe ser tomada en un periodo de 48 horas posteriores al ingreso hospitalario. Por lo que aquí se mencionan los pasos a seguir:⁵³

1. Recolectar de 5 a 10ml de heces fecales e introducir las en el frasco con la ayuda de una espátula o abatelenguas desechable. Se puede estimular el esfínter anal de los menores de un año con un hisopo estéril y esperar a que se lleve a cabo la deposición en un pañal desechable puesto a revés para que no se absorba la muestra.⁵³
2. Una vez ya con la muestra de heces, proceder a depositarla en un frasco limpio de tapa rosca propiamente identificado con el nombre del caso, fecha de la toma de muestra y nombre del hospital o laboratorio. Introducir el frasco en una bolsita plástica individual, para prevenir un derrame accidental de la muestra.⁵³

3. Enviar de forma inmediata la muestra al laboratorio o en su caso a laboratorio de referencia, adjuntando el formulario propio según las normas del hospital.⁵³

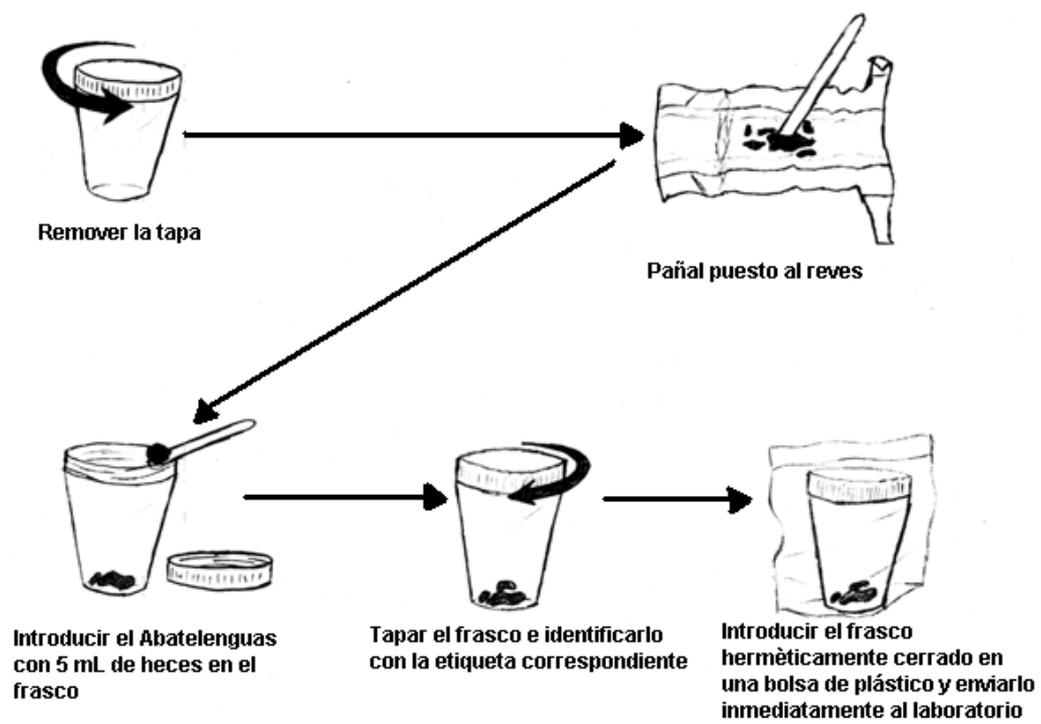


Figura 10. Toma de muestras de heces de casos sospechosos de diarrea por rotavirus⁵³

10.2 Almacenamiento y Transporte De Muestras:

La muestra tiene que ser almacenada, por un tiempo máximo de siete días, en un refrigerador que este a una temperatura de +2°C y +8°C, Antes de efectuar el test de ELISA.⁵³

- Para conservación a largo plazo, las muestras fecales se deben conservar a -20°C. Es de suma importancia prestar atención para evitar ciclos de congelación y descongelación cuando sea posible.⁵³
- La muestra debe ser conservada en un lugar frio y debe ser enviada al laboratorio de referencia de ser necesario.⁵³
- En caso de almacenamiento por un tiempo mayor a cuatro meses, se recomienda una temperatura de -70°C.⁵³
- Durante el transporte se deben mantener las medidas de bioseguridad apropiadas evitando el derrame del espécimen.⁵³

Es importante el uso de guantes de látex durante el procedimiento y recordar que previo y posterior a cumplir con el procedimiento se deberán lavar las manos.⁵³

11. MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DEL ROTAVIRUS

Actualmente existen diversos métodos en el mercado que pueden utilizarse para el diagnóstico de rotavirus, las cuales pueden realizarse directamente a partir de la materia fecal, fundamentalmente buscando antígenos específicos del grupo A (VP6).⁵⁴

De tal forma que la técnica de elección dependerá del equipo y reactivos con que se disponga cada laboratorio de análisis clínicos.⁵⁴

Varios métodos para la identificación del rotavirus o antígeno del mismo en heces han sido desarrollados en la actualidad. Los métodos más usados son: microscopía electrónica, inmunoensayos enzimáticos como ELISA (Inmunoensayo ligado a la absorción de enzimas), y aglutinación en látex, en ciertas ocasiones se llega a utilizar la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) .⁵⁵⁻⁵⁷

11.1 Microscopía Electrónica

El descubrimiento de rotavirus mediante inmunoelectromicroscopía permitió caracterizar la morfología del virus y, consecuentemente utilizar la microscopía electrónica.⁵⁸

Mediante el microscopio electrónico es posible observar la morfología de los viriones presentes en muestras clínicas. La limitación del método además del costo del microscopio.⁵⁹

Es necesaria una alta concentración de viriones (aproximadamente 10⁹ partículas virales/mL. dependiendo del virus) presentes en la muestra, por ello es poco sensible.⁵⁹

Esto hace que sea una técnica poco utilizada, más aún con el desarrollo de técnicas alternativas de utilidad similar.⁵⁹

El microscopio electrónico nos permite obtener resultados positivos rápidos de muestras de materias fecales de pacientes con diarrea, ya que tanto los rotavirus como los adenovirus, coronavirus y calcivirus pueden ser visualizados e identificados como causantes de enfermedad.⁵⁹

También existen otras muestras en las que puede ser de gran utilidad la microscopia electrónica ellas son: líquido vesicular, biopsia de tejidos, verrugas, orina o suero es posible obtener resultados positivos, mediante coloración negativa.⁵⁹

Si la concentración de virus en la muestra clínica es baja, y por tanto no visible directamente por microscopio electrónico, se pueden utilizar técnicas que aumenten la visualización, como lo es la inmunoelectromicroscopia, que consiste en el agregado de anticuerpos específicos antivirales y la formación de agregados de partículas que son más fácilmente visibles que las partículas solas.⁵⁹

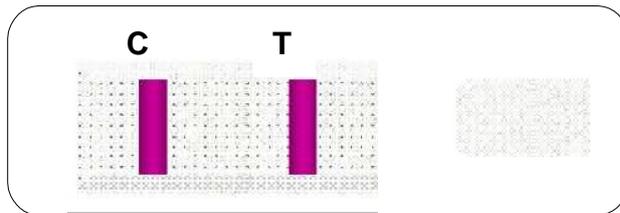
11.2 Inmunocromatografía

Son inmunoensayos en fase sólida donde se fijan los anticuerpos específicos para el virus en la superficie de una matriz, tubo o microplaca.⁶⁰

Se emplea como sistema de amplificación del conjugado, el oro coloidal para aumentar la sensibilidad del método. Posteriormente se pone en presencia del suero o muestra que contiene el antígeno que se quiere demostrar; una vez que ocurre la reacción antígeno-anticuerpo la cual es observada por la acumulación de oro coloidal del conjugado en el papel de nitrocelulosa), se hace

un lavado y se agrega un anticuerpo marcado de captura, que depende de la marcación del anticuerpo observar figura 11.⁶⁰

Los más conocidos son: ELISA (Inmunoensayo ligado a la absorción de enzimas), y la aglutinación en látex dependiendo del trazador que se utilice para evidenciar la reacción.⁶⁰



Fundamento de inmunocromatografía para detección de antígenos

Anticuerpos de detección
Marcados con oro coloidal

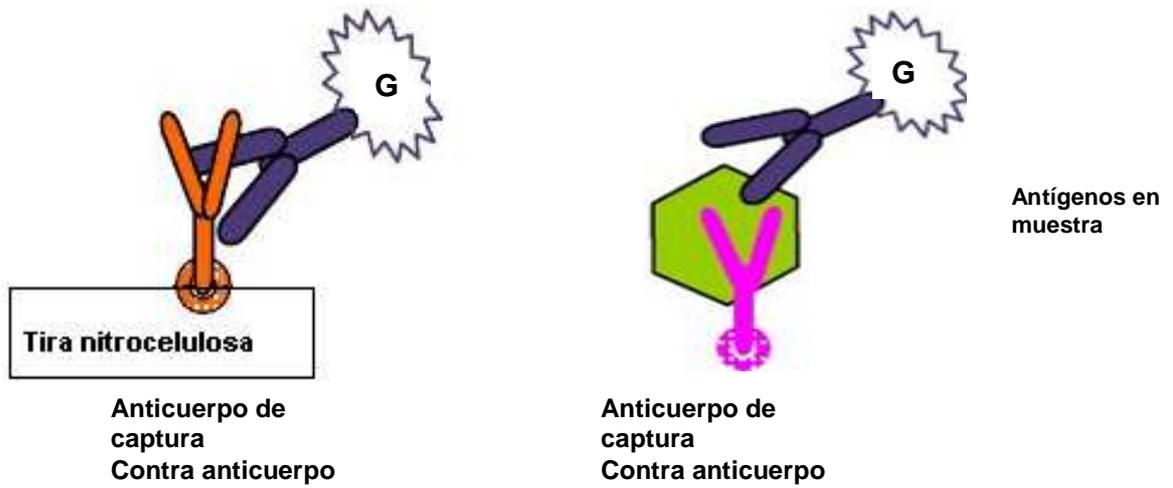


Figura 11. Técnica de inmunocromatografía.⁶⁰

11.3 Elisa (Inmunoensayo ligado a la absorción de enzimas) El método de Elisa es capaz de detectar 10^6 partículas virales por gramo de heces, lo cual lo hace más sensible que el microscopio electrónico.⁶⁰

El uso de anticuerpos monoclonales incrementa aún más la sensibilidad y especificidad de esta prueba.⁶⁰

Existen una gran cantidad de métodos de ELISA comerciales los cuales varían en cuanto a sensibilidad y especificidad dependiendo de la casa comercial y si la prueba está hecha con anticuerpos monoclonales, policlonales o ambos.⁶⁰

Los ELISA comerciales detectan únicamente rotavirus del grupo A (utilizan anticuerpos anti-VP6). Los cuales tienen como finalidad el diagnóstico de la infección por rotavirus mediante el uso de anticuerpos monoclonales que detectan la existencia del antígeno vírico VP6 (cápside interna del virión) en muestras de heces fecales.⁶⁰

Los cuales generan complejos inmunes que pueden ser visibles incluso mediante microscopía electrónica. Con esta técnica se es posible procesar una gran cantidad de muestras clínicas de forma rápida y sencilla.⁶⁰

No obstante puede haber resultados falsos positivos, por lo que se recomienda que aquellas muestras positivas obtenidas fuera del periodo epidémico se repitan nuevamente, la figura 12 muestra la placa donde se realiza el estudio para la detección de RV. Las ventajas de esta prueba permiten obtener resultados de una forma rápida y fácil, tiene poca complejidad técnica, es de fácil manipulación, emplea pocos reactivos y proporciona una información diagnóstica rápida, debido a que los resultados se obtienen en un periodo de 30 minutos, lo cual resulta muy conveniente para el tratamiento de esta enfermedad.^{60,61}

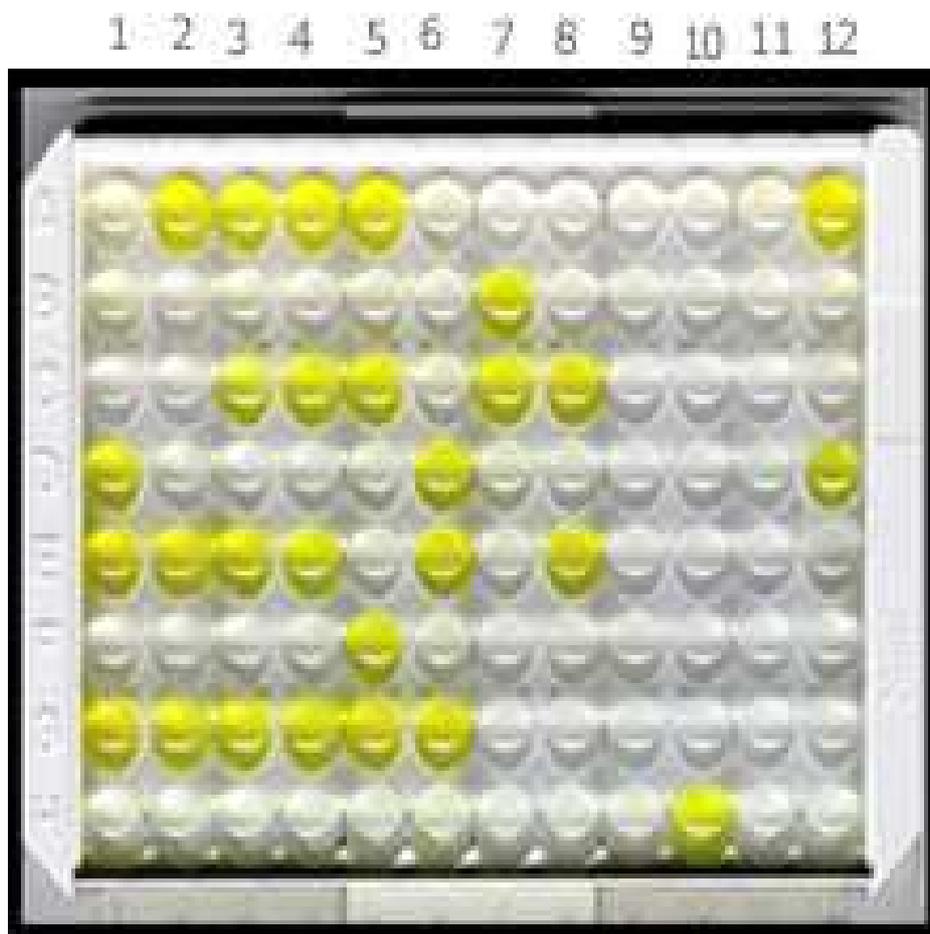


Figura 12. ELISA. Detección de antígeno viral en heces para Rotavirus.⁶²

Pozos color amarillo positivos a rotavirus. Pozos incoloros negativos a rotavirus.

11.4 Aglutinación de Látex. Esta técnica se usa comúnmente para la demostración de antígenos de rotavirus en materias fecales.⁶³

Las partículas de látex son esferas de poliestireno que se unen fácilmente al fragmento cristalizable (Fc) de moléculas de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM), esta última es mucho más eficiente en aglutinar partículas naturales.⁶³

Los fragmentos de unión del anticuerpo (FAB) quedan expuestos y son capaces de unirse al antígeno que se encuentra en la muestra.⁶³

Cuando los antígenos tienen varios epítopes (o estructuras antigénicas repetitivas), los anticuerpos multivalentes acoplados a múltiples partículas de látex se unen al antígeno y se produce un entramado de las partículas de látex que dan como resultado una aglutinación visible.⁶³

Esta es fácil de realizar, requiere sólo unos minutos y no necesita equipo, la imagen 13 muestra donde el resultado se puede leer a simple vista. Sin embargo, ofrece como desventaja la presencia de reacciones cruzadas sobre todo con otros antígenos en la muestra y también ocurren interferencias por el fenómeno de prozona, en el que un exceso de anticuerpos no permite la formación del entramado.⁶³

Esta técnica se usa comúnmente para la demostración de antígenos de rotavirus en materias fecales.⁶³

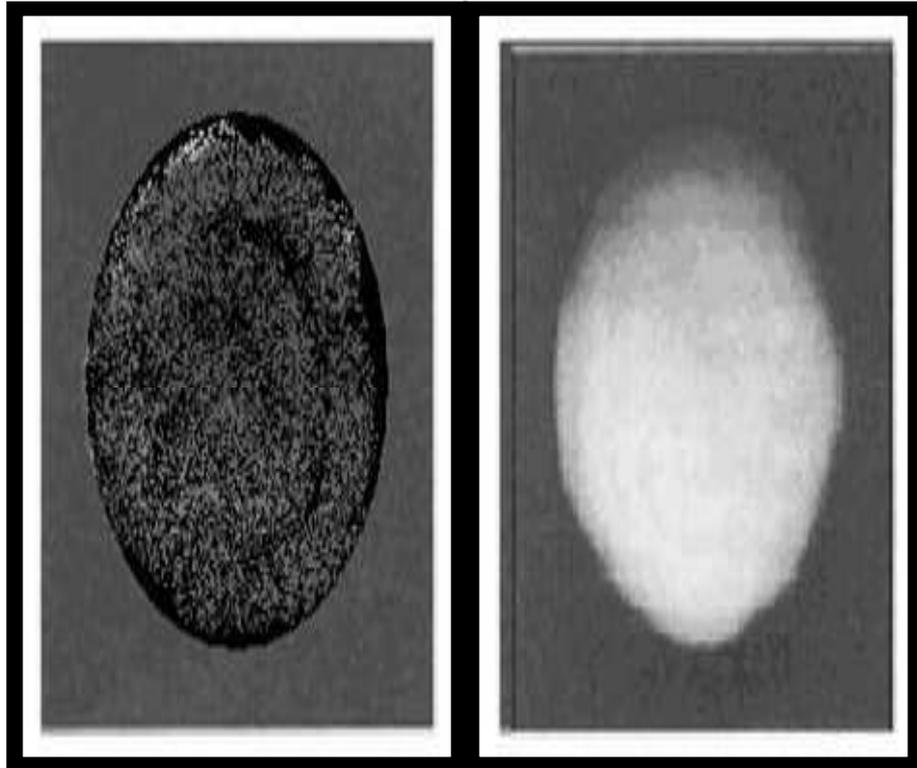


Figura 13. Aglutinación de látex⁶²

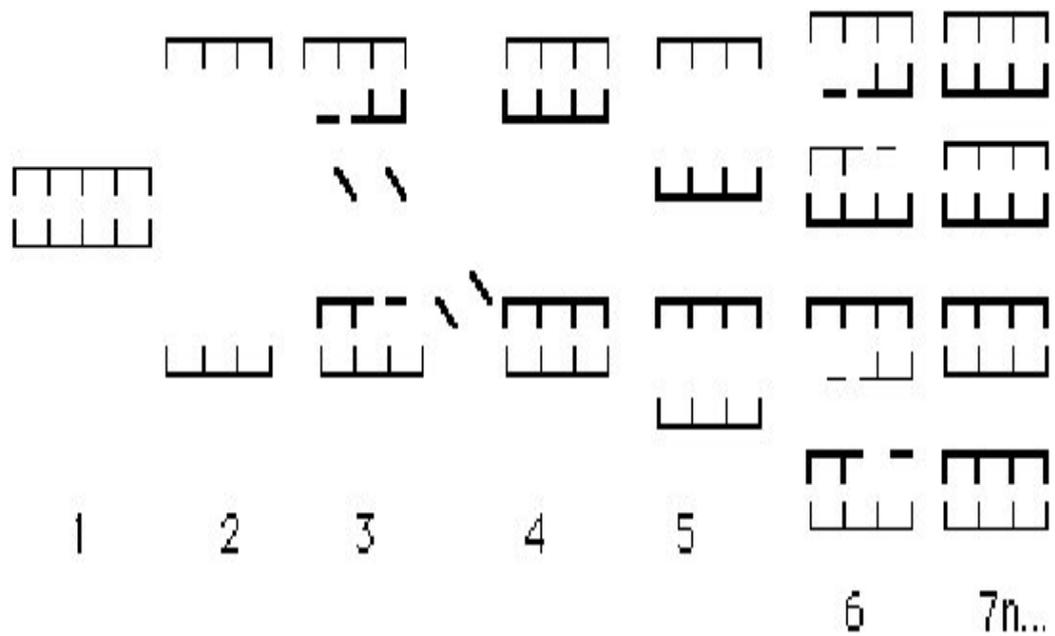
11.5 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Conocida como PCR (siglas en inglés de polymerase chain reaction) mediante esta técnica se pueden encontrar cantidades mínimas del ácido nucleíco del rotavirus en muestras de heces fecales gracias a la amplificación selectiva y repetitiva de una secuencia de nucleótidos de un microorganismo determinado que hace un proceso de síntesis de ADN.⁶⁴

En la Actualidad se han desarrollado técnicas de PCR para muchos de los virus productores de gastroenteritis, aunque no se utilizan de forma rutinaria.⁶⁴

Estas técnicas son más sensibles que los métodos de inmunoensayo, se suelen utilizar para confirmar los resultados de otras técnicas y son también útiles para el estudio de muestras como LCR o suero y muestras ambientales, como ocurre en el caso de rotavirus con las técnicas de transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).⁶⁴

Vemos en la figura 14 los tres pasos fundamentales de la PCR:

- a) La desnaturalización del ADN en la muestra, lo que se logra al someterlo a altas temperaturas (95° C) para lograr la separación de las cadenas.
- b) La hibridización de los cebadores (a 55° C) que son unos fragmentos cortos de ADN complementarios a los extremos 5' y 3' de las secuencias por amplificar y a partir de los cuales se inicia la síntesis.



1= Primer paso. Mezcla de reacción

5= Desnaturalización

2= Desnaturalización

6= Hibridación y extensión

3= Hibridación y extensión

7= ADN duplicado

4= ADN duplicado

FIGURA 14. PCR

c) La extensión de estos cebadores por la enzima ADN polimerasa (a 72° C) termoestable (polimerasa extraída de la bacteria *Thermus aquaticus*) que produce dos bandas de ADN que son idénticas a la banda blanco original.^{64, 65}

12. TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento de la GEA causada por rotavirus, hasta la actualidad no existen fármacos específicos que eliminen el agente etiológico y por tanto prevengan la evolución de la enfermedad, por lo que se recurre a medidas que mitigan la enfermedad como la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y el sostenimiento del estado nutritivo del niño para evitar su fatal desenlace en algunas circunstancias.⁶⁶

12.1 Inmunización Pasiva

La inmunización pasiva, por lo general, se utiliza en casos de pacientes inmunodeprimidos que no pueden hacer frente a la infección por sí mismos.

La administración de anticuerpos anti-rotavirus (inmunoglobulinas humanas orales), han sido propuestas en recién nacidos con bajo peso al nacer pero no como uso rutinario debido a desigualdades en los resultados beneficiosos y a su elevado costo.⁶⁶

12.2 Terapia De Rehidratación

La terapia de rehidratación oral se basa en el principio de que la absorción intestinal de sodio, y por lo tanto de otros electrolitos y agua, aumenta por la absorción activa de ciertas moléculas alimenticias como glucosa o aminoácidos.⁶⁶

67

Este mecanismo de absorción de sodio permanece funcionando durante las diarreas, por lo tanto, cuando se administra una solución isotónica de glucosa y sal, se absorbe glucosa unida al sodio, lo que se acompaña de la absorción de agua y otros electrolitos. Este proceso puede corregir el déficit existente de agua y

otros electrolitos y reemplazar las pérdidas fecales en la mayoría de los pacientes sin importar su causa o la edad.⁶⁷

La vía intravenosa sólo es necesaria para la rehidratación inicial de pacientes con deshidratación grave o cuando la deshidratación no puede manejarse por vía oral o con sonda nasogástrica.^{67, 68}

13. VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS

Dada la universalidad de la infección y el desconocimiento de los factores de riesgo de enfermedad grave en los países desarrollados, se ha considerado la vacuna como la mejor forma de prevenir la enfermedad.⁶⁹

Muchos son los esfuerzos para combatir las secuelas de la infección por este agente (deshidratación, consultas médicas, internación y muerte), desde prácticas higiénicas adecuadas hasta el uso de terapia de rehidratación oral; al parecer no son suficientes para obtener el impacto deseado.⁷⁰

En cambio se cree que una vacuna segura y efectiva provea inmunidad específica temprana a los individuos en riesgo puede ser una medida de control adecuada para la enfermedad ocasionada por rotavirus.⁷¹

De todas formas, dado que los casos más graves se observan mayormente en poblaciones de escasos recursos, o con complicaciones de acceso a los sistemas de salud, esta sería la población más beneficiada por dicha vacuna.⁷¹

Por tal motivo, investigadores del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health) desarrollaron una vacuna contra rotavirus.⁷¹

El desarrollo de vacunas frente a rotavirus comenzó en el año de 1982 y con el objetivo firme de producir la infección natural y la protección parcial que ésta produce mediante la administración oral de un rotavirus vivo atenuado, previniendo así la enfermedad grave con las infecciones posteriores.⁷¹

La falta de un marcador inmunológico específico de protección frente a esta infección ha hecho que en los estudios de eficacia el parámetro de respuesta

valorado sea la disminución en la incidencia de gastroenteritis por RV en el grupo vacunado respecto al grupo control (tasa de eficacia relativa).⁷¹

Las primeras vacunas se basaron en el modelo de Edward Jenner y utilizaron cepas de RV animales, de más fácil crecimiento que las cepas humanas y, naturalmente, atenuadas.^{71, 72}

Los estudios iniciales con una vacuna de RV bovina, monovalente y oral (RIT 4237) ofrecieron una escasa respuesta en países en desarrollo.⁷²

Estudios posteriores con vacunas monovalentes de mono Rhesus y humano (M37) de virus atenuados describieron una gran variabilidad en los resultados, atribuida a la falta de protección específica de la vacuna monovalente.⁷²

A consecuencia de esto surgió, así, la segunda generación de vacunas, las llamadas vacunas resortantes o recombinantes, que perseguían el proteger frente a las cepas de RV más prevalentes en patología humana, G1, G2, G3 y G4, y se basaban en el carácter segmentado del genoma de RV.⁷²

Mediante coinfección de cultivos celulares con cepas de RV animales y humanos se producían nuevas cepas con segmentos de ARN procedentes de las dos originales, seleccionándose como cepas vacunales aquellas en las que, como resultado del reordenamiento genético, el ARN contenía el segmento que codifica la proteína vírica VP7 (especificidad de tipo G) del RV humano y el resto de segmentos del RV animal.⁷²

Pese a todo esto existen diversos factores epidemiológicos y relacionados con la inmunidad que influyen de manera negativa, dificultando el desarrollo de vacunas eficaces contra el rotavirus, entre los que se pueden citar⁷³:

- a. La prevalencia de rotavirus en una comunidad es antigénicamente variable.⁷³

- b. La inmunidad completa frente a la infección se adquiere solamente después de varias infecciones sucesivas por rotavirus.⁷³
- c. La inmunidad adquirida tras la primera infección es de carácter tipo-específica, lo que significa que la vacuna candidata debe inducir inmunidad protectora contra los tipos antigénicos existentes en la comunidad antes de la primera exposición; las infecciones sucesivas tienden a incrementar la inmunidad hacia otros serotipos distintos.⁷³
- d. La duración de la inmunidad es desconocida, aunque no se considera indefinida, ya que es frecuente la existencia de infecciones por rotavirus en edades adultas.⁷³
- e. En regiones con alta prevalencia de rotavirus son frecuentes las infecciones concomitantes (coinfecciones) con más de un serotipo diferente, lo que incrementa la posibilidad de recombinación natural y la formación de cepas recombinantes salvajes entre sí.⁷³
- f. La vacunación debería administrarse en edades tempranas de la vida y ser capaz de inducir inmunidad en presencia de anticuerpos maternos transferidos transplacentariamente o a través de la leche materna.⁷³
- g. No se sabe aún si son necesarias dosis de recuerdo a las edades posteriores de la vida, así como la vacunación en inmunodeprimidos es segura o no.^{73,74}

13.1 Rotashield (Rhesus- Humana RR-TV)

Vacuna tetravalente combinada, Rhesus-Humana (RR-TV), que incluye el serotipo G3 del virus rhesus, junto con G1 y G2 y G4 de origen humano.⁷⁵

Se ha comprobado que alcanza una protección del 50-60 % frente al total de diarreas por RV y del 70-100% en el caso de formas graves.⁷⁵

En la década de 1990 se desarrollaron varias vacunas, mismas que fueron candidatas para prevenir la enfermedad.⁷⁵

Esta fue una de las primeras vacunas, la cual fue autorizada para su aplicación en Estados Unidos el año de 1998 la misma que fue incluida en el calendario vacunal en agosto del mismo año, a su vez esta fue aprobada por la FDA.⁷⁵

Vacuna que 10 meses más tarde fue retirada del mercado, ya que se observaron casos de invaginación intestinal en los pequeños lactantes a los cuales les fue aplicada dicha vacuna. Aunque revisiones posteriores confirmaron esta asociación, se comprobó que el riesgo por invaginación intestinal no era tan alto como se estimó inicialmente.⁷⁵

Durante varios años, numerosos expertos insistieron en que, en los países pobres, los beneficios de la vacunación masiva superaban con creces y sin ninguna duda el hipotético aumento de casos de invaginación, pero la vacuna no llegó a difundirse, porque el fabricante (Wyeth) suspendió la fabricación ante el rechazo generado.^{75,76}

A consecuencia de estos hechos las exigencias en materia de seguridad se incrementaron notablemente.^{76, 77}

13.2 Rotarix™ (Vacuna humana monovalente)

Rotarix™ es una vacuna viral oral elaborada con una cepa G1 P [8] aislada de un caso de gastroenteritis infantil. Dicha cepa fue expuesta a múltiples pases en cultivo tisular y la cepa vírica atenuada resultante (RIX4414) se propago a

células Vero y posteriormente fue sometida a amplios estudios de seguridad y eficacia aleatorizados y controlados con placebo en América Latina y Europa. Hasta el día de hoy, Rotarix™ está autorizada en numerosos países de todo el mundo.⁷⁸

Antes de su aprobación, se valoró la eficacia y seguridad de RIX4414 Rotarix™ en un vasto estudio de fase III aleatorizado y en doble ciego en el que participaron 63,225 niños lactantes de 11 países de América Latina y Finlandia.⁷⁸

Los participantes recibieron 2 dosis orales de la vacuna o de placebo alrededor de los 2-4 meses de edad. Se demostró que la vacuna era segura y, sobre todo, que no se asociaba con un mayor riesgo de invaginación intestinal. Durante los 9-10 meses que duró el periodo de observación, la eficacia de la vacuna frente a diarrea grave por rotavirus y frente a hospitalización fue del 85% (IC 95% 72-92) y del 85% (IC 95% 70-94) respectivamente, y llegó a alcanzar el 100% frente a gastroenteritis por rotavirus más graves, según la escala clínica preestablecida.⁷⁸

La hospitalización causada por diarrea por cualquier motivo se redujo en un 42% (IC 95% 29-53). La eficacia de la vacuna fue alta 87% (IC 95% 63-97) frente a diarrea grave por rotavirus originada no sólo por cepas originales G1P8, sino también por cepas G3P [8], G4P [8] y G9 P[8]. La eficacia frente a las cepas G2P [4] fue del 45% (IC 95%:-81-86), lo que indica que Rotarix™

Ejerce un efecto protector incluso en cepas que no muestran las mismas proteínas VP4 ni VP7. En un metaanálisis posterior en el que se incluyeron los resultados de los estudios de fase II y III, la eficacia global de la vacuna frente a G2P [4] fue del 81% (IC 95%:32-96).⁷⁸

Tras la administración de la primera dosis Rotarix™ se determina Por EIA la presencia de la cepa vacunal (RIX4414) en las heces de aproximadamente el 50% de los vacunados, con un valor máximo de excreción alrededor del séptimo día tras la vacunación. Después de la segunda dosis, la cifra correspondiente ronda el 4%. Tan sólo un 17% aproximadamente de las muestras positivas de EIA revela la presencia de virus RIX4414 vivos.⁷⁸

La vacuna liofilizada debe guardarse en su embalaje original y protegida de la luz a una temperatura de 2 a 8°C Rotarix™ no debe congelarse. El periodo de validez del producto es de 3 años. Cada dosis (~1,2 mL) contiene no menos de 10 millones de dosis infecciosas de cultivo celular (CCID50) del virus vacunal. La vacuna no contiene timerosal.⁷⁹

Tras su reconstitución en un tampón de carbonato de calcio, contenido en un aplicador oral monodosis precargado, la vacuna Rotarix™ debe administrarse cuanto antes. La pauta de administración es de dos dosis por vía oral. La primera dosis debe administrarse a lactantes de 6-12 semanas de edad (nunca después de las 12 semanas de edad) y la segunda, después de un intervalo de al menos 4 semanas.⁷⁹

La administración de la vacuna debería haberse completado a las 16 semanas de edad y nunca después de las 24 semanas.⁷⁹⁻⁸¹

La vacuna de Rotarix™ fue autorizada para ser incorporada en la cartilla nacional de vacunación en enero del 2005, debido a que contiene el serotipo G1, virus que más circula en México.^{81, 82}

13.3 RotaTeq (Vacuna pentavalente reagrupada bovino humana). Es una vacuna pentavalente de RV reordenados de cepas bovino-humano.⁸³

Está formada por 5 cepas reordenadas de RV, cada una contiene diez genes de la cepa bovina parenteral y un gen que codifica para una proteína de la cápside externa para los serotipos humanos G1, G2, G3 G4 de las cepas precursoras de RV humanos, y la fijación VP4P7 [5] de la cepa precursora de RV bovinos.⁸³

El quinto virus reordenado expresa la proteína de fijaciónVP4 P1A [8] de una cepa humana y la proteína externa G6 de la cepa precursora de RV bovinos.^{83, 84}

Esta última, WC3, se aisló en 1981 de una ternera con diarrea en el condado de Chester, Pensilvania, y se sometió a 12 replicaciones en células renales de monos verdes africanos (*Cercopithecus ssp.*).⁸⁴

Los virus reagrupados se propagan a continuación a células Vero mediante técnicas estándar de cultivo celular.⁸⁴

La eficacia y seguridad de RotaTeq se han revelado en diversos estudios a gran escala llevados a cabo tanto en países industrializados como en varios países en desarrollo de América Latina. La vacuna está aprobada en gran número de países de todo el mundo.⁸⁴

Dicha vacuna obtuvo licencia en Estados Unidos por la FDA en febrero del 2006.⁸⁴

En un estudio de fase III en el que más de 70 000 lactantes sanos recibieron la primera de las 3 dosis de la vacuna o un placebo a las 6-12 semanas de edad, la eficacia de RotaTeq frente a gastroenteritis por rotavirus de cualquier grado fue del 74% (IC 95%: 67-79) y del 98% frente a gastroenteritis por rotavirus grave (IC 95%: 90-100).^{84,85}

En este estudio, se observó la eficacia de la vacuna frente a todos los serotipos G1-G4 y G9, pero se registraron pocos casos de infección por rotavirus no G1.⁸⁵

El atento seguimiento de los lactantes vacunados que participaron en estudios de fase III de RotaTeq no reveló ningún evento adverso grave asociado a la vacuna, incluida la invaginación intestinal.⁸⁵

Tras la administración de la primera dosis se registró una excreción fecal de la vacuna del 8,9%, y del 0% y 0,3% tras la segunda y tercera dosis vacunales, respectivamente.⁸⁵

En un amplio estudio llevado a cabo en los Estados Unidos y varios países de América Latina y Europa se puso de manifiesto que, durante los 2 primeros años de vida, RotaTeq reduce el número de visitas a consultorios médicos relacionadas con diarrea en un 86% (IC 95%: 74-93), de visitas a los servicios hospitalarios de urgencias en un 94% (IC 95%: 89-97), y de hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus en un 96% (IC 95%: 91-98).⁸⁵

La vacuna disminuyó el número de hospitalizaciones por gastroenteritis, con independencia de la etiología, en un 59% (IC 95%: 56-65). La eficacia de RotaTeq en la segunda temporada de rotavirus tras la vacunación fue del 63% (IC 95%: 44-75) frente a gastroenteritis por rotavirus de cualquier grado y del 88% (IC 95%: 49-99) frente a gastroenteritis grave.⁸⁵

RotaTeq se comercializa en tubos dosificadores de plástico flexible que permiten administrar directamente la vacuna en la boca del lactante. Cada dosis (2ml) de la vacuna contiene un mínimo de aproximadamente $1,2 \times 10^{12}$ unidades infecciosas/dosis.^{85, 86}

Las 5 cepas reagrupadas se presentan suspendidas en una solución estabilizadora tamponada que debe almacenarse refrigerada a una temperatura de 2-8°C durante un máximo de hasta 24 meses. La vacuna no incluye conservantes ni timerosal. Una vez fuera del refrigerador, la vacuna ha de ser utilizada lo antes posible.⁸⁶

La pauta de administración recomendada en los Estados Unidos y otros países es de 3 dosis orales a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis debe administrarse entre las 6-12 semanas de edad y las dosis siguientes a intervalos de 4-10 semanas. No debe iniciarse la vacunación contra rotavirus en lactantes de menos de 12 semanas, y las 3 dosis vacunales han de administrarse antes de las 32 semanas de edad.⁸⁶

Los datos sobre la eficacia de esta vacuna con menos de 3 dosis son limitados, aunque las estimaciones de los Estados Unidos sugieren una disminución de las hospitalizaciones y las visitas a los servicios hospitalarios de urgencias durante los primeros dos años de edad tras la administración de la primera y la segunda dosis en un 83% y un 81%, respectivamente, frente a una reducción del 95% tras la administración del ciclo completo de 3 dosis.⁸⁶

14. PREVENCIÓN Y CONTROL

Será de suma importancia el seguir transmitiendo información a las familias sobre la prevención de esta enfermedad de transmisión fundamentalmente fecal oral, promover la disponibilidad de saneamiento, agua potable, adecuada conservación de los alimentos y adecuada eliminación de excretas.⁸⁷

Las enfermedades diarreicas continúan siendo un problema de salud en la edad pediátrica con formas clínicas graves y muertes.⁸⁷

Aun no se tienen datos suficientes sobre la prevalencia de la infección.⁸⁷

La función de la lactancia materna para evitar o mejorar la infección por RV llega a ser pequeña, según la protección variable observada en diversos estudios.⁸⁷

15.- CONCLUSIONES

A nivel mundial las enfermedades diarreicas constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en niños menores de 5 años.

Dicha enfermedad se ve con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo.

Sin embargo se sabe que el RV es una de las principales causas de diarrea severa en infantes de 0 a 3 meses de edad.

La diarrea ocasionada por RV sucede primordialmente durante los meses de otoño e invierno.

En cuanto a manifestaciones clínicas la diarrea ocasionada por RV son semejantes a las producidas por otros agentes etiológicos. Una de las principales vías de contaminación es la fecal-oral.

Usualmente la gastroenteritis llega a causar en el infante vómito, diarrea, fiebre y dolor abdominal, donde el paciente debe ser tratado lo antes posible antes de tener consecuencias fatales.

Hoy en día se tienen grandes avances científicos donde existen pruebas de diagnóstico viral, las cuales se han desarrollado de manera significativa.

En los últimos años han aparecido nuevas técnicas, rápidas simples, poco costosas, sensibles y específicas, que se realizan en la actualidad para obtener un resultado confiable.

Es necesario contar con personal apto ya sea en los hospitales o en su caso en los laboratorios de análisis clínicos, donde estén capacitados para llevar a cabo dichos exámenes, para tener un resultado confiable es indispensable que se tenga un buen manejo, recolección y almacenamiento de la muestra.

Las nuevas vacunas contra RV están entrando en una nueva etapa de su uso y desarrollo.

Actualmente, estas vacunas pretenden reducir la morbilidad y mortalidad atribuida a infecciones por RV, de igual manera buscan disminuir las hospitalizaciones, el número de consultas médicas y visitas a emergencias causadas por RV.

Las vacunas existentes han demostrado ser seguras y eficaces en amplios estudios de alta calidad.

Existen limitantes en ciertos países para la introducción de estas inmunizaciones en los esquemas nacionales y es debido a su costo.

16.- BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Barreto Demóstenes, González Saldaña Napoleón, Torales Torales Andrés Noé, 1988, Infectología clínica pediátrica, Editorial Trillas, Av. Río Churubusco 385, Col. Pedro María Anaya, delegación Benito Juárez, México D.F, 5(4):147-172.

Consultado: El día 15 de Septiembre del 2009.

2. Larrosa Haro Alfredo, Ruiz Pérez Marcia, Aguilar Benavides Sergio, 2002, Utilidad del estudio de las heces para el diagnóstico y manejo de lactantes y preescolares con diarrea aguda, salud pública de México, 44(4):328-334.

Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v44n4/14020.pdf>.

Consultado: El día 24 de Noviembre del 2009.

3. Ortiz Movilla R, Prado Martín J, Ramírez Parenteau S, Sáenz Pérez E, 2000, Manejo practico de la gastroenteritis aguda en pediatría, Revista de pediatría de atención primaria, 2(7): 417-432.

Disponible en: <http://www.pap.es/documentos/Articulos/PDF/118.pdf>.

Consultado: El día 30 de Septiembre del 2009.

4. Uberos Fernández J., 2004, Consideraciones sobre el manejo clínico de la diarrea aguda y la deshidratación en pediatría, Distrito Sanitario Granada Nordeste, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio. Granada, 1(1):1-21.

Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/pdf/Diarrea.pdf>

Consultado: El día 23 de noviembre del 2009.

5. Buesa Gómez Javier, López Andújar Pillar, Rodríguez Díaz Jesús, 2002, Diagnóstico de las infecciones víricas Gastrointestinales, Departamento de microbiología, Facultad de medicina y hospital clínico universitario, Universidad de Valencia, 1(1): 1-6.

Disponible en:

<http://www.seimc.org/control/revisiones/viromicromol/rotavir.pdf>

Consultado: El día 12 de Enero del 2010

6. Bass M. Dorsey, 2006, Tratado de pediatría, editorial Elsevier, Madrid, España, 242(17):1081-1083.

Consultado: El día 26 de Septiembre del 2009.

7. Durán Collazos Tania, 2007, Diarrea aguda en niños, Rev Paceaña MedFam, 4(5):30-33.

Disponible

en:http://www.mflapaz.com/revista_5_pdf/6%20diarrea%20aguda.pdfCon

sultado: El día 5 de Noviembre del 2009.

8. Vlzzi Esmeralda, 2001, Rotavirus: consideraciones biológicas, epidemiológicas e inmunológicas de la infección en humanos, Biología Molecular, 12(1):14-31.

Disponible en:

http://salusonline.fcs.uc.edu.ve/rotavirus_suplemento.pdf

Consultado: El día 15 de Marzo del 2010.

9. Simhon Alberto, 1985, Virología de los rotavirus y epidemiología de la diarrea por rotavirus, Bol Of SanitPanam, 98(4):295-310.

Disponible en: <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v98n4p295.pdf>.

Consultado: El día 23 de Octubre del 2009.

10. O'Ryang Miguel, 2005, Vacunas anti-rotavirus: al fin una realidad, RevChilInfect, 22(4):345-354.

Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22n4/art07.pdf>

Consultado: El día 2 de Octubre del 2009.

11. Nguyen Vu Trung, Le Van Phung, Le HuyChinh, Weintraub Andrej, 2004, Diarrea caused by rotavirus in children less than 5 years of age in Hanoi, Vietnam, Journal of clinical microbiology, 42(12):5745-5750.

Disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/reprint/42/12/5745?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Diarrea+caused+by+rotavirus+in+children+less+than+5+years+of+age+in+Hanoi%2CVietnam&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>.

Consultado: El día 14 de Octubre del 2009.

12. Alonso Mirta, 2001, Gastroenteritis por rotavirus, archivo argentino de pediatría, 99(6):483.

Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2001/483.pdf>.

Consultado. El día 23 de Septiembre del 2009.

13. Coria Lorenzo José de Jesús, Villalpando Carrión Salvador, Gómez Barreto Demóstenes, Treviño Mateos Angélica, 2001, Aspectos microbiológicos y epidemiológicos para el uso racional de antibióticos en niños con gastroenteritis bacteriana aguda, Revista mexicana de pediatría, 68(5):200-215.

Disponible en: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-pediat/e-sp2001/e-sp01-5/em-sp015g.htm>.

Consultado: El día 26 de Septiembre del 2009.

14. Manrique Guzmán Salvador, Romero Corral Abel, Flores Salorio Sergio, 2004, Abuso de antibióticos en pacientes con gastroenteritis por rotavirus en pediatría, AnMedAsocMedHosp. ABC, 49(1): 24-28.
Disponible en: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-abc/e-bc2004/e-bc04-1/em-bc041e.htm>
Consultado: El día 26 de Septiembre del 2009.
15. Tomé Patricia, Reyes Hortensia, Rodríguez Leticia, Guiscafre Héctor, Gutiérrez, Gonzalo, 1996, Muerte por diarrea aguda en niños; un estudio de factores pronósticos, Salud pública de México, 38(4):227-235.
Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/106/10638402.pdf>.
Consultado: el día 25 de Septiembre del 2009.
16. Gentile Angela, Sabbaj Liliana, E. Sordo María, Mistchenko Alicia, 2005, Rotavirus: ¿es necesaria una vacuna que proteja contra esta enfermedad?, RevHosp Niños Buenos Aires, 47(214): 289-291.
Disponible en: <http://www.guti.gov.ar./hosp214.pdf>.
Consultado: El día 18 de Octubre del 2009.
17. Jiménez San Emeterio J., Camps Rubiol t., Montón Álvarez, J.L., 1998, Inf Ter SistNac Salud, Tratamiento de la diarrea aguda infantil en atención primaria, 22(5):109-116.
Disponible en: <http://www.msc.es/bibliopublic/publicaciones/docs/diarrea.pdf>.
Consultado: El día 2 de Noviembre del 2009.
18. Prego Javier, Bello Osvaldo, Protasio Laura, Iriarte Rosario, 1999, Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v72n1/4-protasio.pdf>,
Consultado: El día 28 de Octubre del 2009.

19. Esparza Aguilar Marcelino, Bautista Márquez Aurora, González Andrade María del Carmen, Richardson, 2009, Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus, Salud pública 51(4):285-290.

Disponible en:

http://bvs.insp.mx/rsp/_files/File/2009/Julio%20Agosto/2-mortalidad.pdf.

Consultado: El día 1 de Diciembre del 2009.

20. D. Parashar, Umesh, G. Hummelman Erik, S. Bresee Joseph, A. Miller Mark, I. Glass, Roger, 2003, Emerging infectious Diseases, Globalnes and deaths caused by rotavirus disease in children, 1(1): 1-5.

Disponible en:

http://www.path.org/vaccineresources/files/Global_illness_and_deaths_wAppendix_Parashar.pdf.

Consultado: El día 28 de Octubre del 2009.

21. Pérez Schael Irene, González Rosabel, Salinas Belén, Villaroel Merly, Tomat María, Yarzábán Juan Pablo, 2003, Rotavirus: control y vacunas, 1(1):1-30.

Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3500.pdf.

Consultado: El día 22 de Enero del 2010.

22. Delpiano M. Luis, Riquelme R. Joel, Casado, F. M. Cristina, Álvarez H. Ximena, 2006, Comportamiento clínico y costos de la gastroenteritis por rotavirus en lactantes: Adquisición comunitaria Versus nosocomial, RevChillInfect, 23(1):35-42.

Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v23n1/art03.pdf>.

Consultado: El día 20 de Septiembre del 2009.

23. D. Parashar Umesh, S. Bresee Joseph, R. Gentsch Jon, I. Glass Roger, 1998, Rotavirus, Emerging infectious diseases, 4(4):561-568.

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640254/pdf/9866732.pdf>.

Consultado: El día 1 de Enero del 2009.

24. Sanz Ballester A., Domingo Diez J, Giménez Gandia AM, Gurrea Gamón F, 2005, Infección por rotavirus y su prevención mediante vacunas, Revista de pediatría de atención primaria, 7(4):115-123.

Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-498-pdf/523.pdf>.

Consultado: EL día 15 de Marzo del 2010.

25. Romero Carla, Madani Nataniel, Halvorsen Kjetil, Iñiguez Volga, 2007, Enfermedades diarreicas agudas asociadas a Rotavirus, ArchPediatrUrug, 78(2):170-178.

Disponible en: http://www.sup.org.uy/Archivos/adp78-2/pdf/adp78-2_15.pdf.

Consultado: El día 30 de Octubre del 2009.

26. González Rosabel, Maronsky Salas Hans, Balebona Erick, Martínez José Ramón, Serrano Noris, Schael Pérez Irene, 2008, InvestClin, 49(4): 499 - 510.

Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v49n4/art05.pdf>.

Consultado: El día 10 de Abril del 2010.

27. Chaparro Amanda, Matiz Adriana, Mercado Marcela, Trespacios Alba Alicia, Ajami Nadim, Gutiérrez María Fernanda, 2004, Estimación de la prevalencia de Rotavirus A en su población Infantil de Facatativa,

Cundinamarca de enero a diciembre de 2002, Universitas Scientiarum, 9(1):15-22.

Disponible en:

http://www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum/universitas_docs/vol9_esp/2-estimacion.pdf.

Consultado: El día 25 de Septiembre del 2009.

28. Documento del Comité Nacional de Infectología, 2006, Gastroenteritis por Rotavirus y su prevención, Sociedad Argentina de Pediatría, 1(1)1-10.

Disponible en:

<http://www.sap.org.ar/staticfiles/comunicaciones/rotavirus.pdf>.

Consultado: el día 22 de Enero del 2010.

29. Cunliffe Nigel, Dove Winifred, E.G. Bunn James, Ben Ramadam M., W.O., Nyangao James, L. Cuevas Luis, Hart C. Anthony, 2001, Expanding global distribution of Rotavirus Serotype G9: detection in Libya, Kenya, and Cuba, Emerging infectious diseases, 7(5):890-892.

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631875/pdf/11747706.pdf>.

Consultado: El día 5 de Diciembre del 2009

30. Romero Carla, Mamani Nataniel, Halvorsen Kjetil, Iñiguez Volga, 2007, Enfermedades diarreicas agudas asociadas a rotavirus, Rev. Chil. Pediatr, 78(5): 549-558.

Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v78n5/art14.pdf>

Consultado: El día 10 de Abril del 2010.

31. Matamoros Martha, Aguilar Harry, 2007, Caracterización de la mortalidad asociada a la epidemia de rotavirus durante los meses de enero-abril del

año 2007 en el hospital escuela Honduras, Revista médica de los post grados de medicina UNAH, 10(3):167-174.

Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2007/pdf/Vol10-3-2007-4.pdf>

Consultado: El día 20 de Febrero del 2010.

32. Infante Ramírez Roció, Gough Miranda Dedreka, Torres Reyes Ana Bertha, Escobedo Cisneros Hilda, Rascón Cruz Quintín, Sequeiros Cendon Tania, Erosa de la Vega Gilberto, 2007, Rotavirus y vacunas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, tesis para adquirir licenciatura, 1(1):1-7.

Disponible en: <http://webutils.uach.mx/extension/synthesis/rotavirus.pdf>.

Consultado: El día 22 de Enero del 2010.

33. Arias Clider, Torres Daniel, 2001, Fisiopatología de la infección por rotavirus, Paediatrica, 4(1):21-27.

Disponible

en: [://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatrica/v04_n1/fisiopatolog%C3%ADa.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatrica/v04_n1/fisiopatolog%C3%ADa.htm).

Consultado: El día 22 de Marzo del 2010.

34. Mota Hernández Felipe, Gutiérrez Camacho Claudia, Villa Contreras Sofía, Calva Mercado Juan, F. Arias Carlos, Padilla Noriega Luis, Guiscafré Gallardo Héctor, Guerrero María de Lourdes, López Susana, Muñoz Onofre, Contreras Juan, Cedillo Roberto, Herrera Ismael, Puerto Fernando, 2003, Rotavirus Diarrhea severity is related to the VP4 type in mexican children, Journal of clinical microbiology, 41(7):3158-3162.

Disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/reprint/41/7/3158>

Consultado: El día 14 de Octubre del 2009.

35. Mota Hernández Felipe, Gutiérrez Camacho Claudia, Villa Contreras Sofía, Calva Mercado Juan, F. Arias Carlos, Padilla Noriega Luis, Guiscafré Gallardo Héctor, 2001, Pronóstico de la diarrea por rotavirus, *Salud pública de México*, 43(6):524-528.
- Disponible en: http://bvs.insp.mx/rsp/_files/File/2001/vol%2043%20n6%202001/vol%2043_n6%20pronostico%20de%20la%20diarrea.pdf.
- Consultado: El día 2 de Noviembre del 2009.
36. Sulbarán María Z., Maldonado Antonio J., Rojas Jacqueline, Bastardo Jesús W., 2002, Características clínicas de la gastroenteritis por rotavirus y su asociación con distintos electroferotipos, 30(2):126-136.
- Disponible en: <http://revistas.luz.edu.ve/index.php/km/article/viewFile/411/383>.
- Consultado: El día 16 de Septiembre del 2009.
37. Espinosa Rosales Francisco Javier, 2008, Vacuna Cuadrivalente contra rotavirus, *Congreso interamericano de infectología pediátrica*, 15(87):97-102.
- Disponible en: http://www.vacunacionhoy.com/files/rev_vacunacion_87_05.pdf.
- Consultado: El día 15 de Abril del 2010.
38. Coulson S. Barbara, Grimwood Keith, Hudson L. Irene, Barnes L. Graeme, Bishop F. Ruth, 1992, Role of copro antibody in clinical protection of children during reinfection with Rotavirus, *Journal of clinical microbiology*, 30(7):1678-1684.

Disponible en:

<http://jcm.asm.org/cgi/reprint/30/7/1678?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Role+of+coproantibody+in+clinical+protection+of+children+during+reinfection+with+Rotavirus&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>.

Consultado: El día 14 de Octubre del 2009.

39. Acosta Orlando, Calderón Martha, Moreno Liz, Guerrero Carlos, 2009, Un modelo del mecanismo de entrada de los rotavirus a la célula hospedera, rev.Fac. med, 57(2):124-147.

Disponible:

<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/viewFile/14438/15301>

Consultado: El día 24 de Marzo del 2010.

40. López Susana, F. Arias Carlos, Los rotavirus, Departamento de Genética y Fisiología Molecular. Instituto de Biotecnología/UNAM. Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, 62210, México, 1-18.

Disponible en:

http://www.microbiologia.org.mx/microbiosenlinea/CAPITULO_21/Capitulo21.pdf.

Consultado: El día 5 de Enero del 2010

41. Espejo Romilio, 1985, Hacia una vacuna sintética para la infección por rotavirus, Salud uninorte, Barranquilla (col.), 2(1): 59-60.

Disponible

en:http://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/10584/542/1/9_hacia%20una

%20vacuna%20sintetica%20para%20la%20infeccion%20por%20rotavirus
.pdf.

Consultado: El día 15 de abril del 2010.

42. Ribes Fernández Juan Manuel, 2009, Desarrollo y aplicación experimental de vectores virales basados en genomas de corona virus para prevenir infecciones por rotavirus, departamento de microbiología y ecología, Universidad de Valencia, Tesis Doctoral, 1(1):1-209

Disponible en: http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UV/AVAILABLE/TDX-0414110-121833//ribes.pdf.

Consultado: El día 15 de Abril del 2010.

43. Villena Portella Cristina, 2003, Vigilancia ambiental molecular de rotavirus grupo a humanos, departamento de microbiología, Facultad de biología, Universidad de Barcelona, Tesis Doctoral, 1(1): 1-191

Disponible en: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0527104-110256/TESISVILLENA.pdf.

Consultado: El día 18 de Febrero del 2010.

44. Rodríguez Díaz Jesús, 2005, Estudios sobre la inmunogenicidad y los mecanismos fisiopatológicos de la proteína NSP4 de rotavirus, Departamento de microbiología y ecología, Universidad de Valencia, Tesis Doctoral, 1(1):1-193.

Disponible en: http://www.tdr.cesca.es/TESIS_UV/AVAILABLE/TDX-1103106-115529//rodriguez.pdf.

Consultado: El día 18 de Noviembre del 2009.

45. Rojas Margarito, Ayala Breton Camilo, López Susana, 2008, Biología molecular de rotavirus: una mirada a través de la interferencia de RNA, 32, 149-162.

Disponible

en:http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/Mensaje_Bioq08v32p149_162_Lopez.pdf.

Consultado: El día 24 de Febrero del 2010.

46. Espinosa Uribe Adriana Milena, Solano Castro Sandra Marcela, 2008, Detección de rotavirus por medio de la técnica RT-PCR en muestras de compost elaborado a partir de biosólidos y residuos vegetales, Facultad de ciencias, Carrera de microbiología industrial, Pontificia Universidad Javeriana, Tesis de Licenciatura, 1(1):1-109.

Disponible en:

<http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis234.pdf>.

Consultado: El día 01 de Marzo del 2010.

47. Gentile Angela, Bruno Miriam, Del Pont José Marco, Allis Alejandro, Russ Charlotte, Ruvinsky Raúl, Abate Héctor, Cevallos Ana, Moreno Rina, Casanueva Enrique, Puscama Alicia, López Papucci Santiago, Cibau Carolina, Rosaenz Ana, Falaschi Andrea, Domínguez Claudia, Houdek Ana, Strugo Lilia, Onorati Silvia, Tallei Rodolfo, Moran Zoila, Uboldi Andrea, Ensink Gabriela, 2006, Gastroenteritis por rotavirus y su prevención, Arch Argent pediatr, 104 (6):554-559.

Disponible

en:<http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/v104n6a12.pdf>

Consultado: El día 5 de Marzo del 2010.

48. López Pío, Cáceres Diana Carolina, López medina Eduardo, 2008, enfermedades por rotavirus, Características epidemiológicas, clínicas, prevención y manejo, precop SCP, 6(2): 45-56.

Disponible en:

http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_6_vin_2/45-55%20ENFERMEDAD%20ROTAVIRUS.pdf

Consultado: El día 5 de Marzo del 2010.

49. Organización Panamericana de la Salud, 2007, Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus, 1(1): 1-33.

Disponible en:

<http://74.125.155.132/scholar?q=cache:wq31JhNI->

[TEJ:scholar.google.com/+vigilancia+epidemiologica+de+diarreas+causadas+por+rotavirus&hl=es&as_sdt=2000](http://74.125.155.132/scholar?q=cache:wq31JhNI-TEJ:scholar.google.com/+vigilancia+epidemiologica+de+diarreas+causadas+por+rotavirus&hl=es&as_sdt=2000).

Consultado: El día 15 de Enero del 2010.

50. Valenzuela Hernández Rogelio, Luengas Bartels Javier, Marquet Santillan Luis, 1975, Manual de pediatría, editorial interamericana, calle 3 No. 9-A, Naucalpan de Juárez, Estado de México, 24(9):281-297.

Consultado: El día 20 de Septiembre del 2009.

51. Álvarez Gabriel, 2007, El impacto del rotavirus en la Argentina, es la causa más común de diarrea severa, Nuestra farmacia, 49(1):40-45.

Disponible en: <http://facaf.org.ar/main/revista/numeros/n49/rotavirus.pdf>.

Consultado: El día 15 de Marzo del 2010.

52. Román Riechmann Enriqueta, Barrio Torres, Diarrea aguda, protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría, 2(1):20-26.

Disponible en: <http://aeped.es/protocolos/gastroentero/2.pdf>, Consultado:
El día 5 de Noviembre del 2009.

53. Ministerio de salud pública y asistencia social, 2004, Vigilancia hospitalaria de deshidratación por enfermedad diarreica aguda y/o vómitos causados por rotavirus, dirección general del sistema integral de atención en salud (SIAS), Departamento de epidemiología, 1:1-14

Disponible en: <http://cedoc.cies.edu.ni/digitaliza/t294/seccionb7.pdf>

Consultado: El día 15 de Abril del 2010.

54. Sirok A., Le Pera V., Sandin D., 2008, Agentes virales de gastroenteritis, Temas de bacteriología y virología médica, 29(1):519-533.

Disponible en:

<http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/virusgastroenteritis.pdf>.

Consultado: El día 15 de Abril del 2010.

55. González de Caldas R., 2007, Gastroenteritis de etiología viral no causadas por rotavirus, Vox pediátrica, 15(1): 56-59.

Disponible

en: <http://www.spaoyex.org/voxpaeiatrica/pdf/Voxpaed15.1pag56-59.pdf>.

Consultado el día 23 de abril del 2010.

56. Fariña N., Galeano Me., Martínez M., Ferreira R., Vega M., Espínola E., Parra Gl., Figueredo L., Ruddomando G., 2008, Sensibilidad y especificidad del método inmunocromatográfico utilizado para el diagnóstico de rotavirus, Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, 6(2):5-10

Disponible en: <http://www.iics.una.py/n/pdf/revista/70.pdf>

Consultado: El día 5 de Enero del 2010.

57. Alonso García Laura, Domínguez Ortega Gloria, 2007, Pruebas para la detección rápida del rotavirus, Guía_ABE. Infecciones en pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, 1(1):1-3.
Disponible
en:http://www.infodoctor.org/gipi/guia_abe/pdf/pruebas_deteccion_rapida_rotavirus_v1_2007_anexo.pdf.
Consultado: El día 5 de Noviembre del 2009.
58. Rivera Maribel, A. Vial Pablo, Potin Marcela, Prado Priscilla, Amarales Patricia, O´Ryan Miguel, Ferrés Marcela, Abarca Katia, Montiel Francisco, 1995, Evaluación de cuatro métodos para detección de rotavirus en deposiciones en niños chilenos, Revista Chilena de Pediatría, 66(3):150-155.
Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v66n3/art05.pdf>,
Consultado: El día 14 de Enero del 2010.
59. Sandin María Daniela, 2004, Métodos de estudio y diagnóstico viral, 1(1):1-10.
Disponible en:
<http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Virologia/Documentos/2009/Diagnostico%20viral.pdf>
Consultado: El día 14 de Marzo del 2010.
60. Macías Fernández Juan Pablo, Delgado Mantuano Yandri Alexander, 2005, Incidencia de síndrome diarreico agudo por rotavirus en menores de 3 años ingresados en el hospital verdi Cevallos balda, Facultad de ciencias de la salud, Universidad técnica de Manabi, Tesis para la obtención del título de doctor en medicina y cirugía, 1(1): 1-138

Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos-pdf/sindrome-diarreico-rotavirus/sindrome-diarreico-rotavirus.pdf>

Consultado: El día 01 de Marzo del 2010.

61. Nusetti Y. Sonia, Maldonado J. Antonio, Bastardo G. Jesús, 2001, Comparación de tres métodos diagnósticos para la detección de rotavirus en heces de niños diarreicos, 13(1), 38-41.

Disponible en: http://bibliotecadigital.udo.edu.ve/revistasaber/PDF/SABER-VOL13-N-1/COMPARACION_DE_TRES_METODOS-13-1.pdf.

Consultado: El día 2 de Abril del 2010.

62. Laboratorio de Virus Gastrointestinales, InDRE.

Disponible en:

http://www.cenavece.salud.gob.mx/indre/interior/lab_gastrointestinales.html.

Consultado: El día 23 de Febrero del 2010.

63. Del Pilar Crespo María, 2000, El diagnóstico viral por el laboratorio, Colombia médica, 31(3):135-150.

Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/283/28331306.pdf>

Consultado: El día 15 de Agosto del 2010.

64. Wilhelmi de Cal Isabel, 2001, Gastroenteritis aguda en niños del área sanitaria IX de Madrid: análisis microbiológico, clínico y epidemiológico de la patología asociada al virus, facultad de medicina, Universidad Complutense de Madrid, Tesis para la obtención del grado de doctor, 1(1):1-144.

Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/med/ucm-t25538.pdf>

Consultado: EL día 25 de Julio del 2010.

65. De Sierra María José, Sánchez Ana María, Arbiza Juan, 2002, Caracterización molecular de rotavirus y otros virus entéricos, serie de monografías del instituto de higiene, virus y virología médica en Uruguay, 2(1):60-64.
- Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/Serie2.pdf>
- Consultado: El día 01 de Marzo del 2010.
66. Gutiérrez Gimeno María Victoria, 2008, Gastroenteritis aguda por rotavirus en población infantil ingresada en unidades de lactantes de Valencia, Facultad de medicina y odontología, Universidad de Valencia, Tesis para la obtención del grado de doctor, 1(1):1-150
- Disponible en: http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UV/AVAILABLE/TDX-0310110-154908//gutierrez.pdf
- Consultado: El día 5 de Julio del 2010.
67. Castillo Mejía Alma Azucena, 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, Facultad de ciencias químicas y farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Tesis para la obtención del grado de licenciatura, 1(1):1-59.
- Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2347.pdf
- Consultado: El día 12 de Junio del 2010.
68. Folch I. Trias E., 2003, Gastroenteritis aguda y deshidratación, *Pediatr integral*, 7(1): 29-38.

Disponible en: [http:](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Gastroenteritis_aguda_deshidratacion%281%29.pdf)

[//www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Gastroenteritis_aguda_deshidratacion%281%29.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Gastroenteritis_aguda_deshidratacion%281%29.pdf).

Consultado: El día 30 de Noviembre del 2009.

69. Ballester Sanz A., Diez Domingo J., Gandía Giménez AM., Gamón Gurrea F., 2005, Infección por rotavirus y su prevención mediante vacunas, Revista de Pediatría atención primaria, 7(4):115-123.

Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-498-pdf/523.pdf>

Consultado: El día 30 de Noviembre del 2009.

70. Mejía Salas Héctor, 2007, Vacuna contra rotavirus, RevSoc Bol Ped, 46(1):1-2.

Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v46n1/v46n1a01.pdf>

Consultado: El día 18 de Noviembre del 2010.

71. S. González Fernanda, E. Sordo María, Rowensztein Gregorio, Sabbag Liliana, Roussos Adriana, De Petre Eleonora, Garello Mónica, Medel Ana, Bok Karin, Grinstein Saúl, A. Gómez Jorge, 1999, Diarrea por rotavirus. Impacto en un hospital de niños de Buenos Aires, Medicina, 59(1):321-326.

Disponible en: http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol59-99/4/v59_n4_321_326.pdf

Consultado: El día 12 de Junio del 2010.

72. Riechmann Román, 2006, Vacunación frente a rotavirus, Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, 46(197):185-191.

Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/197/BolPediatr2006_46_185-191.pdf. Consultado: El día 10 de Marzo del 2010.

73. Aristegui J., 2004, Vacunas frente al rotavirus, 5(1):33-5.

Disponible en:

http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13060060&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=72&ty=106&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=72v05n01a13060060pdf001.pdf.

Consultado: El día 15 de Noviembre del 2009.

74. A. Gómez Jorge, Nates Silvia, R. de Castagnaro Nelda, Espul Carlos, Borsa Ana, I. Glass Roger, 1998, En anticipación de una vacuna antirrotavirus: Revisión de estudios epidemiológicos sobre diarrea por rotavirus en la argentina, Revista panameña de salud pública, 3(6):375-384.

Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v3n6/3n6a3.pdf>.

Consultado: El día 20 de Enero del 2010.

75. Uribe-Echeverría Díaz L., 2007, Vacunación contra el rotavirus: reflexiones desde atención primaria, Bol. S. Vasco-NavPediatr, 39(1):22-30.

Disponible en: <http://www.svnp.es/boletin/39-1-22.pdf>

Consultado: El día 15 de Marzo del 2010.

76. Garcés Sánchez María, Guillen de Castro Cs. 2006, Nuevas vacunas. Vacunación frente al rotavirus, 1(1):1-5

Disponible en: <http://www.aepap.org/avalpap/rotavirus.pdf>.

Consultado: El día 27 de Agosto del 2010.

77. Clelia Chaves Silvia, 2006, ¿Es eficaz la vacunación contra rotavirus en la prevención de diarreas severas en niños?, 9(2): 54-55.

Disponible en: <http://www.foroaps.org/files/vacuna%20antirotav.pdf>.

Consultado: El día 12 de Diciembre del 2009.

78. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2007, Vacunas antirrotavirica,1(1):1-5

Disponible en:

http://www.who.int/immunization/Revised_rotavirus_spanish.pdf.

Consultado: El día 1 de Marzo del 2010.

79. De Vos Beatrice, Vesikari Timo, Linhares Alexandre, Salinas Belén, Schael Péres Irene, Palacios Ruiz Guillermo, Guerrero MaríaLourdes, BooPhus Kong, Delem Andrée, Hardi Karin, 2004, A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against Rotavirus gastroenteritis, 23(10):179-182.

Disponible en:

[http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/artigos/2004/Ped%20Infect%20Dis%20J%202004%2023%20\(10\)%20Sup%20S179-182.pdf](http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/artigos/2004/Ped%20Infect%20Dis%20J%202004%2023%20(10)%20Sup%20S179-182.pdf).

Consultado: El día 21 de Febrero del 2010.

80. Nieto Guevara Javier, López Óscar, González Gala, 2008, Impacto de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en la hospitalización por gastroenteritis aguda grave en el hospital del niño de la ciudad de Panamá, revista panameña de salud pública, 24(3):189-194.

Disponible en: <http://journal.paho.org/uploads/1222887115.pdf>, Consultado:

El día 13 de Enero del 2010.

81. Reyes Gómez Ulises, Ramírez Ponce Bárbara, Reyes Hernández Ulises, Hernández Lira Idalia, Reyes Hernández Diana, Martínez Robles Antelma, 2009, Gastroenteritis por rotavirus en lactantes previamente inmunizados, Revista de enfermedades infecciosas en pediatría, 23(89):8-12.

Disponible

en:<http://www.enfermedadesinfecciosas.com/files/reip89.pdf#page=10>.

Consultado: El día 15 de Noviembre del 2009.

82. Arguedas Arguedas Olga, 2009, Vacunas contra rotavirus, Acta pediátrica costarricense, 20(2):88-91.

Disponible en:<http://www.scielo.sa.cr/pdf/apc/v20n2/a05v20n2.pdf>

Consultado: El día 25 de Noviembre del 2010.

83. Samaniego Hernández Midory, 2007, Clonación, sobre-expresión y purificación de las proteínas NSP5 y Nsp6 de rotavirus en *Escherichia coli*, Instituto potosino de investigación científica y tecnológica A.C., posgrado en biología molecular, Tesis para la obtención del grado de Doctor, 1(1): 1-130

Disponible en:<http://www.ipicyt.edu.mx/storage-sipicyt/materialbiblioteca/020012SamaniegoHernandez.pdf>

Consultado: El día 25 de Noviembre del 2010.

84. Ruiz Ramón Jeimmy Carina, Villacís Villa Diana Gabriela, 2009, Genotipificación de rotavirus para los tipos G y P en niños menores de cinco años en la ciudad de Loja durante los periodos: Julio-Octubre 2005 y Febrero-Mayo 2008, Universidad técnica particular de Loja, Ecuador, Escuela de bioquímica y farmacia, Tesis para la obtención del grado de licenciatura, 1(1): 1-40.

Disponible

en:<http://repositorio.utpl.edu.ec/bitstream/123456789/3451/1/610X1775.pdf>.

Consultado: El día 12 de Junio del 2010.

85. Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, 2009, Prevención de la gastroenteritis por rotavirus en lactantes y niños. Recomendaciones del comité asesor sobre prácticas de inmunización, 5(1):1-25.

Disponible

en:http://www.rotateq.com.pe/secure/resources/related_resources/PreventionofRotavirusGastroenteritis.pdf.

Consultado: El día 25 de Noviembre del 2010.

86. Saunders Rene, 2005, Rotavirus y vacunas contra el rotavirus, Acta del sexto simposio internacional sobre el rotavirus, 1(1):1-35.

Disponible

en:http://www.rotavirusvaccine.org/documents/SpanishMexicoCityproceedings_000.pdf Consultado: El día 25 de septiembre del 2010.