

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**TIPIFICACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO  
DE ROTAVIRUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS**

**WERNER ENMANUEL VELÁSQUEZ AGUILAR**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias en Pediatría

Guatemala, agosto de 2014



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HACE CONSTAR QUE:**

El Doctor: Werner Enmanuel Velásquez Aguilar

Carné Universitario No.: 100020084

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Pediatría, el trabajo de tesis **"Tipificación clínica y de laboratorio de rotavirus en niños menores de 5 años"**

Que fue asesorado: Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2014.

Guatemala, 25 de noviembre de 2013

**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Oficio CEPP/EEP/HR -111/2013  
Guatemala, 29 de agosto de 2013

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc  
**COORDINADOR GENERAL**  
Programas de Maestrías y Especialidades  
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

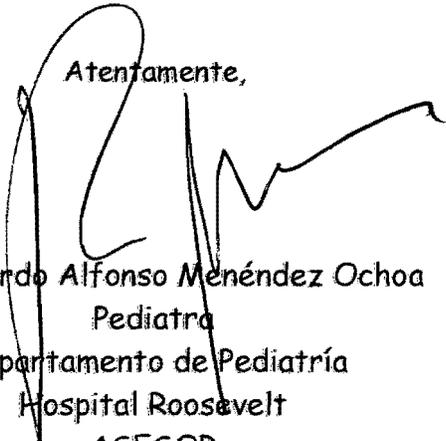
Reciba un cordial saludo, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

- **Tipificación clínica y de laboratorio de Rotavirus en niños menores de 5 años**

Realizado por Dr. Werner Emmanuel, Velásquez Aguilar, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,



Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa  
Pediatra  
Departamento de Pediatría  
Hospital Roosevelt  
ASESOR

RAMO/vh  
c.c. archive



Oficio CEPP/EEP/HR -122/2013  
Guatemala, 02 de septiembre de 2013

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc  
**COORDINADOR GENERAL**  
Programas de Maestrías y Especialidades  
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Reciba un cordial saludo, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

- Tipificación clínica y de laboratorio de Rotavirus en niños menores de 5 años

Realizado por Dr. Werner Emmanuel, Velásquez Aguilar, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

  
Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
Docente Responsable Maestría de Pediatría  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Hospital Roosevelt



REVISOR

ERBB/vh  
c.c. archivo

## **AGRADECIMIENTOS**

- A Dios** Por ser mi fuente de sabiduría, por ayudarme fielmente en este camino y brindarme fuerza para enfrentar las adversidades.
- A mis padres** Por su apoyo en todo momento y ser un ejemplo de lucha y perseverancia.
- A mis hermanas** Por su amor y ayuda incansable, para cumplir mis sueños y alcanzar mis metas.
- A mi familia y amigos** Por su apoyo incondicional en todo momento.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Resumen                         | i  |
| I. Introducción                 | 1  |
| II. Antecedentes                | 3  |
| III. Objetivos                  | 23 |
| IV. Materiales y Métodos        | 24 |
| V. Resultados                   | 30 |
| VI. Discusión y Análisis        | 34 |
| VII. Referencias Bibliográficas | 37 |
| VIII. Anexos                    | 41 |

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

|               |    |
|---------------|----|
| Gráfica No. 1 | 30 |
| Gráfica No. 2 | 30 |
| Gráfica No. 3 | 31 |
| Gráfica No. 4 | 31 |
| Gráfica No. 5 | 32 |
| Gráfica No. 6 | 32 |
| Gráfica No. 7 | 33 |

## RESUMEN

Casi medio millón de niños mueren anualmente por infección de Rotavirus en los países en desarrollo. La distribución de esta virosis es universal y la tasa de mortalidad es muy alta en estos países, debido a una combinación de factores como acceso limitado a servicios de salud y un mayor predominio de la desnutrición.

Tomando en cuenta lo anterior y sabiendo que Guatemala es un país en vías de desarrollo, con un clima predominantemente tropical y con una alta tasa de desnutrición infantil crónica, como factores predisponentes, se consideró importante realizar el presente estudio durante el periodo comprendido entre noviembre 2010 y julio 2011. El tipo de estudio fue descriptivo y transversal, la población fueron los niños menores de 5 años que cumplieron con la definición de caso establecida por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y que consultaron a la emergencia del Hospital Roosevelt. Fueron 697 niños incluidos en la investigación, a quienes se les tomó la muestra de heces y se realizó la prueba rápida Vikia Rota-Adeno®; 533 (76.5%) resultaron negativas y 164 (23.5%) positivas, las cuales fueron analizadas en el Laboratorio Nacional de Salud mediante el método ELISA; 103 (62%) muestras fueron confirmadas positivas para rotavirus y enviadas a CDC Atlanta para la genotipificación, con lo que se concluyó que las Cepas Comunes de rotavirus (G1, G2, G3, G4 y G9) fueron las predominantes en un 46%, las Cepas No Comunes (G8, G10 y G12) 24%, No Tipificables 16 % y las Mezclas 14%.

## I. INTRODUCCIÓN

La infección por Rotavirus es responsable de alrededor de 600.000 muertes anuales y aproximadamente 40% de las hospitalizaciones por diarrea en menores de 5 años de edad en todo el mundo, lo que la convierte en la causa más importante de diarrea en este grupo de población.<sup>9</sup> El rotavirus puede provocar desde una infección asintomática en lactantes menores de 3 meses, hasta una diarrea grave con deshidratación que puede ocasionar la muerte.

Según Parashar *et al*, 2003, entre 1986 y 2000 el rotavirus causó anualmente en todo el mundo 111 millones de episodios de diarrea infantil que requerían sólo cuidados en el hogar, 25 millones de consultas, dos millones de hospitalizaciones y un promedio de 440 mil muertes.<sup>3</sup> Según los datos disponibles, en la región de las Américas se estima que 10 millones de niños sufren esta enfermedad todos los años, lo que resulta en 2 millones de consultas, de ellos el rotavirus causa aproximadamente 75.000 hospitalizaciones y cerca de 15.000 muertes anuales<sup>17</sup>, es decir que a los 5 años de edad, casi todos 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 aproximadamente uno de cada 293 murió. Un estudio más reciente del mismo autor (Parashar *et al*, 2006)<sup>3</sup> estima que para el período de 2000 a 2004 hubo un incremento de las muertes de niños por rotavirus, que ascendieron a más de 600 mil a nivel global.

En Guatemala según estadísticas del 2006 brindadas por la organización mundial de la salud, la probabilidad de morir antes de alcanzar los 5 años de edad es de 41 por cada 1,000 nacidos vivos, de los cuales el 13% es secundario a enfermedades diarreicas, siendo superada únicamente por las causas neonatales (37%) e infecciones respiratorias agudas (15%). Según estadísticas brindadas por el departamento de epidemiología del Hospital Roosevelt indican que en el año 2009 fueron reportados 130 casos confirmados de diarrea severa causada por rotavirus; de 515 casos sospechosos de rotavirus. <sup>(7,8,9)</sup> Según el reporte epidemiológico sobre la vigilancia laboratorial de rotavirus realizada en el Laboratorio Nacional de Salud, durante las semanas epidemiológicas 51 del 2008 hasta la 4 del 2010, se tomaron 1,420 muestras en Baja Verapaz, Chimaltenango, Guatemala Sur, Izabal, Hospital de Enfermedad Común, IGSS Zona 9, Hospital de Infectología y Rehabilitación, Hospital Roosevelt y Hospital San Juan de Dios, indicaron que un 48% de las muestras recibidas

fueron positivas, con un porcentaje de concordancia diagnóstica de 75% para el año 2009, un 11% de falsos positivos y 13% de falsos negativos, donde la mayor población afectada se encontraba en el grupo etáreo menor de un año y género masculino. <sup>(7,8)</sup>

Además del elevado costo social, los aspectos económicos son importantes por la excesiva demanda a los centros asistenciales. Debido a la alta tasa de morbilidad y considerando la inminente necesidad del control y reducción de ésta infección es necesario tener información actualizada, sobre el comportamiento de la enfermedad y de los grupos de serotipos predominantes en la región ya que con esto podemos coadyuvar a minimizar la mortalidad infantil secundaria a esta infección; por lo que, se realizó el presente estudio que tuvo como objetivo principal la identificación y tipificación clínica y de laboratorio del rotavirus en pacientes menores de 5 años que cursaban con infección por dicho agente, y que fueron atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Roosevelt, durante el periodo de Noviembre 2,010 a Julio 2,011, encontrando que de las 164 muestras positivas por prueba rápida, 103 fueron confirmadas mediante el método de ELISA y enviadas a la CDC de Atlanta para su tipificación. Se concluyó que los genotipos predominantes fueron las Cepas Comunes, que en su mayoría correspondieron a los genotipos 1 y 2 (G1, G2) que afortunadamente concuerdan con los serotipos incluidos en las vacunas disponibles a nivel nacional y los menos comunes correspondieron a las Mezclas y genotipos No Tipificables.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA

#### 2.1.1 *Agente infeccioso*

El género rotavirus pertenece a la familia *Reoviridae*. Es un virus ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena, en 11 segmentos. Se han identificado siete grupos principales de rotavirus, denominados de la A a la G. Sin embargo, sólo los grupos A, B y C infectan a los seres humanos, siendo el grupo A el más importante.<sup>25</sup>

La partícula viral está compuesta de tres capas proteicas concéntricas alrededor del genoma y tiene forma de rueda. La capa protéica más externa de la partícula de virus está compuesta por dos proteínas virales superficiales: VP4 y VP7.<sup>1</sup>

La clasificación de rotavirus de acuerdo con el serotipo está basada en especificaciones antigénicas de estas dos proteínas. Tanto la proteína VP7, llamada de tipo G por ser una glicoproteína, como la VP4, llamada de tipo P por ser sensible a la proteasa, inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y están involucradas con la inmunidad protectora.

Existen 15 serotipos G y 14 serotipos P. Para los serotipos G se observa una perfecta correlación entre serotipo y genotipo. Sin embargo, para el serotipo P no se observa esa correlación. Existen 20 genotipos P, siempre denominados por un número de 1 a 20 en corchetes, por ejemplo P[4]. Los genes que codifican los antígenos G y P se agregan independientemente, lo que permite observar varias combinaciones de G y P.<sup>25</sup> Cuatro cepas predominan en todo el mundo, incluyendo Latinoamérica: G1P[8], responsable por la mayoría de las infecciones; G2P[4], G3P[8] y G4P[8]. Además de estas cuatro, se han descrito otras con el serotipo G5, G8 y G9. El serotipo G9 podrá ser considerado el quinto serotipo de importancia mundial.<sup>36</sup>

#### 2.1.2 *Transmisión*

Los mecanismos exactos de transmisión continúan siendo estudiados, pero el contacto directo fecal-oral está considerado como el más importante. También hay evidencias de propagación a través de gotitas de saliva y de secreciones del tracto respiratorio.<sup>31</sup>

El virus es altamente infectante y muy estable en el medio ambiente: puede sobrevivir horas en las manos e incluso días en superficies sólidas, y permanece estable e infeccioso en heces humanas hasta por una semana. Las personas con rotavirus excretan grandes cantidades de partículas virales antes de que comiencen los síntomas de la enfermedad, durante todo el curso de la diarrea y, en un tercio de los casos, hasta una semana después de que los síntomas terminan. Muchas personas excretan el virus sin presentar diarrea.<sup>31</sup>

El contagio de persona a persona a través de las manos parece ser responsable de diseminar el virus en ambientes cerrados, como hogares y hospitales. La transmisión entre niños en guarderías es causada por el contacto directo y mediante alimentos o juguetes contaminados. Las heces suelen contener 100 billones de partículas virales por mililitro, y la dosis infecciosa es de 10.000 a 10 millones de partículas virales. Aunque el rotavirus ha sido identificado en varias especies animales, tanto salvajes como domésticas, no parecen tener un papel importante como reservorios ni en la transmisión a seres humanos. <sup>18</sup>

### *2.1.3 Incubación*

El período de incubación, en general, es de 24-48 horas.<sup>18</sup>

### *2.1.4 Inmunidad*

Una primera infección induce una respuesta inmune local y sistémica al serotipo causal (inmunidad homotípica) y a un alto porcentaje de otros serotipos (inmunidad heterotípica). Por eso, después de la primera infección, 88% de los niños están protegidos contra una infección grave. Tras la segunda infección, 100% han desarrollado inmunidad contra infecciones graves y la mayoría de ellos contra cualquier enfermedad por rotavirus.<sup>25</sup>

En los países en desarrollo, 65% a 80% de los niños tienen anticuerpos contra el rotavirus a la edad de 12 meses y 95% a la edad de 24 meses. Por este motivo, la incidencia de la enfermedad sintomática disminuye rápidamente después de los 24 meses de edad, y las infecciones repetidas pueden ser asintomáticas o acompañarse de sintomatología leve. En general, los niños infectados por rotavirus durante los tres primeros meses de edad son asintomáticos, mientras que los que se infectan por primera vez después de esa edad en su

mayoría presentan síntomas. La explicación de este hallazgo no está del todo clara, pero parece estar vinculada a la presencia de anticuerpos maternos.<sup>23</sup>

### *2.1.5 Distribución*

La distribución de esta virosis es universal. La incidencia de diarrea por rotavirus es similar en los países desarrollados y en desarrollo, donde aproximadamente un tercio de las gastroenteritis severas son atribuibles al rotavirus. Las mejoras ambientales de la calidad del agua o de los alimentos tienen pocas probabilidades de cambiar la incidencia de la infección.<sup>28</sup>

### *2.1.6 Epidemiología de la enfermedad*

En países de clima templado las infecciones predominan en invierno, mientras que en los países tropicales los casos suelen ocurrir durante todo el año, aunque pueden registrarse picos más altos en invierno. Por lo tanto, un niño que nazca en un país de clima templado, después de la estación de invierno, no estará expuesto al virus hasta el siguiente año, en tanto que un niño que nazca en un país tropical estará expuesto al virus durante todo el año.<sup>30</sup>

Es por esto que el promedio de edad de las infecciones es más bajo en los países de clima tropical, donde los niños se enferman en su primer año de vida, en comparación con el promedio de aquellos que viven en países de clima templado, quienes suelen infectarse entre los dos y tres años de edad.

### *2.1.7 Carga de la enfermedad*

Casi medio millón de niños que mueren anualmente por infección de rotavirus se encuentran en países en desarrollo. La tasa de mortalidad es muy alta en esos países, debido a una combinación de factores como acceso limitado a servicios de salud (terapia de rehidratación) y un mayor predominio de la desnutrición.

Según Parashar entre 1986 y 2000 el rotavirus causó anualmente en todo el mundo 111 millones de episodios de diarrea infantil que requerían sólo cuidados en el hogar, 25 millones

de consultas, dos millones de hospitalizaciones y un promedio de 440 mil muertes. Es decir que a los 5 años de edad, casi todos 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 aproximadamente uno de cada 293 murió.

Un estudio más reciente del mismo autor estima que para el período de 2000 a 2004 hubo un incremento de las muertes de niños por rotavirus, que ascendieron a más de 600 mil a nivel global. En América Latina se estima que 10 millones de niños sufren esta enfermedad todos los años, lo que resulta en dos millones de consultas. De ellos, 75 mil son hospitalizados y 15 mil mueren.<sup>3,36</sup>

### *2.1.8 Estudios económicos*

Se deben realizar estudios económicos en el ámbito de la salud que permitan a los responsables de la toma de decisiones optar por la introducción de una vacuna o por la expansión del grupo de edad que recibirá las vacunas que ya se utilizan en el país. A través de estudios de costos es posible medir la carga económica para la sociedad de una enfermedad prevenible por vacunación.

Tratándose de rotavirus, los aspectos económicos son importantes por la carga de morbilidad y mortalidad en los sistemas de salud, en la familia y en la sociedad en general. Hay que considerar el costo directo de la atención relacionado con la hospitalización, las consultas, las pruebas diagnósticas y el tratamiento, pagados por el sistema de salud, la familia o ambos. Otros costos directos son los gastos de la familia relacionados con las visitas hospitalarias, como los costos de transporte, alimentación y hospedaje. Además, hay costos indirectos en términos de la producción perdida por ausentismo laboral y los inmensurables costos sociales.

También es necesario realizar estudios para estimar el costo de incorporar un programa de vacunación y evaluar la disponibilidad económica a mediano y largo plazo con el objetivo de garantizar la sostenibilidad financiera de introducir una vacuna. Esta segunda evaluación previa a la introducción de una vacuna es un componente crucial en el proceso de decisión junto a los Programas Nacionales de Inmunización.<sup>28</sup>

## 2.2 ASPECTOS CLÍNICOS

### 2.2.1 Patogénesis

Los rotavirus tienen la capacidad de adherirse al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal. El principal sitio de replicación del rotavirus son los enterocitos maduros sobre las vellosidades del intestino delgado alto, pero también se disemina hasta el íleo. Las lesiones en la mucosa se producen como resultado de la destrucción selectiva de las puntas de las vellosidades del intestino.<sup>33</sup>

El mecanismo principal de inducción de la diarrea debido a la infección por rotavirus es la disminución de la absorción de sal, glucosa y agua, como resultado del daño intestinal, y el reemplazo de células epiteliales de absorción por células secretoras de las criptas vellosas. La duración de los síntomas será proporcional a la severidad de las lesiones.

Finalmente, hay evidencias de otro mecanismo de inducción de la diarrea por la actuación de una glicoproteína no estructural del rotavirus (NSP4) como una enterotoxina viral. Esta glicoproteína conduce a elevaciones de niveles de calcio e induce una diarrea secretora, de manera semejante a las infecciones intestinales bacterianas, como shigelosis y cólera.<sup>33</sup>

### 2.2.2 Características clínicas

El vómito empieza temprano en el curso de la enfermedad y es seguido por la diarrea acuosa, que puede ser blanda y de corta duración o severa, con deshidratación secundaria a pérdidas de fluidos gastrointestinales. Son frecuentes la fiebre y el dolor abdominal. El vómito y la fiebre ceden en los 2-3 días de la enfermedad y la diarrea suele persistir durante 4 ó 5 días. Las infecciones tienden a ser más severas en niños entre 3 y 24 meses de edad.<sup>33,35</sup>

Como se ha mencionado, los niños infectados por rotavirus durante los 3 primeros meses de edad suelen ser asintomáticos, probablemente debido a los anticuerpos maternos. Asimismo, las personas con infecciones repetidas pueden ser asintomáticas o presentar síntomas leves debido a la inmunidad adquirida por infecciones anteriores.

### 2.2.3 Diagnóstico diferencial

Los síntomas pueden ser semejantes a otros agentes infecciosos que causan diarrea acuosa en infantes, tales como: Adenovirus entérico, Astrovirus, Calicivirus, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus* y hongos, como *Isospora belli*, que son más comunes en inmunodeprimidos.<sup>35</sup>

Los parásitos más frecuentes que causan diarrea son *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium*.<sup>35</sup>

### 2.2.4 Complicaciones

La principal complicación es la deshidratación severa que puede llevar al choque y a la muerte.

### 2.2.5 Tratamiento

El tratamiento consiste en reponer los líquidos perdidos. Cuando el vómito y la diarrea son graves es necesaria una terapia de rehidratación oral y, en los casos más severos, puede ser necesaria la rehidratación venosa. El uso de antibióticos es inapropiado.

El primer paso es establecer el grado de deshidratación a partir de los signos presentes, para elegir el tratamiento más apropiado. El niño debe ser evaluado y tratado según las reglas y planes de prevención y manejo de diarreas, disponibles en los manuales de AIEPI (Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia) de la OPS:<sup>31</sup>

**Plan A:** Es para los casos sin signos de deshidratación. Se recomienda dar al niño más líquidos que de costumbre y alimentarlo adecuadamente para prevenir la deshidratación y la malnutrición; es aconsejable llevar el niño al servicio de salud si no mejora en tres días o si presenta signos de gravedad, como vómitos repetidos, fiebre, numerosas deposiciones o resistencia a comer o beber.

**Plan B:** Es una terapia de rehidratación oral que comienza en el servicio local de salud y luego continúa en el hogar.

**Plan C:** Es el tratamiento indicado para los casos más graves, cuando el niño bebe poco o no es capaz de beber, se presenta con ojos hundidos, mucosas muy secas, o letárgico o inconsciente y es necesaria la rehidratación por vía endovenosa.<sup>31</sup>

## 2.3 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La vigilancia epidemiológica, según la definió Alexandre Langmuir en 1963, “es la observación continua de la distribución y tendencias de la incidencia de las enfermedades mediante la recolección sistemática, compilación y evaluación de informes de morbilidad y mortalidad, así como de otros datos relevantes y la diseminación de esas informaciones a los que necesitan conocerlas”.

Los datos obtenidos a través de esa vigilancia, su análisis e interpretación deben orientar la toma de decisiones en cuanto a las acciones de control.

### 2.3.1 *Objetivos de la vigilancia de las diarreas causadas por rotavirus*

1. Conocer la epidemiología de las diarreas por rotavirus.
2. Disponer de datos para evaluar la carga de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.
3. Aplicar las medidas de control necesarias.
4. Evaluar el impacto de la vacuna cuando esta sea introducida.<sup>31,40</sup>

- *Definición de casos:*

*Caso sospechoso:*

Todo niño menor de 5 años hospitalizado por diarrea aguda.

Se define como:

- Niño menor de 5 años: todo niño de cero a cuatro años, 11 meses y 29 días de edad.
- Hospitalizado: el niño ingresado a la sala de rehidratación o a la sala de hospitalización.

En los hospitales donde no existe una sala de rehidratación, se considera hospitalizado todo niño que reciba rehidratación oral o parenteral en el ambiente hospitalario, aunque no sea ingresado en la sala de hospitalización.

- Diarrea aguda: tres o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas, con hasta 14 días de duración. Si bien la consistencia de las heces es más importante que el número de evacuaciones, hay que considerar que los niños con lactancia materna exclusiva suelen presentar heces líquidas.<sup>33</sup>

Deben ser considerados los siguientes criterios de exclusión:

- Tener 5 años de edad cumplidos o más.
- Presentar diarrea prolongada (más de 14 días de duración).
- Haber sido hospitalizado por otra razón, aunque presente diarrea.
- Haber tomado la muestra de heces después de 48 horas post-ingreso hospitalario, por el riesgo de tratarse de infección hospitalaria.
- Haber sido referido a los hospitales centinela desde otros centros, en los cuales hayan permanecido hospitalizados por más de 24 horas por el cuadro de diarrea en curso.<sup>33</sup>

*Caso confirmado:*

Caso sospechoso que tiene una muestra de heces oportuna cuyo resultado de laboratorio es positivo para rotavirus. En brotes, se confirman aquellos en los que se establezca el nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.<sup>33</sup>

*Caso inadecuadamente investigado:*

Caso sospechoso en el cual no se logró obtener el resultado de la prueba de laboratorio, ni establecer un nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio en brotes.<sup>33</sup>

*Caso descartado:*

Caso sospechoso que tiene una muestra de heces oportuna cuyo resultado de laboratorio es negativo para rotavirus. Se define como oportuna la muestra de heces tomada hasta 48 horas post-ingreso hospitalario.<sup>33</sup>

### 2.3.2 Estrategias de vigilancia

#### *Tipo de vigilancia*

Se recomienda realizar la vigilancia de las diarreas causadas por rotavirus a través de unidades centinelas en hospitales. Esta modalidad, aunque tenga algunas limitaciones desde el punto de vista de la representatividad poblacional, permite obtener los datos necesarios a menor costo, posibilitando llamar la atención sobre situaciones de riesgo.

Priorizar la vigilancia sobre casos hospitalizados se justifica por las siguientes razones:

1. Las hospitalizaciones por diarreas graves son relativamente frecuentes en esta enfermedad.
2. Las hospitalizaciones son fáciles de detectar. En los lugares donde la mayoría de los niños con diarrea grave por rotavirus tienen probabilidad de recibir tratamiento hospitalario, la búsqueda de casos será más fácil y requiere menos recursos que si fuera hecha en la comunidad.
3. Las hospitalizaciones representan un costo significativo en los recursos de salud. A través de esta vigilancia se puede demostrar la carga económica de la enfermedad.
4. Los hospitales tienen servicios de laboratorio, lo cual facilita la toma, almacenamiento, transporte y procesamiento de las muestras para determinar la presencia de rotavirus y confirmar los casos sospechosos.
5. La incorporación de la vigilancia de la invaginación intestinal es factible en esta modalidad de vigilancia.<sup>31,33</sup>

#### *Criterios de selección de los hospitales centinela:*

Se recomienda considerar los siguientes criterios técnicos y operativos:

1. Priorizar los hospitales que cuenten con una población definida demográfica y geográficamente.
2. El hospital centinela deberá ser accesible en sus diferentes dimensiones: geográfica, económica y organizacional.
3. El hospital centinela deberá ser representativo de la población objeto de la vigilancia, es decir, de los menores de 5 años.
4. A fin de contar con un número suficiente de hospitalizaciones asociadas con rotavirus, cada hospital centinela deberá tener un promedio anual de ingresos por diarrea de por lo menos 250 a 500 niños menores de 5 años. Sobre la base de un cálculo moderado de 30% de casos de diarrea grave atribuibles al rotavirus, se deberían esperar 75 a 150 casos de rotavirus, anualmente.
5. El hospital centinela deberá tener capacidad para la toma y almacenamiento de las muestras.
6. El hospital centinela deberá realizar pruebas de detección de rotavirus mediante métodos de detección rápida de antígenos o contar con un sistema fiable para transportar las muestras a un laboratorio de referencia.
7. El hospital deberá contar con los recursos humanos y logísticos necesarios para implementar el sistema de vigilancia centinela.
8. Deberá haber compromiso institucional.<sup>33,31</sup>

### *3.3 Estructura funcional del sistema de vigilancia*

#### Coordinador General

El coordinador en el país del sistema de vigilancia epidemiológica de las diarreas por rotavirus tendrá las siguientes funciones y responsabilidades:

- Monitorear el desarrollo de las acciones en cada uno de los hospitales centinela, identificando eventuales problemas y apoyando la búsqueda de soluciones.
- Hacer seguimiento y evaluar periódicamente los datos obtenidos.
- Garantizar que la información generada en todos los hospitales centinela del país sea consolidada y analizada.
- Elaborar el informe nacional.
- Retroalimentar la red hospitalaria centinela del país.
- Difundir mensualmente la información a través de la OPS.<sup>33</sup>

#### Responsable del laboratorio

- Ser la referencia técnica nacional para el diagnóstico de laboratorio de las diarreas por rotavirus.
- Vigilar que los insumos de laboratorio estén disponibles permanentemente para no discontinuar la vigilancia.
- Coordinar con los laboratorios de los hospitales para el correcto funcionamiento del flujo de las muestras.
- Evaluar las acciones y los datos en conjunto con los responsables de la vigilancia.
- Realizar el control de calidad para los laboratorios de los hospitales centinela que procesan muestras para diagnóstico de rotavirus.
- Realizar las pruebas confirmatorias y tipificación del rotavirus de las muestras positivas.<sup>33,31</sup>

#### Equipo del hospital centinela

Se sugiere que cada equipo esté conformado por un epidemiólogo o responsable de la información, un responsable del laboratorio local y un responsable clínico, con las siguientes funciones y responsabilidades:

#### Epidemiólogo o responsable de la información

- Recolectar la información generada en el área clínica (registros hospitalarios) y del laboratorio.
- Introducir los datos en una base diseñada específicamente.

- Ingresar los resultados de laboratorio en la base de datos.
- Consolidar los datos de los casos sospechosos ingresados al sistema, el primer día de cada mes.
- Analizar los datos mensualmente, incluyendo la evaluación de los indicadores de vigilancia.
- Elaborar un informe mensual.
- Retroalimentar al equipo hospitalario mensualmente.
- Enviar el informe local al coordinador general del sistema de vigilancia epidemiológica de las diarreas causadas por rotavirus del país antes del día 5 de cada mes.<sup>33,31</sup>

#### Responsable del laboratorio local

- Recibir la muestra de heces.
- Almacenar adecuadamente la muestra.
- Realizar la prueba diagnóstica oportunamente o garantizar el transporte adecuado al laboratorio de referencia.
- Informar el resultado de la prueba al epidemiólogo o responsable de la información.
- Enviar las muestras positivas e indeterminadas, así como 10% de aquellas que resultaron negativas, al laboratorio central de referencia del país, para el control de calidad.
- Recolectar los resultados de esas muestras e informar al equipo.<sup>33,</sup>

#### Responsable clínico

- Capacitar al equipo del hospital de los diversos turnos para participar de la vigilancia.
- Garantizar la toma adecuada de las muestras de heces.
- Vigilar la oportuna y adecuada captación de datos de los pacientes elegibles.
- Hacer el seguimiento de la participación del personal clínico del hospital.

El equipo de cada hospital deberá elaborar mensualmente un informe con los datos de vigilancia, el cual debe ser enviado al director del hospital y al coordinador general del sistema de vigilancia de las diarreas causadas por rotavirus. Además se deben discutir las debilidades de la vigilancia, esclarecer las dudas y proponer los cambios necesarios para garantizar un buen funcionamiento del sistema de vigilancia establecido.<sup>31,33</sup>

### *2.3.4 Procedimientos de la vigilancia*

Para cada caso sospechoso ingresado al hospital centinela se deberá:

- Llenar la ficha de investigación epidemiológica. Será llenada al ingreso hospitalario y al momento del alta deberá ser debidamente completada.
- Ingresar el caso en la base de datos correspondiente. Hacer una copia de seguridad al final de cada día de trabajo.
- Obtener una muestra de 5 a 10 ml de heces al primer contacto con el paciente y enviarla de inmediato al laboratorio del hospital.
- Registrar en la ficha de investigación los días de hospitalización requeridos para el tratamiento de la diarrea, porque el niño puede haber quedado hospitalizado durante un plazo mayor por cualquier otra causa. Ese registro de los días de hospitalización necesarios para el tratamiento de la diarrea contribuirá para el cálculo de la carga de la enfermedad.
- Registrar en la ficha de investigación el número de días de internación en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuando aplique.
- Clasificar el caso tan pronto estén disponibles los resultados de laboratorio que confirmen o descarten la infección por rotavirus.
- Mantener actualizado el envío de datos de acuerdo con el flujo de información establecido por el sistema de vigilancia.
- Consolidar y analizar los datos.
- Elaborar y difundir los informes para toda la red de vigilancia.<sup>31,33</sup>

### *2.3.5 Diagnóstico de laboratorio*

#### *Toma de muestras*

Es necesario obtener una muestra de heces de todos los casos sospechosos al primer contacto con el paciente. Esta muestra debe ser tomada dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario. Para esto se debe:

1. Recolectar de 5 a 10 ml de heces fecales (aproximadamente un pulgar) e introducirlas en el frasco con la ayuda de una espátula o bajalengua desechable. Se

puede estimular el esfínter anal de los menores de un año con un hisopo estéril y esperar a que se produzca la deposición en un pañal descartable puesto al revés para que no se absorba.

2. Una vez recolectada la muestra de heces, colocarla en un frasco limpio de tapa rosca debidamente identificado con el nombre del caso, fecha de la toma de la muestra y nombre del hospital. Introducir el frasco en una bolsita plástica individual, para evitar el derrame accidental del material.
3. Enviar de inmediato la muestra al laboratorio, adjuntando el formulario propio según las normas del hospital.<sup>9,40</sup>

#### Almacenamiento y transporte de muestras

- La muestra debe ser almacenada, por un máximo de siete días, en una refrigeradora entre +2° C y +8° C, hasta su envío al laboratorio de referencia.
- En el laboratorio de referencia, se recomienda separar de inmediato las muestras en tres viales, cada uno con un tercio de la muestra y almacenar uno de ellos entre +2 y +8o C y los otros dos viales en un congelador a -20o C, hasta el momento de realizar las pruebas de confirmación y tipificación. Es necesario añadir tres gotas de glicerol en cada vial y mezclar suavemente antes de poner en el congelador.
- Se deben evitar ciclos de congelación y descongelación para garantizar la viabilidad del virus en el material congelado.
- En caso de almacenamiento por más de cuatro meses, se recomienda una temperatura de -70o C.

Teniendo en cuenta el número de pruebas disponibles en los estuches comerciales utilizados para realizar la prueba de inmunoensayo enzimático de rotavirus, el laboratorio puede esperar obtener un número mayor de muestras para procesarlas. Eso es factible porque para establecer las conductas terapéuticas indicadas para diarrea por rotavirus no hay que esperar los resultados de los análisis de laboratorio.

Para los casos en que es necesario determinar la presencia de agentes enteropatógenos bacterianos o parasitarios, las normas específicas de toma, manejo y análisis de las muestras deben ser obtenidas de otras fuentes.<sup>9,33</sup>

### *2.3.6 Métodos para la detección del rotavirus*

Existen varios métodos para la detección de rotavirus. Los métodos disponibles son el inmunoensayo enzimático, la electroforesis de ARN (PAGE) y el uso de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR).

La apariencia característica del virus en forma de rueda puede ser identificada por microscopía electrónica. De todos ellos se recomienda utilizar el inmunoensayo enzimático en el formato de ELISA por ser un método rápido, sensible y menos costoso.

Los rotavirus suelen ser detectables en materia fecal por pruebas de inmunoensayo enzimático hasta una semana después de la infección. A través de ELISA se pueden identificar antígenos del virus (proteína de cápside VP6) en muestras de materia fecal. Las muestras diluidas son enfrentadas con anticuerpos antiVP6 fijados a un soporte sólido. En caso de que la muestra contenga partículas virales de rotavirus, estas se unirán al anticuerpo y formarán un complejo, que será posteriormente revelado por una reacción enzimática de color.

La intensidad del color que adquiera puede medirse por absorbancia en espectrofotómetro y está en proporción directa con la cantidad de antígenos virales presentes en la muestra.<sup>15</sup>

### *2.3.7 Interpretación de los resultados de laboratorio*

En todos los casos que resulten positivos, se deberá enviar una fracción de la muestra al laboratorio central de referencia del país para la prueba confirmatoria y tipificación del virus. Para los que resulten indeterminados, el examen deberá ser repetido por el laboratorio central de referencia del país; si es confirmado, se seguirá el flujo de muestra con resultado positivo.

Los casos que resulten negativos no requieren repetir la prueba y serán considerados descartados. Sin embargo, se recomienda solicitar al laboratorio local el envío de por lo menos 10% de muestras negativas al laboratorio central de referencia del país para un control de calidad de las pruebas.

### 2.3.8 Análisis de datos

Es importante realizar los análisis de datos periódicamente con el objetivo de conocer el comportamiento de la enfermedad y monitorear el sistema de vigilancia. Se deben describir los casos sospechosos y confirmados según el tiempo y las semanas epidemiológicas del inicio de la diarrea y hacer el consolidado mensual según la edad de los niños y el lugar de ocurrencia de los casos. También se debe establecer si es un caso aislado o si se trata de un brote en guardería, otra institución o en la comunidad.

Para ello, es necesario recolectar semanalmente y consolidar mensualmente los siguientes datos:

- Número de hospitalizaciones por cualquier causa en niños menores de 5 años de edad.
- Número de hospitalizaciones por diarrea en niños menores de 5 años de edad.
- Número de casos sospechosos de diarrea por rotavirus hospitalizados.
- Número de casos sospechosos de diarrea por rotavirus con muestras de heces tomadas oportunamente.
- Número de casos sospechosos de diarrea por rotavirus con fichas epidemiológicas.
- Número de casos sospechosos de diarrea por rotavirus con fichas epidemiológicas y con muestras de heces tomadas oportunamente.
- Número de casos confirmados de hospitalizaciones por diarrea por rotavirus en niños menores de 5 años de edad.
- Número de muestras positivas para el rotavirus con fichas epidemiológicas.
- Número de días de hospitalización necesarios para tratar los casos confirmados de diarrea por rotavirus.
- Promedio de días de hospitalización necesarios para tratar los casos confirmados de diarrea por rotavirus, es decir, la suma de los días de hospitalización para tratar los casos confirmados de diarrea por rotavirus, dividida por el número de casos confirmados de hospitalización por diarreas por rotavirus.
- Si se trata de un brote en una misma institución (guarderías infantiles, centros geriátricos u hospitales) o localidad, tomar una muestra de 5 a 10 casos sospechosos

para caracterizar la etiología del brote. Los demás casos pueden ser confirmados por nexos epidemiológicos.

- Acondicionar y enviar las muestras de heces al laboratorio pertinente
- Analizar los datos por tiempo, lugar y persona, y verificar si hay relación entre los casos sospechosos.
- Formular hipótesis más puntuales.
- Orientar las acciones de control de acuerdo con el análisis de los datos.
- Elaborar un informe preliminar con los datos obtenidos en las investigaciones de campo.
- Una vez obtenidos los resultados de las pruebas de laboratorio, elaborar el informe final del brote y divulgarlo en las instancias correspondientes.<sup>33</sup>

El equipo de investigadores de campo debe conocer la enfermedad y todos los procedimientos para la toma, almacenamiento y transporte de muestras, además de las orientaciones generales para el control de diarreas que son necesarias para informar a las personas del lugar.

## **2.4 MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL**

### *2.4.1 Medidas generales*

- Dado que el virus suele diseminarse a través de manos contaminadas, todos los miembros de la familia, y el personal de servicios de salud y de guarderías deben lavarse las manos después de limpiar a un niño que haya defecado, después de eliminar la deposición del niño, después de defecar, antes de preparar los alimentos, antes de comer y antes de alimentar a un niño.
- Es importante que la familia, el personal de salud y de guarderías recojan rápidamente las deposiciones de niños y lactantes y las envuelvan en una hoja de periódico o las echen en la letrina. Además, se recomienda lavar bien los juguetes que haya utilizado el niño, por el riesgo de que hayan estado en contacto con su boca y estén contaminados.
- El agua para beber debe tomarse de la fuente más limpia disponible y ser hervida.

- Todas las familias deben disponer de una letrina limpia o ser orientadas a defecar lejos de la casa, en un sitio que quede a una distancia de por lo menos 10 metros del lugar donde se encuentra el agua para el consumo.
- La lactancia materna exclusiva es altamente recomendable para disminuir la exposición al virus.

Aunque el mejoramiento de la higiene, el abastecimiento de agua y la eliminación de aguas residuales son medidas que pueden contribuir a disminuir episodios severos de diarrea, la incidencia similar de la enfermedad por rotavirus tanto en países desarrollados como en desarrollo lleva a concluir que el control de la enfermedad no se logrará exclusivamente con esas medidas.<sup>31</sup>

#### *2.4.2 Vacunas contra rotavirus*

En agosto de 1998 se autorizó en los Estados Unidos de América (EUA) una vacuna tetravalente preparada a partir de cepas humana y de rhesus (RRT-TV, RotashieldR, Wyeth Laboratories, Inc., EUA), recomendada para la vacunación de lactantes a los 2, 4 y 6 meses de edad. Varios meses después, cuando ya habían sido utilizadas más de un millón de dosis de la vacuna, el VAERS (Sistema de Reporte de Eventos Adversos a Vacunas, por sus siglas en inglés) detectó un número mayor al esperado de invaginación intestinal en niños, dentro de la semana posterior a la aplicación de la vacuna. Por este motivo, en julio de 1999 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) suspendieron el uso de esta vacuna, la cual fue de inmediato retirada del calendario de vacunación del país.

Hay controversias en cuanto a la magnitud del riesgo de intususcepción con esta vacuna, pero parece limitarse a las dos semanas posteriores a la administración de las dos primeras dosis y ser más alto de 3 a 7 días después de la primera dosis. Según los CDC, el rango de riesgo variaba desde 1:4.600 a 1:11.000 vacunados.

Actualmente hay nuevas vacunas en el mercado que han demostrado eficacia contra la diarrea severa causada por rotavirus. Están constituidas por virus vivos atenuados y se administran al lactante por vía oral, en dosis múltiples. Los estudios realizados para evaluar la seguridad de estas vacunas no han dado pruebas de mayor riesgo de invaginación intestinal en los vacunados.

Como ocurre con la infección rotavírica natural, se espera que estas vacunas confieran inmunidad parcial después de una dosis y mayor protección con dosis posteriores, y que sean eficaces y seguras para prevenir la enfermedad severa.<sup>39,42,44</sup>

### *2.4.3 Control del brote*

No es necesario aislar a una persona que presente diarrea por rotavirus ni excluir a los niños de sus guarderías. Sin embargo, mientras persista la excreción y diseminación de virus (por lo general hasta el octavo día de la infección) se debe evitar el contacto directo de los lactantes y niños de corta edad con personas que padezcan gastroenteritis aguda dentro de la familia y en instituciones (guarderías infantiles y hospitales). En tal sentido, es importante mantener prácticas higiénicas y sanitarias cuidadosas, entre ellas:

1. Las personas que cuidan de lactantes o personas mayores deben lavarse las manos frecuentemente.
2. Hay que proteger el agua para beber de posibles fuentes de infección y en todos los casos hervirla antes del consumo.
3. Se ha demostrado que en las guarderías infantiles la colocación de una protección (por ejemplo, una tela plástica) sobre los pañales puede evitar que se dispersen las heces, lo que disminuye la transmisión de la infección.
4. La inmunización pasiva a través de la administración oral de inmunoglobulina específica, cuando sea factible, puede brindar mayor protección a los niños inmunodeficientes o recién nacidos de bajo peso.
5. La leche materna también puede proteger contra la infección y aminorar la intensidad de la diarrea.<sup>16</sup>

## **2.5 VIGILANCIA DE LA INVAGINACIÓN INTESTINAL**

Dado lo ocurrido con la vacuna RotashieldR, la OMS recomienda atención especial en el seguimiento de todos los casos de eventos adversos severos, particularmente la invaginación intestinal o intususcepción- registrados después de la administración de la vacuna. Sin embargo, como la incidencia de invaginación intestinal varía entre países e incluso entre ciudades de un mismo país, se recomienda iniciar la vigilancia de invaginación intestinal entre los niños menores de 1 año, para tener datos de base antes de la

introducción de una nueva vacuna contra el rotavirus. De este modo será posible identificar y evaluar cualquier riesgo adicional que pueda ser atribuible a la vacunación.<sup>31,33</sup>

### *2.5.1 Aspectos clínicos*

La invaginación intestinal o intususcepción es un cuadro clínico grave que ocurre por plegamiento intestinal de una sección dentro de otra de su propio eje, como resultado de una alteración de la movilidad del intestino. Se presenta con ataques de dolor abdominal cada 10 a 15 minutos, vómitos y heces mucoides y sanguinolentas. También se puede palpar una masa abdominal en “forma de salchicha” y, durante los episodios de dolor, escuchar un aumento de los ruidos peristálticos.<sup>31,33</sup>

### *2.5.2 Aspectos epidemiológicos*

La invaginación intestinal es rara en lactantes menores de 3 meses y poco frecuente en mayores de 36 meses de edad. Entre los 3 y 36 meses de edad, suelen ocurrir 80% a 90% de los casos. La proporción de casos entre hombres y mujeres es 3:1.

### *2.5.3 Diagnóstico*

La invaginación intestinal se sospecha por la historia clínica y el examen físico del paciente; el diagnóstico se confirma con una prueba radiológica (como enema de bario o tomografía computarizada), ultrasonido o con cirugía.

### *2.5.4 Definiciones de caso*

- **Caso sospechoso:** Todo niño menor de 1 año del cual el médico sospechó invaginación intestinal con base en la historia clínica o por el examen físico.
- **Caso confirmado:** Todo caso sospechoso con diagnóstico confirmado a través de imagen radiológica, ultrasonido o del informe de la cirugía realizada.<sup>31</sup>

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 General

- Tipificar el virus Rotavirus en pacientes menores de 5 años con deshidratación causada por diarrea acuosa aguda y/o vómitos, atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Roosevelt.

#### 3.2 Específicos

- Describir la presentación clínica del paciente con diarrea por Rotavirus.
- Confirmar la infección por Rotavirus por prueba rápida.
- Confirmar la infección por Rotavirus por método de ELISA de muestras de pacientes con prueba rápida positiva.
- Tipificar las cepas de Rotavirus circulantes en los pacientes atendidos en el Servicio de Emergencia.
- Determinar los grupos de serotipos predominantes de Rotavirus en nuestra población.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

- Descriptivo – Transversal.

### **4.2 POBLACIÓN**

- Niños menores de 5 años con deshidratación causada por diarrea acuosa aguda y/o vómitos, atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Roosevelt.

### **4.3 MUESTRA**

- Tomando como referencia los datos estadísticos y epidemiológicos del Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, a cerca del brote de rotavirus ocurrido en Noviembre 2,008 a Julio 2,009, en donde se brindó atención médica aproximadamente a 8 niños/día que cumplían con la definición de caso, no será necesario realizar muestreo ya que se trabajará con la población total de niños que consulten, teniendo en consideración un probable aumento de la afluencia de consultas hasta un 100%, con lo cual sería de la misma manera factible de trabajar.

### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Muestra de heces procedente de niños menores de 5 años con deshidratación causada por diarrea acuosa aguda y/o vómitos, que sea positiva para la prueba rápida de Vikia Rota-Adeno® atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Roosevelt y que tengan ficha correctamente llena.

### **4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Muestra de heces que tenga más de 24 horas de haber sido recolectada y que haya sido almacenada a temperatura ambiente.
- Muestra de heces proveniente de niños con diarrea prolongada o crónica.

## **4.6 VARIABLES:**

### **4.6.1 Dependiente:**

- Infección por rotavirus.

### **4.6.1 Independientes:**

- Diarrea.
- Edad.
- Sexo.

## **4.7 RECURSOS**

### **4.7.1 Humanos:**

- Médicos Residentes.
- Médicos Internos y Externos.
- Pacientes.
- Técnicos y laboratoristas.

### **4.7.2 Materiales:**

- Boletas y lapiceros.
- Medios y recipientes adecuados para muestras.
- Guantes.
- Palillos y/o bajalenguas..
- Kit Vikia Rota-Adeno® de pruebas rápidas para Rotavirus.
- Computadora.
- Varios.

## **4.8 DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

- Se brindará una capacitación a Residentes e Internos del Servicio de Emergencia a cerca del Rotavirus, para la identificación de pacientes que cumplan con la definición de caso, para la toma de muestras y llenado correcto de la ficha de recolección de datos.

#### **4.8.1 Procedimiento:**

- Llenar la ficha de investigación epidemiológica. Esta ficha será llenada al ingreso hospitalario y al momento de obtener el resultado deberá ser debidamente completada.
- Ingresar el caso en la base de datos correspondiente.
- Obtener una muestra de 5 a 10 ml de heces al primer contacto con el paciente y enviarla de inmediato al laboratorio de Microbiología del hospital para realizársele la prueba rápida Vikia Rota-Adeno® para la determinación de la positividad para Rotavirus.
- Si aplica, se deberá registrar en la ficha de investigación los días de hospitalización requeridos para el tratamiento de la diarrea, porque el niño puede haber quedado hospitalizado durante un plazo mayor por cualquier otra causa. Ese registro de los días de hospitalización necesarios para el tratamiento de la diarrea contribuirá para el cálculo de la carga de la enfermedad.
- Clasificar el caso tan pronto estén disponibles los resultados de laboratorio que confirmen o descarten la infección por Rotavirus.
- Mantener actualizado el sistema de datos positivos.
- Consolidar y analizar los datos.
- Elaborar y difundir los informes para toda la red de vigilancia.

#### **4.8.2 Toma de la Muestra:**

Es necesario obtener una muestra de heces de todos los casos sospechosos al primer contacto con el paciente. Para esto se debe:

1. Recolectar de 5 a 10 ml de heces fecales (aproximadamente un pulgar) e introducirlas en el frasco con la ayuda de una espátula o bajalengua desechable. Se puede estimular el esfínter anal de los menores de un año con un hisopo estéril y esperar a que se produzca la deposición en un pañal descartable puesto al revés para que no se absorba.
2. Una vez recolectada la muestra de heces, colocarla en un frasco limpio de tapa rosca debidamente identificado con el nombre del caso, fecha de la toma de la muestra y

nombre del hospital. Introducir el frasco en una bolsita plástica individual, para evitar el derrame accidental del material.

3. Enviar de inmediato la muestra al laboratorio del Hospital Roosevelt, adjuntando el formulario propio según las normas del hospital.

#### **4.8.3 Muestras Positivas para Rotavirus:**

- Las muestras positivas para Rotavirus por medio de la prueba rápida Vikia Rota-Adeno® debe ser almacenada, por un máximo de siete días, en una refrigeradora entre +2° C y +8° C, hasta su envío al Laboratorio Nacional de Salud.
- En el Laboratorio Nacional de Salud, se separará de inmediato las muestras en tres viales, cada uno con un tercio de la muestra y se almacenará uno de ellos entre +2 y +8o C y los otros dos viales en un congelador a -20o C, se deben evitar ciclos de congelación y descongelación para garantizar la viabilidad del virus en el material congelado. En caso de almacenamiento por más de cuatro meses, se recomienda una temperatura de -70o C.
- En el Laboratorio Nacional de Salud se realizará una prueba confirmatoria mediante el método del ELISA, con la cual se establecerá la especificidad y sensibilidad de la prueba rápida.
- Posteriormente las muestras positivas para rotavirus mediante la prueba rápida Vikia Rota-Adeno® y confirmadas mediante el método de ELISA en el Laboratorio Nacional serán enviadas al CDC de Atlanta, USA para su posterior tipificación genotípica, con lo cual se podrá establecer la cepa de Rotavirus predominante en nuestro medio.

#### **4.9 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS**

- Los resultados obtenidos mediante la realización de las diferentes pruebas, serán ingresados y tabulados en una hoja de datos electrónica en Microsoft Excel, en donde serán organizados y procesados.
- Se obtendrán porcentajes y correlaciones entre los pacientes que consultaron y la cantidad de muestras positivas para Rotavirus mediante prueba rápida, confirmada mediante ELISA y tipificada en el laboratorio del CDC, Atlanta.

- Se realizará posteriormente un informe detallado con las actividades realizadas y los resultados obtenidos.

#### **4.10 DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN**

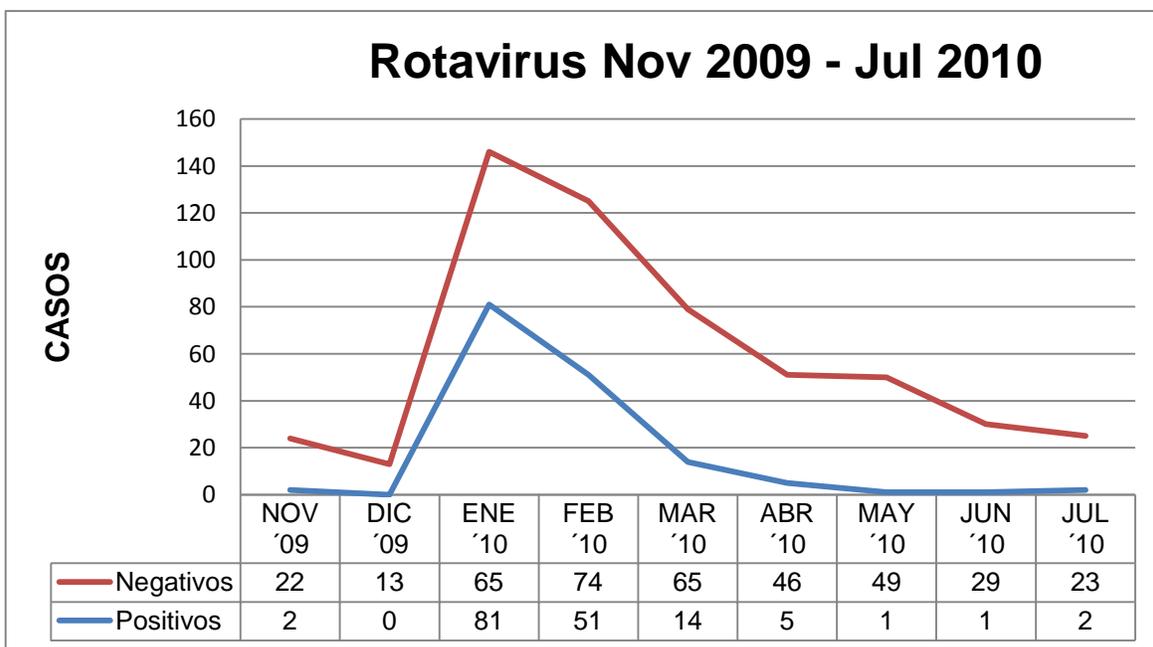
- Identificación del problema.
- Realización de anteproyecto.
- Elaboración de protocolo.
- Elaboración de boleta de recolección de datos.
- Validación de boleta de investigación.
- Capacitación a Residentes e Internos.
- Realización de la investigación.
- Toma de muestras.
- Tabulación de resultados obtenidos.
- Análisis e interpretación de resultados.
- Presentación de resultados obtenidos (Tablas, Graficas y Análisis).
- Elaboración de Informe Final.
- Presentación de Informe Final.

#### 4.11 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variable               | Definición Conceptual  | Definición Operacional   | Tipo de Variable       | Escala de Medición | Unidad de Medida        |
|------------------------|--|--|------------------------|--------------------|-------------------------|
| Infeción por Rotavirus | Estado patológico del organismo de los seres vivos, causado por la infección por Rotavirus.  | Datos obtenidos de los resultados de la prueba rápida Vlika Rota-Adeno®, realizada en la unidad de microbiología del Hospital Roosevelt.                         | Cualitativa Dicotómica | Nominal            | Positivo /<br>Negativo  |
| Diarrea                | La diarrea según la OMS se define 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 2 semanas". Si bien en lactantes y por razones obvias se considera diarrea a todo "aumento del número de deposiciones o disminución de su consistencia". | Datos obtenidos de la historia clínica del paciente, referida por el mismo o por los familiares acompañantes y consignados en la boleta de recolección de datos. | Cualitativa Dicotómica | Nominal            | Si / No                 |
| Edad                   | Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento, utilizando como escala de medición años, meses o días.   | Meses cumplidos que tiene el paciente desde la fecha de nacimiento hasta el momento de ingreso a la Emergencia del Hospital Roosevelt.                           | Cuantitativa Discreta  | Razón              | Meses                   |
| Sexo                   | Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina conocidas como sexos.  | Características fenotípicas que diferencian la identidad del paciente.   | Cualitativa Dicotómica | Nominal            | Masculino /<br>Femenino |

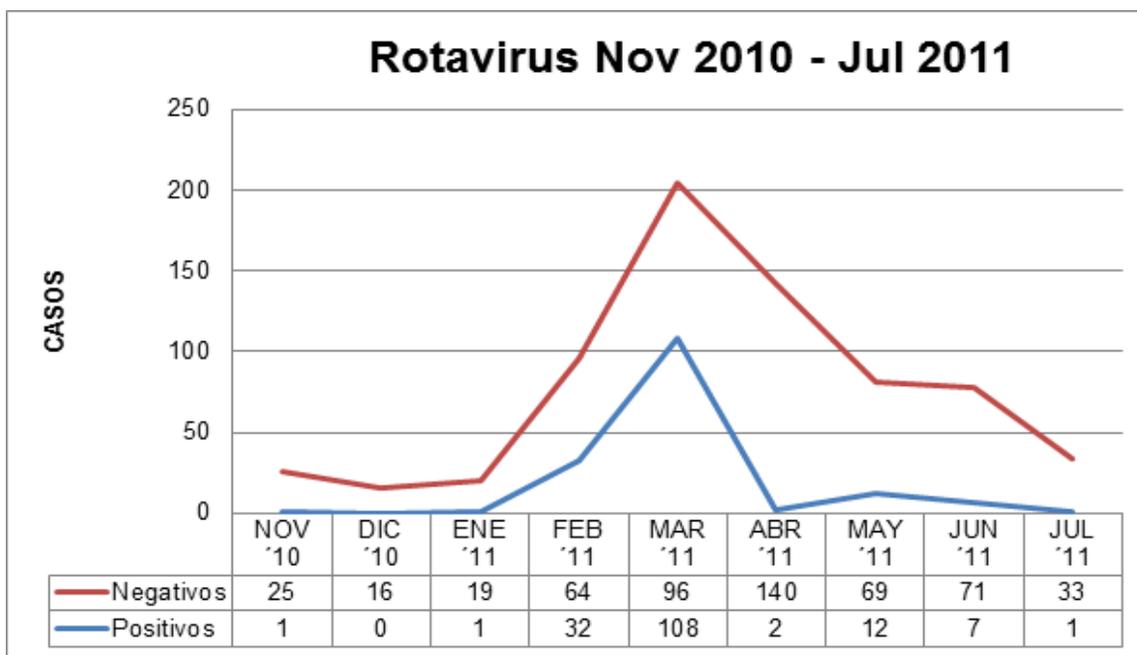
## V. RESULTADOS

Gráfica 1.



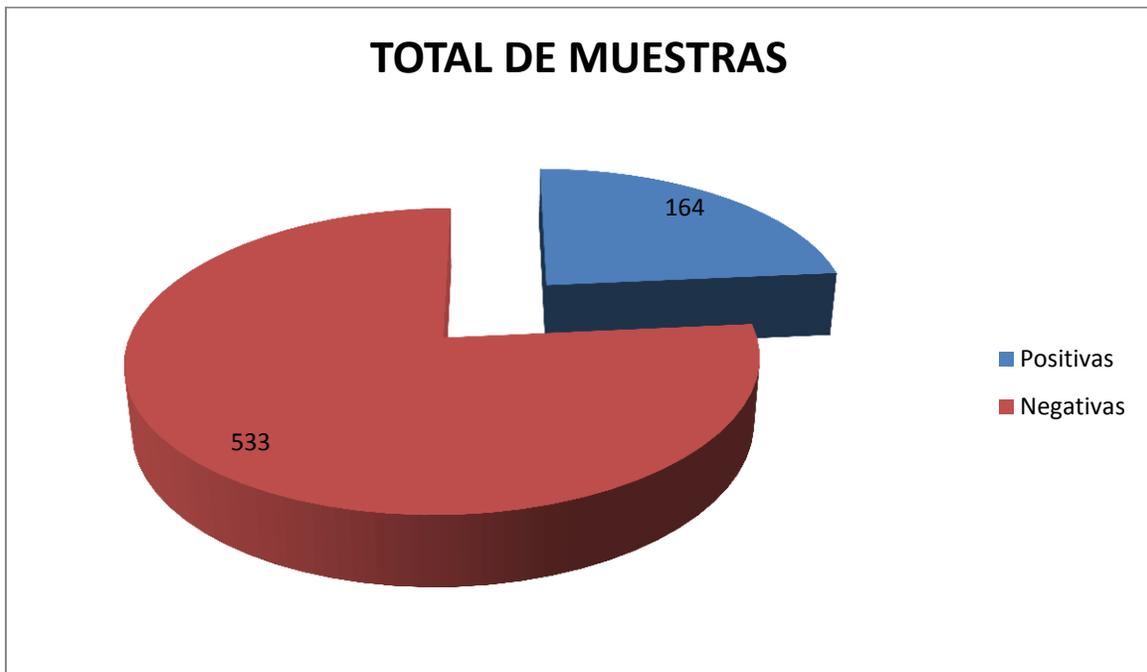
Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Gráfica 2.



Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Gráfica 3.



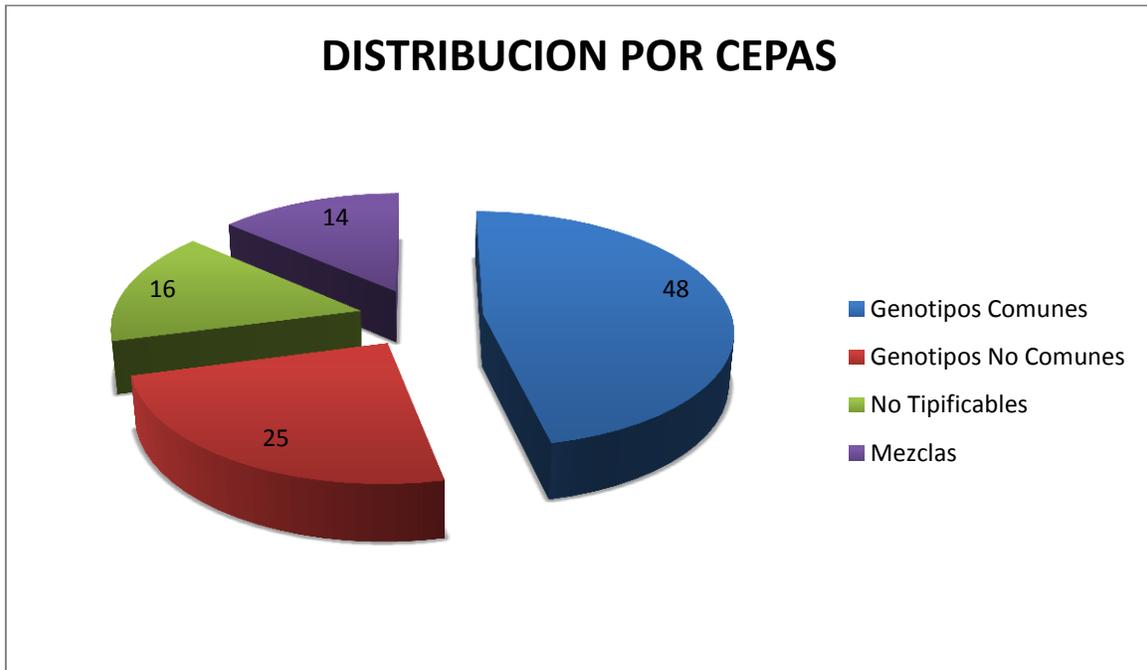
Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Gráfica 4.



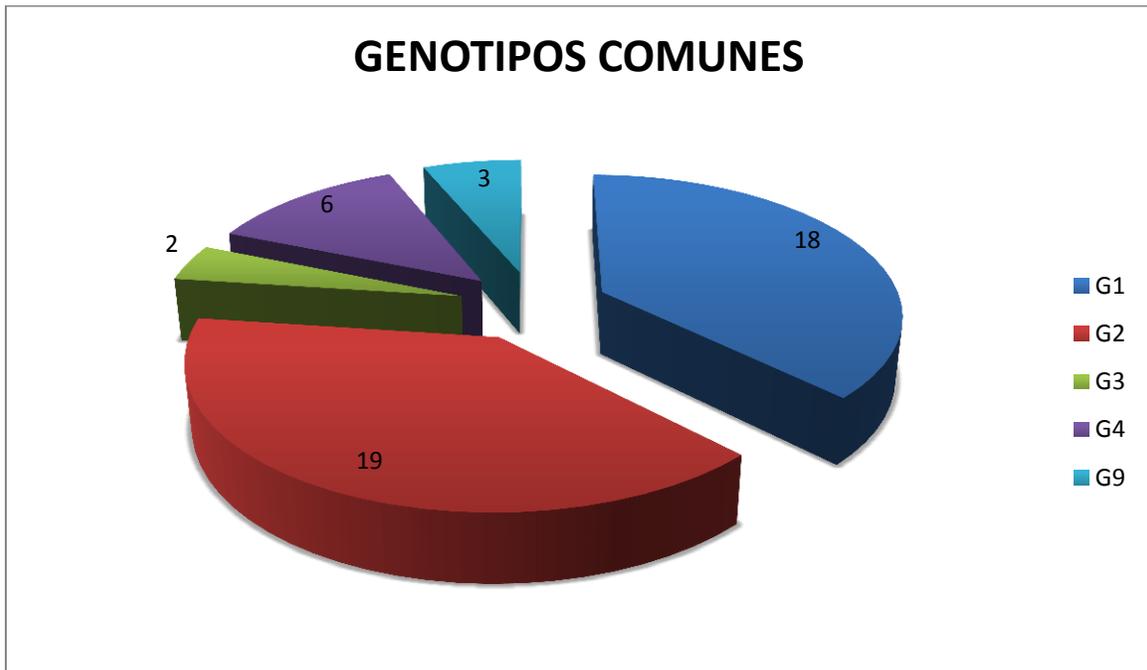
Fuente: Boleta de Recolección de datos.

Gráfica 5.



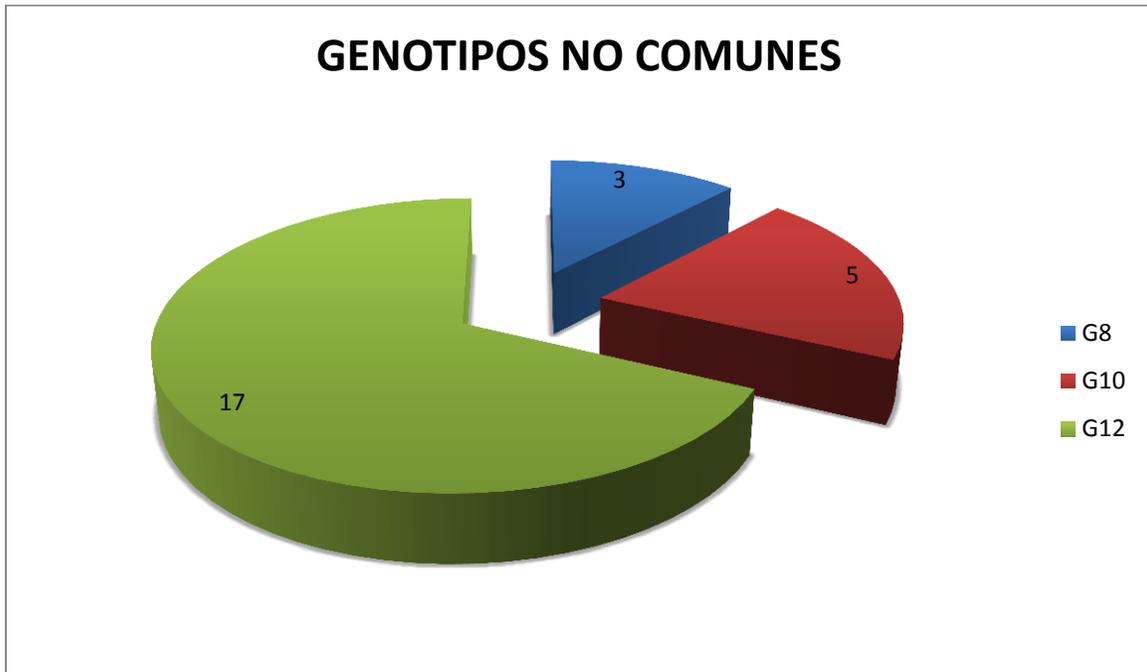
Fuente: Laboratorio Nacional de Salud.

Gráfica 6.



Fuente: Laboratorio Nacional de Salud.

Gráfica 7.



Fuente: Laboratorio Nacional de Salud.

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En las gráficas 1 y 2 se observa la distribución de casos positivos de Rotavirus. Se realiza una comparación de las tendencias observadas durante los periodos de Noviembre 2009 a Julio 2010 y Noviembre 2010 a Julio 2011, se observa que durante el primer periodo hubo una menor cantidad de casos con relación al segundo periodo, además los meses pico de mayor incidencia de casos se reportó en enero para el primer periodo y marzo para el segundo periodo respectivamente. La tendencia se mantuvo en cuanto a las alzas de incidencia de casos ya que en ambos casos fue en el primer trimestre del año. Llama la atención de que a pesar de que la vacunación para Rotavirus se está llevando a cabo, la tendencia fue de aumento en el número de casos en nuestra población estudiada.

En la gráfica 3 observamos la distribución según los casos positivos y negativos. La totalidad de muestras analizadas durante el periodo de tiempo establecido fue de 697, de los cuales 533 fueron negativas y 164 positivas, lo que indica que únicamente el 23.5% de los casos pudo correlacionar la clínica con los laboratorios. Esto podría deberse a la calidad de las pruebas rápidas utilizadas para la detección del virus, o que, el paciente estuviese infectado con otros virus de similar presentación clínica que no fueron tamizados en esta investigación.

En la gráfica 4 se muestra el total del número de casos positivos para Rotavirus por prueba rápida (164), estas muestras fueron corroboradas en el Laboratorio Nacional de Salud (LNS) mediante el método de ELISA, el cual reportó que el 62% de las muestras fueron confirmadas para Rotavirus, posteriormente se llevó a cabo el análisis genético, las 103 muestras positivas y confirmadas en el LNS, fueron enviadas para analizarse en el laboratorio del CDC de Atlanta, USA.

La gráfica 5 nos representa la distribución por cepas, observamos que los Genotipos Comunes fueron afortunadamente, los de mayor incidencia, ya que las vacunas de circulación nacional contienen los serotipos que más se encontraron como cepas causales de la patología. Los serotipos de cepas No Tipificables y Mezclas fueron a su vez los de menor prevalencia.

En la gráfica 6 se muestran los Genotipos Comunes que con más frecuencia fueron determinados, siendo G1, G2, G3, G4 y G9 los mayores responsables como causa de enfermedad en los pacientes de nuestra población estudiada. Cabe mencionar que el

serotipo predominante fue el G2 seguido por el G1 con 19 y 18 resultados positivos respectivamente.

La gráfica 7 representa la distribución de los Genotipos No Comunes. Se observa que la cepa predominante fue la G12 con 17 casos positivos. Llama la atención que siendo un serotipo no incluido en las vacunas, la incidencia de enfermedad atribuida a estos genotipos es de similar impacto que algunas cepas de Genotipos Comunes.

Se concluye que la infección por Rotavirus, aún representa un problema de salud importante para la infraestructura social de nuestro país, ya que la incidencia de casos positivos en nuestro estudio reflejó que al menos 3 de cada 10 niños que acudieron al servicio de emergencia con diarrea fueron diagnosticados con Rotavirus.

Se concluye que, a pesar de que a nivel nacional se está tratando de aumentar la cobertura de vacunación contra Rotavirus, con vacunas adecuadas según los serotipos predominantes en nuestro medio, la infección por Rotavirus sigue siendo un problema de magnitudes importantes, que generan problemas socioeconómicos en nuestra población, especialmente en los niños menores de 5 años.

Se recomienda continuar con la estrategia nacional de vacunación de enfermedades prevenibles e incentivar a la población en general para que acuda a los servicios de salud para la administración de la vacuna contra Rotavirus, para disminuir cada vez más la incidencia de nuevos casos o de las formas graves y severas en caso de contraer la infección.

Se recomienda también una adecuada promoción y educación en salud a la población en general, para que puedan generarse hábitos y prácticas más saludables que se traduzcan en bienestar, especialmente para la población pediátrica.

## **6.1 RECOMENDACIONES**

- Se recomienda continuar con la estrategia nacional de vacunación contra enfermedades prevenibles.
- Se recomienda incentivar a la población en general, mediante campañas de concientización para que acudan a los servicios de salud, para la administración de la vacuna contra el Rotavirus.

- Se recomienda también una adecuada promoción y educación en salud a la población en general, para que puedan generarse hábitos y prácticas más saludables que se traduzcan en bienestar, especialmente para la población pediátrica.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Armar GE, Steele AD, Binka FN, Esona MD, Asmah RH, Anto F et al. Changing Patterns of Rotavirus Strains in Ghana: Emergence of Human Rotavirus G9 as a major cause of Diarrhea in Children. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(6):2317-2322.
2. Beutels P. Cost categories and valuation of costs. In: *Economic Evaluation of Vaccination Programmes in Humans*. Antwerpen: University of Antwerpen; 2002:41-64.
3. Cama RI, Parashar UD, Taylor DN, Hickey T, Figueroa D, Ortega YR. Enteropathogens and Others Factors Associated with Severe Disease in Children with Acute Diarrhea in Lima, Peru. *JID.* 1999; 179:1139-1144.
4. Departamento de Epidemiología, Vigilancia Epidemiológica de Diarrea causada por Rotavirus. Informe Científico Hospital Roosevelt; 2009. Serie de Casos de Vigilancia.
5. Castello AA, Arvay ML, Glass RI, Gentsch JR. Rotavirus Strain Surveillance in Latin America A Review of The Last Nine Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(10):S168-172.
6. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Schindler SA, Goldfarb J, Hall GS, Procop GW. Rotaviral and bacterial gastroenteritis in children during winter: an evaluation of physicians ordering patterns. *J Clin Virol.* 2003; 28:44-50.
7. Chiappini E, Azzari C, Moriondo M, Galli L, Martino M. Viraemia is a Common Finding in Immunocompetent Children With Rotavirus Infection. *J Med Virol.* 2005; 76:265-267.
8. Chiba S, Yokoyama T, Nakata S, Morita Y, Urasawa T, Tanigushi K et al. Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet.* 1986; 1: 417-421.
9. Chin J, editor. Rotaviral Enteritis. En: *Control of Communicable Diseases Manual.* 17<sup>th</sup> Edition. Washington DC: American Public Health Association; 2000:215-220.
10. Costa PSS, Cardoso DDP, Grisi SJFE, Silva PA, Fiaccadori F, Souza MBLD et al. Rotavirus A infections and reinfections: genotyping and vaccines implications. *JPediatr.* 2004; 80(2):119-122.
11. Cunliffe NA, Kilgore PE, Bresee JS, Steele AD, Luo N, Hart CA et al. Epidemiology of rotavirus \_tda.\_ea in Africa: a review to access the need for rotavirus immunization. *Bull World Health Organ.* 1998; 76(S):525-537.

12. Ehrenkranz P, Lanata CF, Penny ME, Salazar-Lindo E, Glass RI. Rotavirus diarrhea disease burden in Peru: the need for a rotavirus vaccine and its possible cost savings. *Rev Panam Salud Pública*. 2001;10(4):240-248.
13. Fischer TK, Ashley D, Kerin T, Reynolds-Hedmann E, Gentsch J, Widdowson MA et al. Rotavirus Antigenemia in Patients with Acute Gastroenteritis. *JID*. 2005; 192:915-919.
14. Frenzen PD. Mortality Due to Gastroenteritis of Unknown Etiology in United States. *JID*. 2003; 187:441-452.
15. Gentsch J et al. Serotype Diversity and Reassortment between Human and Animal Rotavirus Strains: Implications for Rotavirus Vaccine Programs. *JID*. 2005:192(Suppl 1): S146-159.
16. Glass R, Parashar U, Bresee J, Gentsch J, Turcios R and Jiang B. Rotavirus Vaccine. In: de Quadros CA, editor. *Vaccines. Preventing Disease and Protecting Health*. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2004:111-119.
17. Guardado JAA, Clará AW, Turcios RM, Fuentes RAC, Valencia D, Sandoval R et al. Rotavirus in El Salvador: An outbreak, Surveillance and estimates of disease burden 2000-2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(10):S156-60.
18. Instituto de Vacunas Albert B. Sabin. Oficina de Programas Internacionales. *Acta del Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus*, de 7 al 9 de julio de 2004, Ciudad de México. Washington, DC: Instituto de Vacunas Albert B. Sabin; Primera edición, 2005.
19. Kane EM, Turcius RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus in Latin América. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Pública*. 2004;16(6):371-377.
20. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing Acute Gastroenteritis Among Children Oral Rehydration, Maintenance and Nutritional Therapy. *MMWR*. 2003; 52(No RR-16)1-16.
21. Kostouros E, Siu K, Ford-Jones EL, Petric M, Tellier R. Molecular characterization of rotavirus strains from children in Toronto, Canada. *J Clin Virol*. 2003; 28:77-84.
22. Laird AL, Gentsch JR, Nakagomi T, Nakagomi O, Glass RI. Characterization of Serotype G Rotavirus Strains Isolated in United States and India from 1993 to 2001. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(7):3100-3111.
23. Leslie R. Vaccines: Rotavirus Vaccines' Second Chance. *Science*. 2004; 305:1890-93.

24. Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Pública*. 2000; 8(5):305-331.
25. Rotavirus [en línea] 2009, March 3, [fecha de acceso 17 de junio de 2010]. URL disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Rotavirus>.
26. Lucero Y, Valenzuela MT, O’Ryan M. Perfil epidemiológico y clínico de la invaginación intestinal en lactantes de la Región Metropolitana. *Rev Med Chile*. 2004;132:565-572.
27. Meng ZD et al. Physicochemical Stability and Inactivation of Human and Simian Rotaviruses. *Appl Environ Microbiol*. 1987, 53(4):727-730.
28. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay y Organización Panamericana de la Salud. Proyecto para la Vigilancia de Diarrea Producida por Rotavirus en Niños Menores de Cinco Años en Paraguay. Manual Operativo. Paraguay: MSPyBS y OPS; 2004.
29. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, Organización Panamericana de la Salud y Universidad Mayor de San Andrés. Vigilancia Epidemiológica de la Diarrea por Rotavirus en Niños Hospitalizados en Bolivia. Bolivia: MSyD, OPS y UMSA; 2005.
30. Mosby. *Diccionario de Medicina y Ciencias de la Salud*. Edición en español. España: Elsevier; 1995.
31. Organización Mundial de la Salud; Programa de Lucha contra las Enfermedades Diarreicas. *Manejo y prevención de la diarrea. Pautas prácticas*. Tercera edición. Ginebra: OMS; 1994.
32. O’Ryan M, Pérez-Schael I, Mamani N, Peña A, Salinas B, González G et al. Rotavirus- associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinels hospitals. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:685-693.
33. Pan American Health Organization. Immunization Unit. Rotavirus update. *Immunization Letter*. 2005; 27(3):1-5.
34. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4(4):561-570.
35. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI, Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. *Emerging Infectious Disease*.
36. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(5):565-572.

37. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SAC et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354(1):11-22.
38. Salinas B, Shael IP, Linhares AC Palacios GMR, Guerrero ML, Yazárbal JP et al. Evaluation of Safety, Immunogenicity and Efficacy of an Attenuated Rotavirus Vaccine, RIX4414. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(9):807-816.
39. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective vaccine. *RevMed Virol* 2005; 15:29-56.
40. United States Agency for International Development, World Health Organization, and United Nations Children's Fund. Diarrhoea treatment guidelines including the new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for clinic- based healthcare workers. Edition not yet field tested, 2005.
41. Urbina D, Rodríguez JG, Arzuza O, Parra E, Young G, Castro R et al. G and P rotavirus genotypes circulating among children of the northern Colombia coast. *Int Microbiol*. 2004(7):103-120.
42. Vargas AV. Vacuna de Rotavirus. In: Quevedo L, editor. *Vacunas en Pediatría*. 2ª. Edición. Bogotá: Editorial Médica Internacional Ltda.; 2004:296-302.
43. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santsham M, Rodríguez Z, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human – Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med*. 2006; 354(1):23-33.
44. World Health Organization; Department of Vaccines and Biologicals. Generic Protocol for (i) a hospital based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Field test version. Ginebra, 2002.

## VIII. ANEXOS

### Ficha de investigación y notificación de caso de diarrea por rotavirus - Organización Panamericana de la Salud

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| Nombre del paciente: _____   |                                    |
| Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____  | Sexo: Masculino ____ Femenino ____ |
| Lactancia: Materna exclusiva ____ Artificial ____ Mixta ____ Alimentación variada ____ |                                    |
| Nombre del hospital de ingreso: _____ N° de historia clínica _____                     |                                    |
| ¿El niño está en una guardería? Sí ____ Nombre de la guardería: _____ No ____          |                                    |

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <b>Datos clínicos</b>  |                                   |
| Fecha de ingreso al hospital: ____ / ____ / ____   | Fecha de alta: ____ / ____ / ____ |
| Días de permanencia para tratamiento de diarrea: _____   |                                   |
| Síntomas al ingreso:   |                                   |
| Fiebre: Sí ____ No ____ Se desconoce ____  |                                   |
| Vómito: Sí ____ N° en las últimas 24 horas ____ No ____ Se desconoce ____                      |                                   |
| Fecha de inicio de la diarrea: ____ / ____ / ____ N° de episodios en las últimas 24 horas ____ |                                   |
| Fecha de término de la diarrea: ____ / ____ / ____ Se desconoce ____                           |                                   |
| Características de las heces:  |                                   |
| Líquidas ____ Semilíquidas ____ Sanguinolentas ____ Otra: _____                                |                                   |

|  |  |
|--|--|
| <b>Tratamiento</b>   |  |
| ¿Uso de antibiótico previo al ingreso hospitalario?  |  |
| Sí ____ ¿Cuál? _____ No ____ Se desconoce ____   |  |
| Estado al ingresar: Sin deshidratación ____ Con deshidratación ____ Con deshidratación y choque ____ |  |
| Tratamiento recibido al ingreso hospitalario: Plan B ____ Plan C ____                                |  |
| Recibió antibiótico en el hospital: Sí ____ ¿Cuál? _____ No ____                                     |  |
| Complicaciones: _____ No ____ Se desconoce ____  |  |
| ¿Fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos? Sí ____ ¿Cuántos días? ____ No ____               |  |
| Dado de alta con diarrea: _____  |  |
| Motivo de alta: Mejoría ____ Solicitud ____ Defunción ____   |  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Datos de laboratorio</b>  |  |
| Fecha de toma de muestra: ____ / ____ / ____ Se desconoce ____                     |  |
| No se ha tomado muestra de heces: _____  |  |
| Fecha de la llegada al laboratorio de referencia: _____ Fecha del resultado: _____ |  |
| ¿Positivo para rotavirus? Sí ____ Serotipo G ____ P ____ No ____                   |  |
| ¿Se identificaron bacterias? Sí ____ Cuáles: _____ No ____                         |  |
| ¿Se identificaron parásitos? Sí ____ Cuáles: _____ No ____                         |  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Clasificación final</b>                                       |  |
| Confirmado ____ Descartado ____ Inadecuadamente Investigado ____ |  |
| Caso aislado ____ Brote ____                                     |  |

|   |                 |
|---|-----------------|
| <b>Responsable de la información:</b>                   |                 |
| Nombre: _____   | Teléfono: _____ |
| Fecha de inicio de la investigación: ____ / ____ / ____ |                 |

## PERMISO DE AUTOR PARA COPIA DEL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“TIPIFICACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE ROTAVIRUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que contiene la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.