



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA- LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

**Diarrea aguda, vacuna anti-rotavirus y tendencia en la reducción de los casos severos en niños de 2-12 meses de edad, H.E.O.D.R.A. 2007-2008.**

Autores: Br. Osman Lenín Peña Cordero  
Br. Jonathan Augusto Potosme Rosales

Tutora:

Licda. Margarita Paniagua

Asesor metodológico:

Dr. Arnoldo Toruño.

León, 08 de Marzo 2011



## **DEDICATORIA**

Esta labor investigativa es dedicada a Dios, nuestro padre, creador del cielo y de la tierra, por habernos dado la oportunidad de vivir, la suficiente capacidad intelectual y la sabiduría para cumplir una de las grandes metas que nos proponemos en nuestra vida.

A nuestros padres, que han sido el ejemplo de fortaleza y comprensión, que nunca se dieron por vencidos y nos brindaron todo su apoyo.



## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, que ha guiado nuestros pasos y nunca nos abandona, ni en tiempos difíciles.

A nuestros padres, que con su sacrificio han permitido nuestra formación en la trayectoria de la vida.

A nuestra tutora, Licda. Margarita Paniagua, que nos brindó toda la ayuda y dedicación para lograr culminar el presente estudio.

A Dr. Arnoldo Toruño, por su tiempo, paciencia y conducción.



## RESUMEN

Se realizó un estudio analítico de corte transversal, incluyendo 312 pacientes pediátricos entre 2-12 meses de edad, atendidos en el H.E.O.D.R.A por diarrea aguda durante Febrero 2007-Febrero del 2008.

La población en estudio presentó una distribución casi equitativa correspondiente al sexo: masculino 55.1% y femenino 44.9%. En cuanto a la edad, el grupo mayormente afectado fue entre los 6-9 meses (42.9%). La mayoría procedente del área urbana (78.8%).

Las características clínicas relevantes entre los pacientes estudiados fueron: vómitos (74%), y fiebre (54.8%), clasificándoles al 36% con deshidratación grave.

En cuanto a los antecedentes de vacunación anti-rotavirus pentavalente, el 83% estaba vacunado, el 11% con primera dosis, el 21% con segunda dosis y el 51% con la tercera dosis. Del total de niños vacunados, un 29.3% presentó diarrea severa; en contraste, el 17% de los niños en estudio que no estaba vacunado un 67.9% presentó diarrea severa.

Se demostró que el estar vacunado con anti-rotavirus pentavalente tiende a disminuir el riesgo de diarrea severa, donde los niños que no disponen de esta vacuna tienen 5 veces más probabilidad de desarrollar diarrea severa, y el porcentaje de pacientes con diarrea severa disminuye progresivamente a medida que se completa el esquema con la misma.

**Palabras claves:** diarrea aguda, vacuna anti-rotavirus, severidad



## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	9
MARCO TEÓRICO	10
DISEÑO METODOLÓGICO	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	34
RECOMENDACIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	42



## **ABREVIATURAS**

H.E.O.D.R.A: Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello

MINSA: Ministerio Nacional de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

EDA: Enfermedad Diarreica Aguda

NCDV: Nebraska Calf Diarrea Virus

ETEC: *Escherichia Coli Enterotoxigénica*

EPEC: *Escherichia Coli Enteropatogénica*

C.jejuni: *Campilobacter jejuni*

E.coli: *Escherichia Coli*

ARN: Ácido ribonucleico

VP: Proteína viral

NSP: Proteína no structural

PAHO: Organización Panamericana de la Salud.

IgG: Inmunoglobulina G

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay, método para el estudio cualitativo y cuantitativo de anticuerpos específicos.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

RoV: Rotavirus

RV5: Vacuna anti-rotavirus pentavalente

SRO: Sales de rehidratación oral.

URO: Unidad de rehidratación oral



## INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista epidemiológico, un episodio de diarrea se define como la presencia de tres o más deposiciones inusualmente líquidas o blandas en un período de 24 horas.<sup>1</sup>

La diarrea, a pesar de los esfuerzos de autoridades de salud pública, sigue desfilando entre las principales causas de morbilidad y mortalidad pediátrica; principalmente en países subdesarrollados donde se conjugan diferentes condiciones que la propician.

Esta patología afecta a todas las razas, sexos, edades y regiones geográficas del mundo. El agua y el saneamiento tienen un papel crucial en su transmisión. Estos factores ambientales contribuyen aproximadamente al 94% de los 4.000 millones de casos de diarrea que la OMS calcula tienen lugar anualmente a nivel mundial. Los niños menores de 5 años en los países en desarrollo son los más afectados y representan la mayoría de los 1.500 millones de muertes anuales por esta causa. En América Latina y el Caribe aproximadamente 77.600 niños menores de 5 años mueren cada año de diarrea y las consecuencias de la misma, lo que significa más de 200 muertes diarias.<sup>2</sup>

Estudios sobre la etiología de cuadros diarreicos agudos, perfilan como principal agente al rotavirus, que afecta a niños menores de 2 años principalmente.<sup>3,4</sup>

En Latinoamérica se estima que el rotavirus causa unas 15,000 muertes y unas 75,000 hospitalizaciones anualmente. En Nicaragua, la diarrea y gastroenteritis son principales causas de muertes en niños entre 1 y 4 años.<sup>3,4</sup>

En el desarrollo de la vacuna, como en cualquier proceso investigativo, se han tenido desaciertos que han contribuido a mejorar y presentar opciones más eficaces a la población afectada; sin embargo los estudios sobre la eficacia se han llevado a cabo en países con condiciones socio sanitarias muy diferentes a los de países que más la requieren; por lo que aún los resultados más positivos sobre su eficacia podrían cambiar al estudiarse en estas poblaciones.



Se realizan esfuerzos para desarrollar y perfeccionar vacunas que cambien la evolución de esta enfermedad y así disminuir la morbilidad de diarrea severa y muertes pediátricas por esta causa.<sup>5</sup>

Nicaragua fue el primer país latinoamericano que incluyó la vacuna anti-rotavirus pentavalente (RotaTeq) dentro del esquema de vacunación. En últimos años en Nicaragua, se ha empezado a aplicar y al mismo tiempo a evaluar los efectos de esta vacuna como parte de un programa internacional, con la principal expectativa de influir en la incidencia de diarrea severa y estudiar la eficacia de esta vacuna.<sup>5, 6, 7</sup>





## ANTECEDENTES

La diarrea aguda es la primera causa de mortalidad infantil, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados. Anualmente ocurre un billón de casos de diarrea en menores de cinco años de edad en África, Asia y Latinoamérica. En estas mismas áreas geográficas, cada niño menor de 5 años presenta un promedio de seis cuadros de la enfermedad por año mientras que en Estados Unidos cada niño menor de 3 años presenta de 1,3 a 2,3 episodios de diarrea por año.<sup>2,4</sup>

Cinco millones de muertes por diarrea ocurren anualmente en menores de cinco años en países subdesarrollados y esto equivale a una tasa de mortalidad cien veces mayor que en los países desarrollados. En los Estados Unidos, por contraste, un promedio de 220,000 niños menores de cinco años son hospitalizados cada año por gastroenteritis alcanzando, en conjunto, más de 900, 000 días de hospitalización.<sup>2,4</sup>

Según datos epidemiológicos a nivel nacional, en Nicaragua en el año 2005 se registraron un total de 119,966 atenciones por Enfermedad Diarreica Aguda (EDA), para una tasa de morbilidad de 218.8 por 10,000 habitantes; con una tasa de mortalidad de 0.8 por 100,000; afectando principalmente al menor de un año, calculando en este grupo de edad una tasa de mortalidad de 19 por 100,000 habitantes. En contraste, en el año 2006, se registraron un total de 72,261 atenciones por EDA, resultando los menores de 5 años como el grupo más afectado, y dentro de estos a los menores de un año, presentando una distribución similar en cuanto al sexo.<sup>8,9</sup>

En todo el mundo, el rotavirus es el patógeno más común productor de diarrea. Se le atribuye entre el 20-70% de las hospitalizaciones de niños menores de cinco años y cerca de 20% de las defunciones por diarrea, según revisión de estudios realizados por la OMS. Se estima que el virus es responsable de 125 millones de casos de gastroenteritis infantil y es causa de 660 mil muertes por año en los países en desarrollo.<sup>10,4</sup>



La Dra. Irene Pérez- Shael de la Universidad Central de Venezuela informó sobre 5 años de vigilancia en niños de 3 a 11 meses de edad encontrando la tasa acumulada para rotavirus de 59%; con casos más graves en el grupo de 6 a 8 meses.<sup>10</sup>

En 1990 la UNAN León inicia estudios de diarrea infantil y en 1994 determina el rotavirus como principal causa. En otro estudio realizado en Nicaragua se ha detectado el rotavirus en el 40 % de los casos de niños hospitalizados por gastroenteritis.<sup>11</sup>

Además un estudio publicado en el 2008 reporta la detección del Rov en 67% de 108 muestras de heces dentro de las cuales el 85% fue tipificado como P [8] G4 un virus que previamente no se había observado en Nicaragua.<sup>12</sup>

Éstos y otros estudios que demuestran al rotavirus como principal causa de diarrea grave en niños, han servido como base para estimular el desarrollo y aplicación de una vacuna segura para la población afectada.

Hace más de 20 años el Dr. Timo Vesikari de la Facultad de Medicina en la Universidad de Tampere en Finlandia evaluó la primera vacuna contra el rotavirus en humanos; en los Estados Unidos, a finales de las décadas de 1970 se demostró protección cruzada contra virus humanos con cepas NCDV. Una compañía belga introdujo la vacuna bovina RIT4237.<sup>13</sup>

En 1998 se introdujo en Estados Unidos la vacuna RotaShield, pero esta tuvo que ser retirada en 1999 por su relación con invaginación intestinal.

En años recientes, dos vacunas terminaron la fase de experimentación en diversos países, estas son: RotaTeq® y Rotarix, que pretenden mejorar los efectos de las vacunas anteriores y reducir el riesgo de complicaciones.<sup>14,15</sup>

A principios de 2005, un gran brote de la enfermedad por rotavirus surgió en Nicaragua, en respuesta, el Gobierno se comprometió a introducir una vacuna contra el rotavirus. , el Ministerio de Salud de Nicaragua se asocia con Merck para demostrar que la vacuna podría ser fácilmente



introducida y utilizada en un país elegible, para evaluar el impacto del programa de vacunación contra el rotavirus. La primera dosis de la vacuna se administró el 27 de octubre de 2006, la primera vez en la historia de la vacunación que un país en el mundo en desarrollo presentó una vacuna en el mismo año que la vacuna fue aprobada para Estados Unidos. Para el 2009, la cobertura con tres dosis de RotaTeq fue aproximada al 90% a nivel nacional, con > 1.1 millones de dosis, administradas. Después de la vacunación, el Ministerio de Salud, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud, ha llevado a cabo vigilancia rigurosa y no se han reportado problemas de seguridad hasta la fecha.<sup>16</sup>



## **JUSTIFICACIÓN**

El comportamiento epidemiológico de cuadros diarreicos pediátricos constituye uno de los indicadores de base para evaluar los esfuerzos invertidos en el mejoramiento de la salud de este grupo de riesgo.

Este dato adquiere mayor importancia cuando se implementan nuevas estrategias, como son las vacunas, para disminuir la severidad y la carga que representa la diarrea por rotavirus en los grupos vulnerables.

Nicaragua, incluido entre los países en desarrollo, igualmente afectado por las altas tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad diarreica aguda, es también incluido para la iniciación del programa de inmunización contra el rotavirus, sin embargo; el hecho de contar con estudios sobre la aplicación y eficacia de estas vacunas en otros países con diferentes condiciones socio sanitarias al nuestro, viene a crear expectativas sobre el verdadero impacto que esta tendrá al ser aplicada en mayores masas poblacionales y su real beneficio para determinada población. Es por esto que el presente estudio brinda resultados locales acerca de la tendencia en disminuir el riesgo de diarrea severa posterior a la introducción de la vacuna anti-rotavirus en el esquema nacional de vacunación; que como se mencionó anteriormente, inició desde el 27 de Octubre del 2006 en nuestro país.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Nicaragua, categorizado como un país en desarrollo, afectado por altas tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad diarreica aguda, inició una estrategia de intervención al incluir en el programa nacional de inmunizaciones; la vacunación anti-rotavirus.

Con el propósito de conocer el impacto de la vacunación anti-rotavirus, se plantea lo siguiente:

¿El uso de la vacuna anti-rotavirus tiende a disminuir el riesgo de diarrea severa en los niños de 2 a 12 meses de edad, atendidos en el H.E.O.D.R.A. en el período Febrero 2007-Febrero 2008?



## **HIPÓTESIS**

El estar vacunado contra el rotavirus tiende a disminuir el riesgo de diarrea severa en los niños de 2 a 12 meses de edad



## **OBJETIVOS**

### Objetivo General

Estudiar los casos de diarrea aguda y la tendencia de la vacuna anti-rotavirus para disminuir el riesgo de diarrea severa en niños atendidos en el H.E.O.D.R.A

### Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los niños de 2 a 12 meses de edad atendidos por diarrea aguda en el H.E.O.D.R.A. en el período Febrero 2007-Febrero 2008.
2. Determinar si el haber recibido al menos una dosis de vacuna contra el rotavirus tiende a disminuir el riesgo de los cuadros severos de diarrea, en los niños de 2 a 12 meses de edad atendidos en el H.E.O.D.R.A. en el período establecido.



## MARCO TEÓRICO

La diarrea aguda se define, según la OMS como: la "eliminación de heces líquidas o semilíquidas en número mayor a tres durante un período de 12 horas, o bien una sola deposición con moco, sangre o pus durante un máximo de dos semanas". En el lactante se define como: "un proceso autolimitado de menos de dos semanas de duración (generalmente 3 a 5 días) en el que hay un aumento en el número y una disminución en la consistencia de las deposiciones habituales".<sup>17</sup>

A nivel mundial la diarrea es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, siendo la primera causa de muerte en la infancia con 4.6 millones de defunciones anuales en menores de 5 años en la década de los 80, cifra que se redujo a 1.5 millones en la actualidad tras la introducción de las terapias de rehidratación oral , así como el fomento de la lactancia materna, la mejora de la alimentación complementaria y de la educación sanitaria en general, que han posibilitado esta espectacular disminución de la mortalidad infantil en estas últimas dos décadas.<sup>18</sup>

La enfermedad afecta frecuentemente a niños y estimaciones a nivel mundial reportan que para los niños menores de 5 años de edad en zonas y países en desarrollo, hubo una media de 3,2 episodios de diarrea por niño-año. Las estimaciones de la mortalidad revelan que 4,9 niños por cada 1.000 por año en esos países y áreas mueren como resultado de enfermedades diarreicas en los 5 primeros años de vida. A pesar de la mejora de las tendencias en las tasas de mortalidad, la diarrea fue la causa de una mediana de 21% de las muertes de niños menores de 5 años en esos países y áreas, siendo responsable de 2,5 millones de muertes al año.<sup>19</sup>





## **Etiología**

Existen tres grupos etiológicos de la diarrea aguda en la infancia:

*Infecciones enterales:* son producidas por virus en el 80% de los casos ocupando el primer lugar: Rotavirus, Norovirus y Adenovirus enterales, las bacterias como Salmonella spp, Echerichia coli diarrogénicas, Clostridium difficile, Shigella spp, Campylobacter y los parásitos principalmente la Entamoeba histolytica, Giardia lamblia que se manifiesta en un 15 al 30%.<sup>22</sup>

Los agentes patógenos más comunes asociados con la diarrea en menores de 3 años en países en desarrollo son: el Rotavirus, E. coli enterotoxigénica (ETEC), Shigella spp, C. jejuni, E. coli enteropatógena (EPEC), Adenovirus entérico, Salmonella spp y Giardia lamblia.<sup>21</sup>

En Nicaragua se realizaron estudios sobre la etiología de la diarrea los cuales reportan ETEC y EPEC entre los agentes identificados en casos de diarrea en niños menores de 2 años.<sup>22, 23,24</sup>

*Infecciones parenterales:* Se producen en los primeros meses de vida, asociándose a infecciones respiratorias, urinarias y generalizadas como la sepsis. Aunque también están involucradas las infecciones del tracto urinario e intrabdominales.<sup>20</sup>

*Causas no infecciosas:* Comprende el uso exagerado de algunas dietas con altos contenidos calóricos, hiperosmolares, intolerancia a la proteína de la leche de la vaca. Procesos inflamatorios intestinales (colitis, enfermedad de crohn y ulcerosas) y factores tóxicos como los laxantes o antimetabolitos.<sup>20</sup>

## **Clasificación de la diarrea**

*Por tiempo de inicio o presentación:*

- *Diarrea Aguda:* es cuando la duración de la diarrea es menor de 14 días; la disminución de la consistencia es más importante que la frecuencia.



- *Diarrea persistente o prolongada*: es cuando la diarrea es mayor de 14 días; casi siempre está relacionada con problemas nutricionales que llevan a la muerte.

- *La diarrea crónica*: siendo esta aquella que dura más de 30 días y que no tienen causa infecciosa, aunque puede iniciarse por una infección. La diarrea crónica es de tipo recurrente; ejemplos: aquellas causadas por sensibilidad al gluten o desórdenes metabólicos hereditarios.

- *Disentería*: si hay presencia de sangre en las heces.<sup>20</sup>

*Según el grado de deshidratación:*

Durante la diarrea hay una mayor pérdida de agua y de electrolitos (sodio, potasio y bicarbonato) en las heces líquidas. También se pierden agua y electrolitos a través del vómito, el sudor, la orina y la respiración.

El grado de deshidratación se clasifica según los signos y síntomas que reflejan la cantidad de líquido perdido:

- *Deshidratación grave*, cuando hay dos o más signos o síntomas como: Letargia/inconsciencia, ojos hundidos, incapacidad para beber o bebe menos de lo necesario, persistencia del pliegue cutáneo, regresa muy lentamente (> 2 seg).

- *Algún grado de deshidratación*, cuando hay dos o más de signos o síntomas como: Inquietud, irritabilidad, ojos hundidos, bebe con avidez, sediento, persistencia del pliegue cutáneo o regresa lentamente.

- *Sin deshidratación*: No hay ninguno de los síntomas o signos anteriores.<sup>20</sup>

## **Tratamiento**

Es necesario aclarar que no se pretende ser exhaustivo en este aspecto, por no ser objeto de estudio y además contamos con diversas fuentes de información y normas nacionales que detallan sobre el manejo adecuado de esta patología.



En cuanto al abordaje terapéutico debe tenerse en cuenta que la rehidratación es la clave del tratamiento, y debe llevarse a cabo tan pronto como sea posible.

Las medidas de tratamiento instauradas para reestablecer el equilibrio hidroelectrolítico del paciente, están en dependencia del grado de deshidratación en la cual se ha clasificado al paciente.

Sin deshidratación, Plan A: Manejo en domicilio con orientaciones a la madre sobre hidratación, alimentación, suplemento de zinc y signos de peligro.

Con algún grado de deshidratación, Plan B: Administración de SRO, en sala de URO

Con deshidratación grave, Plan C: uso de soluciones intravenosas: solución Hartman o solución salina normal de inmediato. Si el paciente presenta desnutrición severa, se administran los líquidos con precaución, en infusión lenta para evitar sobrecargar el sistema cardiovascular. Mientras se instala el goteo, se administra al paciente SRO de baja osmolaridad, si está en condiciones de beber.<sup>20</sup>

Otros aspectos sobre el manejo:

#### *Alimentación:*

Diferentes estudios indican que la alimentación habitual de los niños con diarrea debe mantenerse en el caso que el niño no esté deshidratado. Si lo estuviera, debe reiniciarse la alimentación no más allá de las 6 horas tras el inicio de la rehidratación. Con esta intervención se reduce la duración de la diarrea, se acelera la ganancia de peso y se reduce la estancia hospitalaria.<sup>25</sup>

La realimentación se debe hacer con una dieta normal (líquidos y sólidos) pero de fácil digestión. Si el niño tomaba leche materna, ésta no debe suspenderse en ningún momento.



### *Probióticos*

Los organismos productores de ácido láctico se introdujeron como fármacos con la idea de acidificar el contenido intestinal y, de este modo, evitar el crecimiento de los gérmenes de la putrefacción, estos se han denominado probióticos. El *Lactobacillus bulgaricus*, fue el germen utilizado originariamente; sin embargo, dada la dificultad existente para que crezca en el intestino se emplea el *Lactobacillus acidophilus*, que habita en el intestino humano. Otro microorganismo utilizado es la levadura *Saccharomyces boulardii*. La racionalidad para el uso de los probióticos para tratar y prevenir las afecciones diarreicas se basa en la modificación de la composición de la flora intestinal evitando el crecimiento de las cepas entéricas patógenas. También se les atribuye la secreción de sustancias antibacterianas, compitiendo con los patógenos y previniendo su adhesión al epitelio intestinal, compitiendo por los nutrientes necesarios para la supervivencia de los patógenos, produciendo un efecto antitoxina y revertiendo algunas de las consecuencias de la infección en el epitelio intestinal, tales como los cambios secretorios y la migración de neutrófilos. Los probióticos son capaces de modular el sistema inmune y de regular la respuesta inmune celular a la alergia.<sup>26, 27</sup>

### *Oligoelementos (micronutrientes)*

El zinc es un ión metálico que interviene en la fisiología de la absorción a nivel de las microvellosidades intestinales. Su déficit es habitual en los niños en los países en vías de desarrollo, dificultando la absorción de agua y electrolitos e impidiendo la inmunidad celular y humoral. Dado que su pérdida es importante durante la diarrea aguda, hay ensayos clínicos que han evaluado los efectos de la suplementación en las enfermedades diarreicas. En los países en vías de desarrollo la suplementación con zinc da como resultado reducciones clínicamente importantes en la duración y severidad de la diarrea aguda cuando se dan como adyuvante a la terapéutica de rehidratación oral. La UNICEF y la OMS recomiendan la suplementación con zinc.<sup>26, 27</sup>



#### *Tratamiento antibiótico:*

En la mayoría de los casos, no es necesario y puede inducir el estatus de portador en el caso de infección por *Salmonella*. El tratamiento antibiótico es efectivo principalmente en la shigellosis y en los estadios iniciales de la infección por *Campylobacter*.<sup>28</sup>

### **Rotavirus**

#### *Estructura:*

Del latín “rota”, que significa rueda, detectado por primera vez en humanos en 1973 por Ruth Bishop; pertenece a un género de los siete existentes en la familia Reoviridae. Mide aproximadamente 75 nm de diámetro; con estructura icosaédrica, es un virus sin cubierta y posee una cápside proteica de tres capas, la cual engloba el genoma viral de tipo ARN de doble cadena y de 11 segmentos.<sup>12, 29</sup>

En las partículas completas se han identificado y caracterizado las siguientes proteínas estructurales: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7 y cinco no estructurales (NSP1-NSP5).

Los rotavirus están clasificados en grupos, subgrupos y serotipos. Han sido identificados siete distintos serogrupos cada uno presenta grupos antigénicos nombrados desde A hasta G; los serogrupos A, B Y C pueden encontrarse en humanos y animales, el resto sólo en animales. En los humanos el más importante es el serogrupo A, el grupo B ha sido asociado a brotes epidémicos de diarrea grave en adultos y el grupo C se ha reportado esporádicamente.<sup>12, 29</sup>

Rotavirus del grupo A se han clasificado en serotipos y genotipos; y dentro de estos se han identificado serotipos específicos determinados por dos proteínas de cápside externa VP7 y VP4. Dentro de 14 serotipos G identificados en ensayos inmunológicos con VP7, los serotipos 1, 2,3, y 4 son los de mayor importancia epidemiológica en humanos.<sup>29</sup>



### *Epidemiología:*

En países en desarrollo se calcula anualmente 125 millones de casos de diarrea por rotavirus en niños menores de 5 años de edad y cerca del 40- 50% de los niños menores de 2 años que requieren hospitalización por diarrea están infectados con rotavirus.

Afecta principalmente a niños entre 6 a 12 meses en países en desarrollo y es la causa más frecuente de diarrea no bacteriana en niños de 6 meses a 2 años de edad.<sup>3</sup>

En países de clima frío el patrón de la infección se presenta principalmente en los meses más fríos del año , sin embargo en las áreas tropicales que comprenden a la mayoría de los países en desarrollo, rotavirus se presenta durante todo el año haciendo picos en la estación invernal.<sup>29</sup>

Últimos estudios revelan que el rotavirus es más diverso y más susceptible al cambio que lo que se consideraba antiguamente. Primeros estudios identificaron 4 cepas importantes mundialmente G1, G2, G3 y G4, por otro lado un análisis de varios estudios a nivel mundial reconocen más de 40 cepas.<sup>30, 31</sup>

Cinco serotipos comunes: G (G1, G2, G3, G4 y G9), en relación con P1A [8] o P1B [4] representan el 90% de la enfermedad por rotavirus en todo el mundo. Aunque la distribución mundial de estos 5 serotipos puede cambiar drásticamente en una región determinada de un año a otro, o en diferentes regiones geográficas en el mismo año, estos serotipos representan más del 80% de las cepas de América del Sur y África. Otros serotipos G que se han vuelto más comunes durante la última década incluyen G9 (mundial), G5 (América del Sur), el G8 (África), y, más recientemente, el G12 (inicialmente en Asia, pero ahora a nivel mundial).<sup>30, 31</sup>

Según un estudio realizado en León, Nicaragua; se presenta una incidencia global de hospitalización por diarrea asociada a rotavirus de 6 por 1000 niños nacidos por año (menores de 3 años). Se reporta estacionalidad de la enfermedad con los picos más elevados en Febrero, Marzo, Junio en el 2003 y 2005.<sup>12</sup>

A los 3-5 años de edad, el 95% de los niños ya ha sido infectado con el rotavirus, siendo la edad menor en países en desarrollo, en los cuales reportan mayor mortalidad, y donde es más frecuente la aparición de nuevos serotipos.



En los últimos años, los brotes de rotavirus han tenido un gran impacto en Nicaragua. Según la PAHO, el número de casos notificados de diarrea en Nicaragua ascendió a principios de 2005; los datos de que dispone el Ministerio de Salud nicaragüense indican que se produjeron 84.088 casos y 56 muertes debido a diarrea. Los niños menores de cinco años fueron los más afectados y representaron casi un 75% de los casos. La mayoría de las 56 muertes ocurridas durante ese período se produjeron en niños menores de dos años. Durante este período en el que se notificaron más casos, se realizaron pruebas de detección para rotavirus en 253 niños, el 59 % de las cuales resultaron positivos.<sup>9</sup>

#### *Transmisión:*

Los rotavirus son transmitidos por la vía fecal-oral, la cantidad que se esparce durante cada episodio diarreico es grande, es resistente a la inactivación por temperaturas altas, pH ácido, solvente de lípidos y detergente no iónico. El cloro es relativamente ineficaz como inactivador de los rotavirus, en tanto que el etanol (al 70% ó más) es muy eficaz.<sup>32, 33, 34</sup>

Se disemina fácilmente en condiciones de hacinamiento y pobres condiciones higiénicas por lo que las epidemias son comunes en lugares como centros infantiles y hospitales. También puede transmitirse por objetos contaminados; la excreción del virus en las heces puede persistir hasta 10-12 días después del inicio de la diarrea. El rotavirus puede sobrevivir en las manos por lo menos 4 horas, en tejidos y materiales como la ropa o instrumentos médicos durante varios días y hasta 10 días en superficies no porosas en un ambiente seco de baja humedad. La transmisión respiratoria es posible.<sup>28, 29</sup>

Los rotavirus están distribuidos en todo el mundo. Su dispersión general se ha comprobado por medio de investigaciones seroepidemiológicas. En general, la concentración de anticuerpos en el suero de los neonatos refleja la transferencia de IgG materna a través de la placenta. Los títulos disminuyen a los 4 ó 6 meses, y después aumentan constantemente como consecuencia de las infecciones sintomáticas y asintomáticas que se producen durante la infancia así como en la edad adulta por exposición de los padres a los rotavirus de sus hijos. Es común la infección, generalmente leve o asintomática, de los hermanos mayores y los adultos que están en contacto con los niños infectados por rotavirus.<sup>35, 36</sup>



### *Patogenia*

Después de su ingestión oral, o por vía respiratoria (en discusión), los rotavirus infectan de manera selectiva el epitelio maduro del intestino delgado; atacan los enterocitos a través de glicolípidos en la membrana celular y entran directamente por endocitosis calcio-dependiente. Estos son destruidos dando como resultado una alteración en la arquitectura de la mucosa: tumefacción mitocondrial, distensión del retículo endoplasmático, denudación de las microvellosidades, luego células mononucleares infiltran la lámina propia y hay elongación de las criptas, acortamiento y atrofia de los vellos.<sup>37</sup>

Sin embargo no resultan infectadas todas las vellosidades intestinales ya que las lesiones por rotavirus se producen en mosaico, dejando áreas de mucosa destruidas totalmente, rodeadas por áreas de mucosa con vellosidades normales. Las células destruidas de los ápices de las vellosidades intestinales son reemplazadas, en un período de aproximadamente 3 días, por células nuevas provenientes de las criptas y de las porciones laterales de las vellosidades, las cuales a causa de su inmadurez no absorben bien el sodio, la glucosa y el agua; esto sumado a la deficiencia de las enzimas de digestión y ruptura de la integridad epitelial, causa un desequilibrio al disminuir la absorción y mantenerse la secreción produciéndose diarrea que conlleva a la deshidratación en diferentes grados de intensidad.<sup>37, 38</sup>

Se han realizado estudios sobre el rol del óxido nítrico en la fisiopatología de diarrea por rotavirus; en este se plantea la teoría de que el óxido nítrico podría actuar directa o indirectamente como un neurotransmisor que podría estimular los nervios entéricos. Los resultados in vitro, indican que el óxido nítrico es liberado durante la infección por rotavirus.<sup>38</sup>

Además de una enterotoxina viral NSP4 (proteína no estructural 4), que hipotéticamente interactúa con un receptor celular en el epitelio intestinal, la cual aumenta la concentración de calcio intracelular, altera el citoesqueleto y las uniones celulares, aumentando la permeabilidad de las células, además produce una estimulación del sistema nervioso entérico que induce diarrea secretora y aumenta la motilidad intestinal.<sup>39</sup>





### *Características Clínicas*

La presentación clínica de la infección por rotavirus varía en dependencia si se trata de la primera infección o reinfección; la primera infección generalmente es severa, las subsecuentes son leves o asintomáticas.

El período de incubación del rotavirus es de aproximadamente de 1 a 3 días; su presentación varía desde una forma asintomática hasta una forma grave con deshidratación; puede iniciar con aparición brusca de fiebre (30-50%), vómitos (80-90%), precediendo a la diarrea líquida (5-10 episodios/ día) con duración de 3-9 días. Las heces no contienen glóbulos blancos, no hay sangre y el moco es escaso e inexistente. Se ha asociado a síntomas respiratorios pero esto no ha sido confirmado.

Los lactantes y los niños de 6 a 24 meses suelen contraer una enfermedad más grave, caracterizada por una diarrea muy acuosa que se presenta súbitamente.<sup>40</sup>

La mayoría de estas infecciones producen deshidratación de leve a moderada que puede complicarse con un shock hipovolémico si no se suple el déficit hidroelectrolítico. Otras complicaciones, infrecuentes son: la invaginación intestinal, meningitis aséptica, síndrome hemolítico-urémico, neumonía, acidosis metabólica, entre otras.<sup>29, 37</sup>

### *Diagnóstico*

Desde que se detectó el Rotavirus con el microscopio electrónico por primera vez, se han desarrollado diferentes técnicas que amplían su estudio.

Métodos alternativos basados en reacciones antígeno-anticuerpo y detección del ARN viral se han desarrollado. Siendo actualmente los más utilizados el inmunoenzimático (ELISA) y la aglutinación en látex.<sup>29</sup>

La genotipificación de los rotavirus se logra mediante la técnica PCR; la metodología completa a utilizar requiere de desnaturalización del ARN extraído, utilización de una enzima específica: la transcriptasa reversa, para efectuar la transcripción y finalmente la amplificación de segmentos específicos, los cuales son separados y examinados bajo luz ultravioleta.<sup>29</sup>



## **Desarrollo de la vacuna anti-rotavirus**

El desarrollo de una vacuna anti-rotavirus era considerado como una iniciativa de salud pública importante en las últimas décadas.

Los motivos para lograr una inmunización contra rotavirus fueron dados porque:

- La infección ocurre por igual en países desarrollados y en vías de desarrollo.
- La mejoría de la higiene ambiental no controla la infección.
- No hay tratamiento antiviral efectivo disponible.
- La mayor mortalidad ocurre en comunidades pobres con escasa cobertura médica.
- Es una enfermedad de alto impacto familiar, social y económico

Con la vacunación se busca una respuesta inmune a la infección natural para:

- Proteger contra diarrea moderada / grave.
- Prevenir la hospitalización y muerte.
- Reducir la mortalidad y el impacto socioeconómico.<sup>41</sup>

Como se mencionó antes en este documento, se han realizado varios intentos para desarrollar la vacuna ideal contra este virus.

De forma general, dentro de las estrategias para el desarrollo de esta vacuna se mencionan:

- Vacunas basadas en rotavirus de animales
- Virus reapeados genéticamente animal-humano:

Rhesus-humano (RotaShield)

Bovino-humano (RotaTeq®)

- Virus atenuados de animales: bovino, ovino.
- Vacuna rotavirus humano atenuado ( cepa 89-12 Clona RIX4414 , {Rotarix})



La primera vacuna anti-rotavirus tetravalente fue (RotaShield) aprobada en Estados Unidos en 1998, basada en G3 P3 de la cepa del Rotavirus de Macaca Mulatta atenuados y G1-G2-G4 humanos. Administrada en tres dosis orales. La eficacia contra gastroenteritis severa fue 70%-95%. 600,000 lactantes la recibieron hasta Julio de 1999, cuando fue retirada de forma voluntaria por su relación con invaginación intestinal; cuyo riesgo se relacionó con la edad de vacunación de la primera dosis. El mecanismo por el cual causaba esta reacción no está completamente entendida, pero se cree está relacionada a las características biológicas del serotipo nativo Rhesus.<sup>15</sup>

Las vacunas RotaTeq® y Rotarix obtuvieron licencia para su uso en varios países posterior al término de ensayos clínicos de fase III; donde cada una inscribió a más de 60,000 niños.

La vacuna Rotarix ha sido desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica; es una vacuna monovalente de virus atenuados, que contiene la cepa RIX 4414, para esto se clonó y se pasó por células vero la cepa madre de rotavirus humano 89-12 . Se presenta como producto liofilizado en frascos ampolla de dosis única para reconstituir con disolvente provisto que contiene bicarbonato de calcio con amortiguador. Se ha estudiado con dos dosis orales de 1 ml. Según estos estudios esta vacuna es muy efectiva para prevenir gastroenteritis severa por rotavirus y ha demostrado que podría conferir protección cruzada en la primera infancia.<sup>15</sup>

El principal estudio de seguimiento fue conducido en Latinoamérica y Finlandia, niños de 6-13 semanas fueron incluidos para recibir el esquema de vacuna (31,673 niños) o placebo (31,552 niños); donde no hubo significancia estadística para intususcepción entre los dos grupos. La eficacia ante gastroenteritis severa por rotavirus fue 84.7% y ante hospitalización por gastroenteritis severa fue 85.0% .<sup>15</sup>

La vacuna RotaTeq® ha sido desarrollada por Merck & Co. Inc. y Sanofi Pasteur MSD.; es una vacuna recombinante de virus bovinos y humanos, pentavalente porque está indicada para los cinco tipos predominantes del rotavirus (G1, G2, G3, G4 y G9), responsables del 98% de las enfermedades por rotavirus. En presentación líquida para administrar por vía oral en tres dosis, a intervalos de un mínimo de cuatro semanas. Está indicada para la inmunización activa de lactantes mayores de 6 semanas.<sup>42, 43</sup>



Tres estudios llamados REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial), conducidos primeramente en Estados Unidos y Finlandia, incluyeron un total 70,301 niños saludables. En 6 de los vacunados y 5 de los placebo se confirmó intususcepción, (RR 1.6 IC 95% 0.4-6.4) La eficacia ante la gastroenteritis por rotavirus de cualquier grado de severidad fue 74% y contra gastroenteritis severa fue de 98.0% (IC 95% 88.3-100.0) Las hospitalizaciones por serotipos G1-4 durante los 2 años después de la tercera dosis fue reducido por 95.8% de los vacunados y las visitas al departamento de emergencias se redujeron en 93.7%.<sup>42, 43</sup>

Los estudios de fase III de la vacuna (RotaTeq, de Merck) en los países desarrollados han demostrado que es bien tolerada con respecto a la invaginación intestinal y otros efectos adversos y es eficaz en la prevención de gastroenteritis por rotavirus. Sin embargo, no se puede suponer que la vacuna contra el rotavirus será igualmente eficaz en bebés y niños pequeños en el mundo en desarrollo. Las diferencias en las poblaciones de acogida, problemas de salud asociados, y la epidemiología de la enfermedad por rotavirus podría afectar el desempeño de la vacuna. La preocupación por la posibilidad de las diferencias en la eficacia se deriva de los estudios anteriores de vacunas contra el rotavirus, incluyendo las especies bovinas y rotavirus rhesus, que no mostró ni una eficacia variable en las regiones en desarrollo. Teniendo en cuenta esta historia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que la eficacia de las "nuevas" vacunas contra el rotavirus sea demostrada en diversas áreas geográficas, incluidos los países en desarrollo, antes de su aplicación generalizada. La implementación exitosa de cualquier vacuna contra el rotavirus en el mundo en desarrollo requiere más investigación clínica y el intercambio de experiencias de introducción temprana.<sup>43</sup>

Los ensayos clínicos han revelado que es bien tolerada y con eficacia próxima al 70% y 100% para la gastroenteritis grave; se probó la eficacia frente a la gastroenteritis debida a los serotipos de rotavirus de los tipos G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] y G9P1[8].<sup>42</sup>

La Food and Drug Administration de EE.UU. aprobó RotaTeq el 3 de febrero de 2006, y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), un comité consultivo de la CDC, recomienda la vacuna para la inmunización sistemática de niños en los Estados Unidos el 21 de febrero de 2006.<sup>43</sup>



Además, hay varias fuentes de evidencia que sugiere que el uso rutinario de la vacuna RotaTeq conduce a una reducción drástica de la enfermedad por rotavirus. El sistema nacional estadounidense de vigilancia de infecciones respiratorias y entéricas, informó un número significativamente menor de muestras de heces con resultados positivos para el rotavirus en la temporada 2007-2008 que durante el período comprendido entre 1991 y 2006, antes de la aprobación de RotaTeq. Además, los datos de la nueva vacuna contra la Red de Vigilancia, que lleva a cabo basado en la vigilancia de la población entre los niños menores de 3 años en tres condados de los EE.UU., demostró que para los niños inscritos, el porcentaje total de muestras fecales positivas a rotavirus fue del 51% en 2006, 54% en 2007, y el 6% en 2008, lo que representa una reducción del 89% en la proporción de casos de rotavirus en la temporada 2008, en comparación con el año 2007.<sup>44</sup>

En cuanto a la administración concomitante de RotaTeq y la vacuna antipoliomielítica oral, aunque ha demostrado que reduce ligeramente la respuesta inmune a RotaTeq, actualmente no hay evidencia de que la protección contra la gastroenteritis grave por rotavirus se vea afectada, porque las tasas de respuesta serológica siguen siendo elevadas (> 93%) y compatible con las tasas observadas en estudios anteriores que demuestran el 98% -100% de eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus.<sup>45</sup>



## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Tipo de estudio:**

Se realizó un estudio analítico de corte transversal.

### **Área de estudio:**

Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, de atención secundaria ubicada en el centro de la ciudad de León. Consta de los servicios de Cirugía, Medicina Interna, Pediatría, Gineco-obstetricia y otras especialidades.

### **Período de estudio:**

El estudio se realizó incluyendo niños captados en el transcurso de un año, entre los meses de febrero del año 2007 a febrero del año 2008.

### **Población y muestra de estudio:**

La población fue constituida por todos los niños entre los 2-12 meses de edad, que fueron atendidos en el H.E.O.D.R.A por diarrea aguda durante el período establecido, de los cuales se seleccionó una muestra de 312 pacientes, a conveniencia y según criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión:**

1. Niños(as) con diagnóstico de diarrea aguda, cuyos padres o responsables aceptaron participar en el estudio.
2. Niños(as) atendidos en el área de emergencia, sala de lactantes A y B del departamento de Pediatría del H.E.O.D.R.A. con el diagnóstico de diarrea aguda.
3. Edad entre 2 y 12 meses.
4. Atendidos dentro el período de estudio Febrero 2007-Febrero 2008.



5. Que portaban tarjeta de vacunación o que la información de la vacunación fuere accesible mediante visita domiciliar o a unidades de salud.

**Criterios de exclusión:**

1. Niños que no cumplan los criterios de inclusión.
2. Niños que presenten cuadro diarreico disentérico.

**Fuente:**

Se obtuvo a partir de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes captados, en relación a las variables de interés incluido en un estudio sobre eficacia de las vacunas llevado a cabo por el Grupo de Vacunas del Centro Enfermedades Infecciosas (CEI) del Departamento de Microbiología de la UNAN-León. Las variables definidas en nuestro estudio no interferían con los objetivos y variables de otros estudios realizados por el grupo de investigación.

**Recolección de información:**

Para obtener información de los niños estudiados previo consentimiento informado por los padres o responsables se utilizó una ficha de recolección de datos diseñada para este fin. (Anexos). La captación de información se realizó en el período establecido, a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, aplicando el instrumento a quienes cumplían con los criterios previamente establecidos (Febrero 2007- Febrero 2008).

**Aspectos éticos:**

Por tratarse de un estudio que no implicó procedimientos invasivos, no se solicitó autorización al Comité de Ética de investigaciones Biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas. Por otra parte, sí se solicitó consentimiento informado a los padres o responsables de los niños para participar en el estudio, tratando los datos obtenidos con confidencialidad. Además



se solicitó autorización del director del H.E.O.D.R.A., para la revisión de expedientes clínicos y la información obtenida se utilizó únicamente con fines de estudio.

### Operacionalización de variable

Variable	Operacionalización
Diarrea severa	Deposiciones líquidas o más blandas de lo normal con respecto al patrón normal del paciente , que se acompaña de dos o más signos o síntomas de deshidratación grave: Letargia/inconsciencia, ojos hundidos, incapacidad para beber o bebe menos de lo necesario, persistencia del pliegue cutáneo, regresa muy lentamente ( $> 2$ seg) , requiriendo hidratación intravenosa (Plan C)

### Análisis estadístico:

Se elaboró una base de datos de forma computarizada usando el programa SPSS versión 12 para el proceso de análisis por medio de los cuales se establecieron relaciones entre las variables centrales del estudio: grado de severidad y estado de vacunación con anti-rotavirus, aplicando las medidas o pruebas de significancia estadísticas estándar (Odds ratio, intervalo de confianza y valor de P)





## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se estudiaron un total de 312 pacientes pediátricos, cuyos padres o responsables aceptaron participar en el estudio cumpliendo con los criterios de inclusión.

Entre las principales características sociodemográficas que describen a la población en estudio, el 78.8 % procedía del área urbana. Se encontró una distribución casi equitativa en cuanto al sexo. (Tabla 1)

La distribución según las edades, indica que el grupo mayormente afectado está entre 6-9 meses de edad (42.9 %). Esto corresponde con lo referido en un reporte de la OPS en cuanto a la epidemiología de la diarrea que plantean a este grupo como el principal afectado y con mayor gravedad. Además refiere que cuando a menudo ocurre el destete existe una mayor tasa de mortalidad. Este patrón refleja los elementos combinados de la disminución de anticuerpos adquiridos de la madre, la falta de inmunidad activa en el niño menor de un año, la introducción de alimentos que pueden estar combinados con enteropatógenos y el contacto directo con heces humanas y de animales cuando el niño empieza a gatear.<sup>2</sup> (Tabla 1)



Tabla 1. Descripción de los niños en estudio en relación a sus características sociodemográficas y clínicas, H.E.O.D.R.A., Febrero 2007- Febrero 2008.

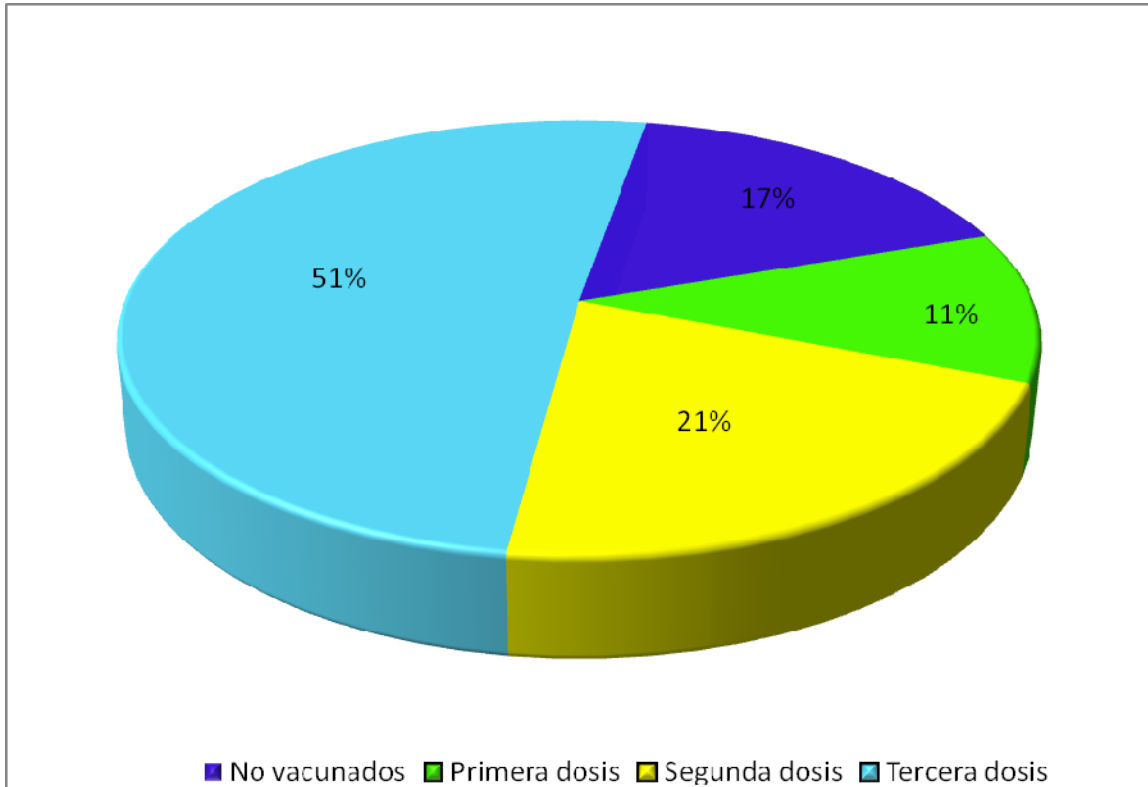
<b>VARIABLES</b>	<b>n= 312</b>	<b>%</b>
<b>PROCEDENCIA</b>		
Rural	66	21.2
Urbana	246	78.8
<b>SEXO</b>		
Femenino	140	44.9
Masculino	172	55.1
<b>EDAD</b>		
2-5 meses	87	27.9
6-9 meses	134	42.9
10-12 meses	91	29.2
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>		
Vómitos	231	74.0
Fiebre	171	54.8
Deshidratación grave	112	36.0
Sin deshidratación	200	64.0

En lo referente a las principales características clínicas, se encontró que un 54.8 % de ellos presentaba aumento de la temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  y un 74 % presentó vómitos; lo que concuerda con lo planteado en la bibliografía, que reportan que las manifestaciones clínicas más frecuentes que acompañan a la diarrea son los vómitos y la fiebre, las cuales propician la deshidratación.<sup>5, 13,46</sup> El 36% fue clasificado en un estado de deshidratación grave; (tabla 1).

El análisis de los antecedentes de vacunación antirrotavirus (RotaTeq) en la población en estudio, se encontró que de los 312 niños el 83% estaban vacunados, 11% recibió una dosis, el 21 % tenía aplicada dos dosis y el 51% tres dosis. (Gráfico 1)



Gráfico 1. Distribución de los niños en estudio en relación a la vacunación antirrotavirus  
H.E.O.D.R.A., Febrero 2007- Febrero 2008.

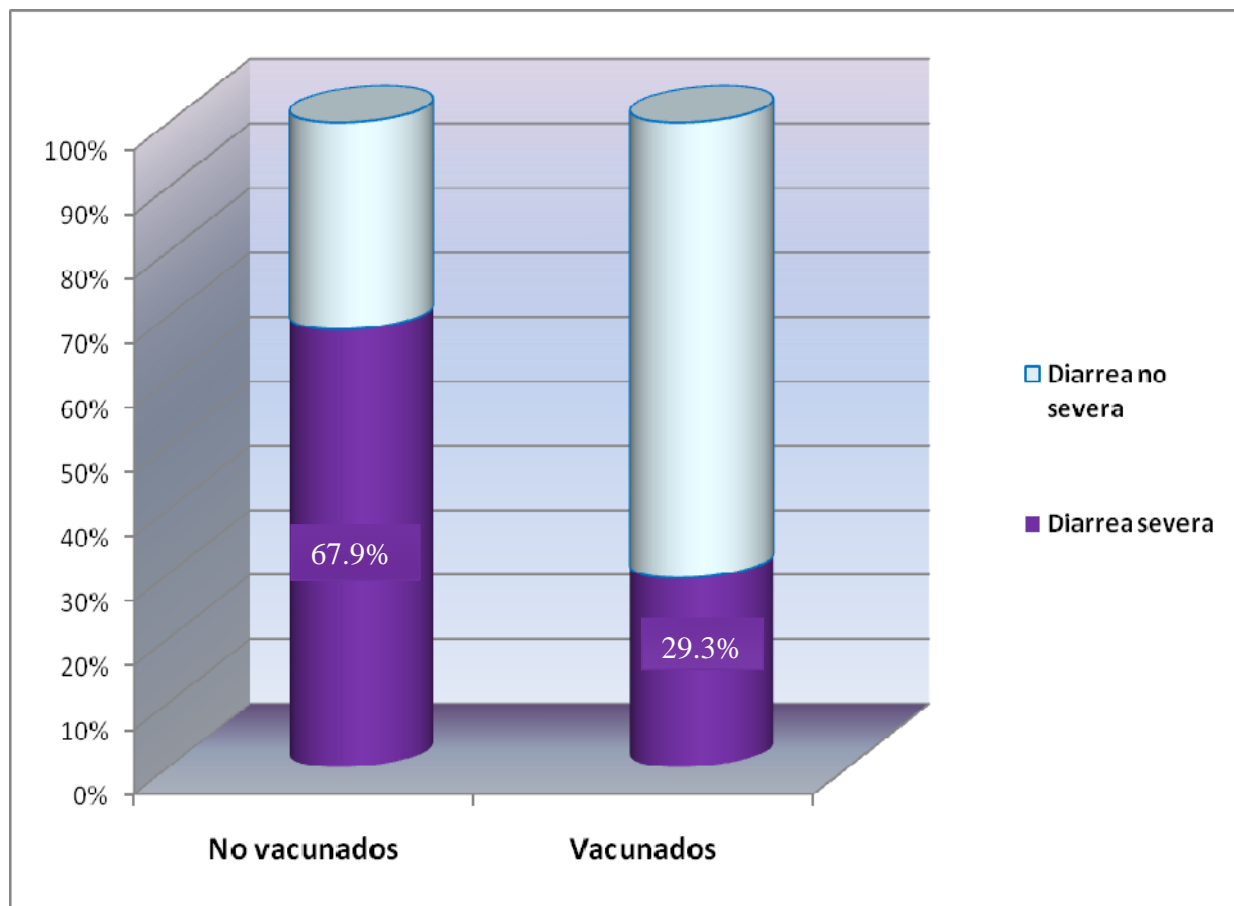




Al comparar los pacientes vacunados y no vacunados en relación a la severidad de la diarrea, se encontró que de los 259 vacunados sólo el 29.3% presentó diarrea severa y dentro del grupo de no vacunados (53) un mayor porcentaje (67.9%) presentó diarrea severa. (Gráfico 2).

Gráfico 2. Vacunación anti-rotavirus en los niños en estudio en relación con diarrea severa.

H.E.O.D.R.A., Febrero 2007- Febrero 2008.



Con base en estos resultados podemos observar que se encontró una diferencia considerable al comparar los porcentajes de pacientes afectados en estado severo, en el grupo de vacunados (incluyendo al menos una primera dosis de la vacuna anti-rotavirus pentavalente) y el grupo que no tenía esta vacuna, lo que nos da indicios sobre los posibles efectos positivos en la prevención de los casos severos en la población en estudio.



Aunque es importante traer a discusión que estos datos podrían estar influenciados por diversos factores basándonos en el conocimiento que tenemos del comportamiento de rotavirus, por ejemplo; en el grupo menor de tres meses de edad, con poca probabilidad presentan cuadros severos de la infección, lo cual relacionan con la protección de anticuerpos provistos a través de la leche materna; que como sabemos es una práctica frecuente en la población, otro hecho que podría presentarse, es la inmunidad natural y por lo tanto presentar cuadro menos severo.<sup>47</sup>

En la comprobación de la hipótesis planteada, se realizó análisis para determinar si el estar vacunado contra el rotavirus (RotaTeq®), con al menos una dosis; tiende a disminuir el riesgo de diarrea severa, por lo cual encontramos que los niños que no disponían de esta vacuna tienen 5 veces más probabilidad de desarrollar una diarrea severa en comparación con los niños que la disponían (OR: 5.10; IC: 2.59-10.13) por lo que se acepta la hipótesis y la vacunación anti-rotavirus se asoció con un menor riesgo de diarrea severa en los niños del estudio. (Tabla 2)

Tabla 2. Severidad de la diarrea y estado de vacunación anti-rotavirus de los niños en estudio, H.E.O.D.R.A, Febrero 2007- Febrero 2008.

VACUNADO	DIARREA		TOTAL	OR	IC 95%	VALOR DE P
	SEVERA	NO SEVERA				
NO	36	17	53	5.10	2.59-10.13	<0.05
SI	76	183	259			
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>200</b>	<b>312</b>			

OR (ODDS RATIO), IC: INTERVALO DE CONFIANZA 95%

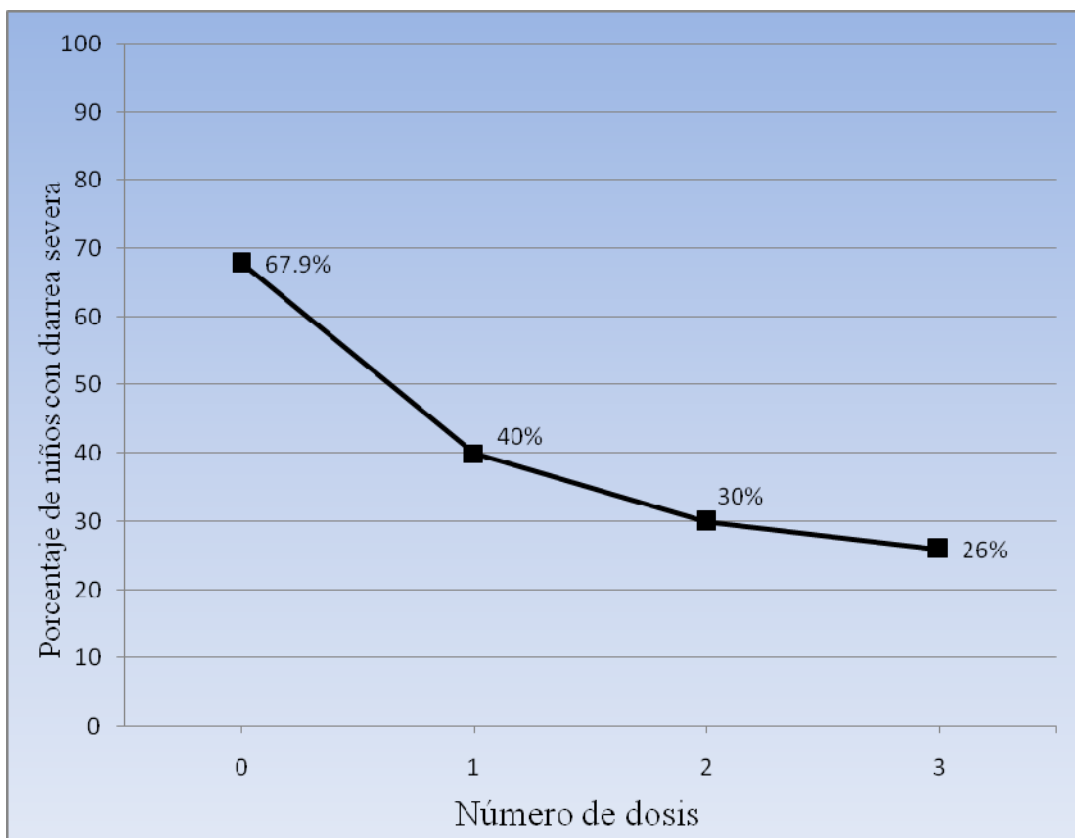
Tres estudios llamados REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial), conducidos primeramente en Estados Unidos y Finlandia, en cuanto a eficacia contra la gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad, reportan entre 74% y el 71,3%. La eficacia contra la gastroenteritis grave por rotavirus fue entre 88,0% y 98,0%.<sup>42,43</sup>



Como podemos ver, el estudio mencionado fue a gran escala reportan altos porcentajes de protección ante la enfermedad grave por diarrea con el uso de la vacuna, y los resultados locales, encontrados en el presente estudio indican un comportamiento similar en el mismo lineamiento. Es decir, que se encuentran indicios a nivel local, sobre la protección ante cuadros severos resultante de la vacunación ante este agente, recalcando que estudios a mayor escala en este aspecto y en esta región deben seguir en curso.

Estos resultados se refuerzan al realizar un análisis relacionando los porcentajes de pacientes afectados por diarrea severa y el número de dosis de vacuna anti-rotavirus; encontrando una tendencia inversamente proporcional en la cual este porcentaje disminuye progresivamente a medida que aumenta la dosis de vacuna (Gráfico 3)

Gráfico 3. Variación en los casos de diarrea severa en relación al número de dosis de vacuna anti-rotavirus en los niños en estudio. H.E.O.D.R.A. Febrero 2007- 2008.





Estos datos son similares al reporte del estudio realizado en cuatro hospitales de Nicaragua, Junio 2007 a Junio 2008 por Patel M, et al. quienes asociaron la vacunación con 3 dosis a un menor riesgo de diarrea severa.<sup>48</sup> Por otra parte, en el estudio REST, ya mencionado, se encontró que las hospitalizaciones debidas a rotavirus durante los 2 años después de la tercera dosis, se redujeron en un 95,8% entre los vacunados y visitas a urgencias se redujeron en un 93,7%. Por lo tanto, nuestros resultados concuerdan con otros estudios a nivel nacional y de otras regiones sobre el efecto de la vacuna. (Ver gráfico 3)

Es importante destacar que para que la patología alcance el grado severo también podrían influir otros factores, por ejemplo el manejo oportuno y correcto de la misma, la desnutrición, estado inmunológico, condiciones socio-sanitarias del paciente, patologías asociadas etc. Dichos factores deberían ser abarcados en otro tipo de estudios.



## **CONCLUSIONES**

En base a los objetivos planteados y resultados obtenidos, se concluye que:

En cuanto a la hipótesis planteada, la aplicación de la vacuna anti-rotavirus pentavalente en los niños estudiados tiende a disminuir el riesgo de presentar diarrea severa.

Se comprueba que los niños a los cuales no se les administró la vacuna anti-rotavirus pentavalente tuvieron 5 veces más probabilidad de presentar diarrea aguda en estado severo. El porcentaje de niños con diarrea severa disminuye a medida que se completa el número de dosis.





## **RECOMENDACIONES**

- Mantener la cobertura de la vacuna anti-rotavirus pentavalente con el fin de que todos los niños puedan disponer de esta vacuna y así disminuir la severidad de los casos diarreicos que se presenten a nivel nacional.

- Vigilancia continua a través de la creación de sitios centinelas, como lo han hecho otros países, para monitoreo de la eficacia de la vacuna ya que la aparición de nuevos genotipos en nuestra región puede afectar de manera significativa.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Marín A, Jaramillo B, Gómez R, et al. Manual de Pediatría ambulatoria. Editorial Médica Internacional. Bogotá 2008 .1<sup>ra</sup> edición, pág. 264.
2. Secretaría Nacional de Salud. USAID, OPS/ OMS.UNICEF. La epidemiología y etiología de la diarrea.Rev.Soc.Bol.Ped.1995, 34 (1) pág. 29.
3. Espinoza F, Paniagua M; Hallander H; et al. Rotavirus infections in young Nicaraguan children. PIDJ, Vol. 16, No. 6, 1997.pág.564-571.
4. Wuethrich B. Acta del sexto simposio internacional sobre el Rotavirus, del 7 al 9 de Julio del 2004. México. [fecha de acceso: 10 de abril del 2007] URL disponible en: <http://www.rotavirusvaccine.org/documents/spanishMexicoCityproceedings.pdf>
5. Clemens J. Investigación translacional para generar datos a favor de la introducción racional y eficiente de vacunas nuevas en países en vías de desarrollo: La experiencia del Instituto Internacional de Vacunas. Instituto Internacional de Vacunas, Seúl, Corea. Ann Nestlé [Esp] 2008; 66:81–91
6. Planner Media.SL. Los niños de Nicaragua recibirán la vacuna RotaTeg gratuitamente durante los próximos tres años.[en línea] 6 de abril 2007.[fecha de acceso: 10 de abril 2007] URL disponible en : [http://.www.acceso.com/display\\_release.html?id=31567](http://.www.acceso.com/display_release.html?id=31567)
7. De Benito, E. Lista la vacuna contra el Rotavirus [en línea] 9 de abril 2007. [fecha de acceso 10 de abril 2007] URL disponible en: <http://.www.elnuevodiario.com.ni/2006/01/08.nacionales19771>
8. Ministerio de Salud Nicaragua. Situación Epidemiológica de la Enfermedad Diarreica Aguda en Nicaragua. Semana 25, Año 2005. Del 18 al 24 de Junio del 2006 ¿?=( En línea: junio 2010)



[fecha de acceso: 25 octubre 2010] URL disponible en:  
<http://www.minsa.gob.ni/vigepi/html/boletin/2006/editorial25.html>

9. Ministerio de Salud Nicaragua. Enfermedad Diarreica Aguda por Rotavirus Semana 9, Año 2006 Del 26 de febrero al 4 de marzo del 2006 [fecha de acceso: 25 octubre 2010] URL disponible en: <http://www.minsa.gob.ni/vigepi/html/boletin/2006/editorial09.html>

10. Pérez-Schael I, González R, Fernández R, et al. Epidemiological features of rotavirus infection in Caracas, Venezuela: implications for rotavirus immunization programs. *J Med Virol.* 1999; 59: 520-526

11. Espinoza, F. Rotavirus in Pediatric Gastroenteritis in Nicaraguan Children. University Press. Stockholm, Sweden, 2004.

12. Bucardo- Rivera F. Pediatric Rotavirus and Norovirus Diarrhea in Nicaragua. Thesis for doctoral degree (Ph.D ) Karolinska Institutet, Stockholm. 2008.

13. Vesikari T; Giaquinto C; Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(1 Suppl): S42-7 (ISSN: 0891-3668) University of Tampere Medical School, Tampere, Finland. En línea 2006 [fecha de acceso: 12 noviembre del 2010] URL disponible en: <http://www.medscape.com/medline/abstract/16397428>

14. De Vos B, Vesikari T, Linhares A ; et al. Una vacuna contra Rotavirus para la profilaxis contra la gastroenteritis por Rotavirus en lactantes. *PIDJ* 2004, Vol. 23 # 10, 37-40

15. Salinas B, Pérez-Schael I, MSc, Linhares A; et al. Evaluación de la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de una vacuna de Rotavirus atenuados, RIX4414. *PIDJ* 2005, Vol.24 # 9, 2-12.



16. Amador JJ. Las primeras experiencias con el uso rutinario de las vacunas contra el rotavirus: Nicaragua. Documento presentado en el Octavo Simposio Internacional sobre el Rotavirus; 3 hasta 4 jun. Estambul, Turquía, 2008.
17. Uberos, Fernández J. Consideraciones sobre el manejo clínico de la diarrea aguda y la deshidratación en pediatría. Distrito Sanitario Granada Noreste. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio. Granada, España Noviembre de 2004. Pág. 1.
18. Victora C, Bryce J, Fontaine O, et al. Reducción de la mortalidad por diarrea mediante la terapia por rehidratación oral. Boletín de la OMS 2000; 78: 1246-1255.
19. Kosek, M; Berna, C; Guerrant, R. Ginebra. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ vol.81 no.3. 2003.
20. Ministerio de Salud Nicaragua. Guía para el abordaje de las enfermedades más comunes de la infancia y la desnutrición. AIEPI. Managua, MINSA. Enero 2009, 2<sup>da</sup> ed.
21. Huilan S, Lu Guang Z, Mathan M. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. World Health Organ Bulletin OMS. 1991.Vol 69: 549-55.
22. Vilchez S, Reyes D y Paniagua M. Prevalence of diarrhoeagenic Escherichia coli in children from León, Nicaragua. J Med Microbiol. Mayo, 2009. Vol.58: 630-7.
23. Paniagua M, Espinoza F, Ringman M; et al. Analysis of incidence of infection with enterotoxigenic Escherichia coli in a prospective cohort study of infant diarrhoea in Nicaragua. J Clin Microbiol; Junio 1997. vol. 35: 1404- 10.



24. Mayatepek E, Seebass E, Hingst V, et al. Prevalence of enteropathogenic and enterotoxigenic *Escherichia coli* in children with and without diarrhoea in Estelí, Nicaragua. *J Dis Res diarreicas*; Septiembre 1993vol. 11:169-71.
25. Houghton M, Mittal N, Sandhu B; et al. Effects of immediate modified feeding on infantile gastroenteritis. *Br J Gen Pract* 1996;46:173-5.
26. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S; et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases: Evidence-based guidelines for the Management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(suppl 2): S81-S84.
27. Gutiérrez Castrellón P, Polanco Allué MI y Salazar Lindo E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(Supl. 1): 1-19.
28. Costa i Pagès J; Polanco I, Allué C, et al. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. Gastroenteritis aguda en el niño. *Guía multidisciplinar SEGNHP-SEIP* 2010. pág. 17-18
29. Oficina Sanitaria Panamericana. Virología de los rotavirus y epidemiología de la diarrea por rotavirus. Abril 1985. [Fecha de acceso: 25 10 2010] URL disponible en: <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v98n4p295.pdf>
30. Matthijnssens J, Rahman M, Ciarlet M, et al. Emergentes genotipos de rotavirus humanos. En: E Palombo, Kirkwood CD, eds. *Los virus en el ambiente*. Kerala, India: Orientación a la Investigación, 2008:171-219.
31. Ciarlet M y Estes MK. Los rotavirus: biología básica, epidemiología y metodologías. En: G Bitton, ed. *Enciclopedia de la microbiología ambiental*. Nueva York: John Wiley & Sons, 2002:2753-2773.



32. Welch A y Thompson T. L. Physicochemical characterization of a neonatal calf diarrhea virus. *Can J Comp Med* 1973, 37:295-301,
33. Palmer E, Martin M y Murphy F .Morphology and stability of infantile gastroenteritis virus: comparison with reovirus and blue tongue virus. *J Gen Virol*, 1977. 35:403-414.
34. Tan J. A. y Schnagl R. D. Inactivation of rotaviruses by disinfectants. *Med J Aust.* 1981. 1: 19-22,
35. Kapikian A, Kim H, Wyatt R; et al. Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with “winter” gastroenteritis in hospitalized infants and young children. *N Engl J Med*, 1976. 294:965-972,.
36. Wenman W, Hinde D, Feltham S; et al. Rotavirus infection in adults. Results of a prospective family study. *N Engl J Med*,1979. 301:303-306,
37. Levine A y Myron M. Patogenia de la diarrea infecciosa. cap. III. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Manual de tratamiento de la diarrea .N 13, Washington DC. Serie Paltex.1987.70-81
38. Rodríguez J, Banasaz M, Istrate C, et al. Role of nitric oxide during Rotavirus infection. *JMV*2006.1-7
39. Gary S. Marshall. Rotavirus Disease and Prevention Through Vaccination. En línea el : 04/23/2009 [fecha de acceso: 13 de noviembre del 2010] URL disponible en: [http://cme.medscape.com/viewarticle/707886\\_2](http://cme.medscape.com/viewarticle/707886_2)
40. Bryden A, Davies H, Hadley R, et al. Rotavirus enteritis in the West Midlands during 1974. *Lancet* 2:241-243.



41. Sociedad Argentina de Pediatría. Gastroenteritis por Rotavirus y su prevención. Documento del Comité Nacional de Infectología. Julio 2006 [Fecha de acceso: 15 octubre 2010] URL disponible en: [www.sap.org.ar](http://www.sap.org.ar)
42. Plosker GL Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. 2010 Jun 18; 70(9):1165-88.
43. RotaTeq: Progress toward Developing World Access. 1 September 2010 Supplement Volume 202, Number S1. The Journal of Infectious Diseases 2010; 202:87–92
44. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Retraso en la aparición y magnitud de disminución de la actividad contra el rotavirus: Estados Unidos, noviembre 2007-mayo de 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57 (25): 697-700
45. Ciarlet M, Grasso S, Yuan G, et al. El uso concomitante de la vacuna recombinante pentavalente contra el rotavirus humano-bovino y la vacuna antipoliomielítica vía oral. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:874-80
46. Ramírez Y, Pastorini J, Russi J; et al. Enfermedad diarreica aguda. Características de la población asistida en el CASMU. Abril 1997 – Abril 1998. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(2): 110-115.
47. Bresee J, Parashar U, Widdonson M; et al . Actualización sobre vacunas contra el rotavirus. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (11): 947-952 Lippincott Williams & Wilkins. Publicado: 23-11-2005. Fecha de acceso: 10-01-11 URL disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/517392>
48. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH; et al. Association Between Pentavalent Rotavirus Vaccine and Severe Rotavirus Diarrhea Among Children in Nicaragua. *JAMA*, June 3, 2009; 301(21):2243-2251.



# ANEXOS