



Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

**Título: Detección de Rotavirus en niños con Gastroenteritis
Aguda hospitalizados en la provincia de Artemisa, Cuba.**

Autor: Gisselle Linares Armenteros

Especialista en I grado de Medicina General Integral.

Médico Residente en Microbiología Médica.

Tutores: Dra. Vivian Kourí Cardellá. DrCs

Lic. Yahisel Tejero Suárez. MsC.

Tesis para optar por la Especialidad de I grado en
Microbiología Médica

La Habana, 2022

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios que siempre guía mis pasos. A mis hijos, Aaron Miguel y Naimil, a mi esposo, familia y amigos verdaderos, quienes han sido faro y guía en mi camino, me han impulsado a seguir adelante y me han ayudado a cumplir este sueño.

Gisselle

“ La clave está en ver cada uno de los muros que te encuentras en el camino, como escalones que se dirigen hacia tu objetivo. ”

Anónimo.

Agradecimientos

En primer lugar, le agradezco a Dios, por ser mi luz y mi salvación, por aumentar mi Fe cada día y ser siempre el faro que guía mi camino. Por darme sabiduría y permitirme llegar a este importante momento, bendecida por El nuevamente con un nuevo bebé y lograr este sueño en mi vida.

Le agradezco a mi primogénito Naimil, por ser ese hermoso regalo de Dios y por estar a mi lado, por apoyarme en este momento siendo tan pequeño y entender este importante sacrificio, con un resultado gratificante.

A mis padres que amo tanto, en especial a mi mamá Milagros por apoyarme intensamente, a mi esposo Luis Miguel, un tesoro en mi vida, quien me da ánimo y fuerza constante, que entiende esta bella profesión que he escogido. Le agradezco también a su familia, quienes cuidan de mi pequeño Aaron para yo culminar este logro.

A todo el personal del Departamento de Microbiología del Hospital Pediátrico Provincial José Ramón Martínez Álvarez, en especial a la Licenciada Aisa, Jefa del departamento, por su colaboración, amistad, interés, conocimiento y apoyo. Así como el personal de la Dirección del centro, de Archivo y de Docencia por permitirme realizar este trabajo, que se realizó por primera vez.

Hay dos grandes personas en mi vida que serán siempre muy importantes, en momentos difíciles no solo demostraron una vez más su amistad sino que todo el tiempo me apoyaron. A Rodolfo González González, en momentos en que el país se enfrentaba a la infección por COVID – 19, como residentes continuamos nuestros planes de estudios y me trajo siempre en su auto a este instituto para poder continuar realizando mi tesis, mostrando siempre su preocupación e interés. A Rubén Dadián Malagón Peña, alguien muy importante en mi vida, quien me ha apoyado muchísimo con la realización de mi tesis y me ha dado mucho ánimo.

A mis tutoras la Doctora Vivian Kourí y la Licenciada Yahisel Tejero, por tenerme paciencia, tolerarme y sobre todo apoyarme tanto, orientarme, enseñarme a trabajar y guiar cada uno de mis pasos. A estas grandes profesionales, hoy les digo mil veces: ¡Gracias mis profes!

A la Doctora Idorkis, una gran amiga, que siempre está a mi lado, gracias por su apoyo, la Doctora Rosita del departamento de vacunas, aprendí mucho con ella, gracias por estar a mi lado.

A todo el personal de Virología que siempre me apoyó en la realización de mi tesis y sus sabios consejos.

Al personal de Docencia del Centro, sus preocupaciones en que mi investigación se lograra. En especial a la Doctora Marta Castro, por su buen jalón de orejas, por estar pendiente de mí y preocupada por mis problemas, por sus consejos y su apoyo. También a la profe Maribel, gracias por su confianza, sabiduría, amistad y apoyo incondicional. No puedo dejar de mencionar a la Dra. Rebeca, siempre ayudándome y pendiente de mí en todo momento, gracias por su atención y su cariño. A nuestras queridísimas bibliotecarias Yeni, Liani y Marelis, gracias por apoyarme tanto. A la Doctora María Teresa por mostrar siempre su preocupación, así como a la Doctora Madelin Garcés.

A todas aquellas personas del IPK que son considerados grandes amigos y compañeros, muchos no quieren que los mencione pero tienen un lugar importante en mi corazón y les agradeceré siempre. En fin, a todas aquellas personas que han puesto su Fe y su mano para que mi trabajo se realizara, les digo hoy: ¡Muchas Gracias!

Resumen

Rotavirus del grupo A, es el principal agente productor de Gastroenteritis Aguda de causa viral en niños menores de 5 años de edad en el mundo. El objetivo de este estudio fue describir su comportamiento, la caracterización clínico-epidemiológica, la relación con otros enteropatógenos y la identificación de los genotipos que incidieron en el período estudiado. Se incluyeron 200 niños hospitalizados en la sala de gastroenterología del Hospital Pediátrico Provincial José Ramón Martínez Álvarez de Artemisa. Con previo consentimiento informado y la realización de un cuestionario se les tomó muestra de heces, las cuales fueron procesadas en el Laboratorio de Diagnóstico del IPK en el período comprendido entre enero del 2019 y marzo del 2020. El diagnóstico se realizó mediante la prueba inmunocromatográfica HeberFast Line Rotavirus del CIGB, Cuba. Se identificó el patógeno en el 65% de las muestras (130/200), predominó el sexo masculino (55,4%) y la edad más frecuente fue el rango de 7-12 meses de edad (40%). Su detección fue más marcada en los meses de Junio (21%) y Enero (16%). Los síntomas predominantes fueron la triada diarrea (100%), vómito (88%) y fiebre (66%). Se observó coinfección con otros enteropatógenos (24/130, 18,5%), con igual proporción para bacterias y parásitos. *Shigella flexneri*, *Endolimax nana* y *Giardia lamblia*, fueron los más frecuentes. El 45% de las muestras positivas, pudieron ser genotipadas. Los genotipos más frecuentes fueron G9P [8] (36%), P [8] (30%) y G9 (20%). Por primera vez se evidencia la elevada frecuencia de infección por RoV en la Provincia de Artemisa, así como la diversidad de genotipos detectados; evidenciándose que los más frecuentes, no están incluidos en las vacunas disponibles en el mundo, lo que tiene implicaciones para el Programa Nacional ampliado de inmunizaciones.

Palabras Clave: rotavirus, diarrea, Artemisa, Gastroenteritis Aguda, genotipos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GEA: Gastroenteritis Aguda

OMS: Organización Mundial de la Salud

RoV: Rotavirus

Nm: nanómetros

ARN: Ácido ribonucleico

VP: Proteína Viral

VP6: Proteína Viral 6

VP7: Proteína Viral 7

VP4: Proteína Viral 4

NSP: Proteína No Estructural

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción

TR-RCP: Transcriptasa Reversa- Reacción en Cadena de la Polimerasa

RCP: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PAGE: Polyacrylamide Gel Electrophoresis

RoVA: Rotavirus del grupo A

CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

ME: Microscopio Electrónico

LCR: Líquido Céfal Raquídeo

HPPA: Hospital Pediátrico Provincial Artemisa

ECEP: Echerichia Coli Entero Patógena

ECET: Echerichia Coli EnteroToxígena

ECEI: Echerichia Coli Entero Invasiva

Capítulo I- Introducción	10
I.1 Antecedentes.....	10
I.2- Justificación del Problema	12
I.3- Hipótesis.....	13
Capítulo II. OBJETIVOS	14
II.1- Objetivo General	14
II.2- Objetivos Específicos.....	14
Capítulo III. Revisión Bibliográfica.....	15
III.1- Historia	15
III.2- Agente Etiológico:	16
III.3- Clasificación:.....	17
III.4- Ciclo de Replicación.....	18
III.5- Patogenia.....	19
III.6- Cuadro Clínico	20
III.7- Inmunidad.....	21
III.9- Diagnóstico	22
III.10- Tratamiento	23
III.11- Epidemiología	25
III.12- Prevención y Control de la Enfermedad	27
III.13- Evolución de las cepas de rotavirus	29
III.14- Variación en los genotipos predominantes antes y después de la vacunación	30
III.15- Genómica de rotavirus y rearreglos genómicos.....	31
III.16- Zoonosis.....	33
Capítulo IV- Material y Métodos	34
IV.1- Definición del universo de estudio y la muestra	34
IV.1.1- Definición de caso de Gastroenteritis Aguda	34

IV.1.2- Criterios de inclusión de casos.....	34
IV.1.3 – Variables y su operacionalización:	35
IV.3- Diagnóstico Inicial de Rotavirus mediante tira reactiva HeberFast Line Rotavirus (CIGB, Cuba).....	36
IV.4- Colección y almacenamiento de las muestras positivas a rotavirus..	38
IV.5-Detección de otros enteropatógenos	38
IV.7.1- Procesamiento inicial de las muestras.....	39
IV.7.2- Extracción del ARN viral	39
IV.7.3- Transcripción – Reversa- Reacción en Cadena de la Polimerasa (TR-RCP)	39
IV.7.4- Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) anidada.....	41
IV.8- Aspectos éticos	43
IV.9- Procesamiento de los datos	43
IV.10- Algoritmo de Trabajo	44
Capítulo V- Resultados y Discusión	45
V.1- Frecuencia de infección por Rotavirus del grupo A.....	45
V.2 Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados con Rotavirus	46
V.3 Coinfecciones de Rotavirus con otros agentes enteropatógenos.....	55
V.4 Genotipos de Rotavirus del grupo A	56
CONCLUSIONES.....	¡Error! Marcador no definido.
RECOMENDACIONES	60

Capítulo I- Introducción

1.1 Antecedentes

La Gastroenteritis Aguda (GEA), constituye un importante problema de salud en el mundo. Según su etiología pueden ser clasificadas en no infecciosas y en infecciosas. Las de causa infecciosa, son producidas por agentes biológicos de importancia médica como virus, bacterias y parásitos. Son las más frecuentes en el ser humano y se encuentran asignadas como la segunda causa de etiología infecciosa en el mundo, superada solo por las infecciones respiratorias agudas¹.

Se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a la Gastroenteritis Aguda (GEA), como la disminución en la consistencia de las deposiciones o un aumento en el número de las mismas (3 ó más en 24 horas), que puede ir acompañada de vómitos, dolor abdominal y/o fiebre. En el lactante la disminución de la consistencia respecto a las heces previas es indicativa de diarreas². Esta afección causa una elevada mortalidad en niños, sobre todo en los menores de cinco años de edad³. Se ha estimado que alrededor de 11 millones de gastroenteritis, 2 millones de hospitalizaciones y entre 352000 y 592000 muertes ocurren en el mundo de los cuales el 82% ocurren en los países más pobres⁴. En Cuba, la incidencia aproximada de GEA se estima a partir de las atenciones médicas que se le brindan a la población por esta causa, presentando en los menores de un año una tasa de 728.8 x 1000 habitantes y de 314.1 x 1000 habitantes en los niños entre 1 y 4 años⁵. Los virus son los principales agentes etiológicos que producen GEA. Rotavirus (RoV) es la principal causa de gastroenteritis infecciosa particularmente en niños menores de cinco años, siendo más marcada en aquellos que han experimentado una infección sintomática antes de los dos años de edad⁶. RoV pertenece a la familia Reoviridae, género Rotavirus. La partícula viral tiene forma de rueda, es un virus que carece de envoltura, el virión maduro mide aproximadamente 100 nm de diámetro, es un virus con genoma de ARN, que tiene 11 segmentos de ARN de doble cadena que codifica para 6 proteínas estructurales y 6 proteínas no estructurales⁷. Algunas de sus proteínas estructurales se utilizan para realizar la caracterización antigénica de los virus.

La proteína VP6 y las proteínas VP4 y VP7. La proteína VP6 incluye 10 grupos principales de rotavirus (A-J); los grupos que infectan al hombre son A, B y C, siendo el primero el de importancia médica⁸. La identificación de los serotipos de rotavirus, se basa en las proteínas VP4 y VP7 a través de un sistema binario de serotipaje. La VP7 es una glicoproteína de ahí su nombre de tipo G y la VP4 es una proteína sensible a las proteasas conocida como tipo P. Estas dos proteínas que se encuentran en la capa externa del virus, son los antígenos que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y son los blancos principales para la producción de vacunas⁹. En el año 2016, la OMS estimó que en el mundo ocurrió un aproximado de 215000 defunciones por RoV en niños que tenían menos de cinco años¹⁰. Cuba reporta que RoV es responsable de entre 5 y 6,5% de todas las consultas médicas cada año, con ingreso hospitalario entre un 15 - 30%, pero no reporta defunciones¹¹. Existe mayor incidencia en los niños que tienen entre 6 y 24 meses de edad, es una población que presenta un alto riesgo de sufrir una diarrea severa que requiere de hospitalización. La GEA por RoV es frecuente en los meses de otoño-invierno, en países con clima templado, aunque esta estacionalidad es menos marcada en aquellos países con clima tropical. La ruta principal de transmisión es la vía fecal-oral, también el contacto persona-persona y las superficies contaminadas, pudieran ser otras fuentes de infección, aunque no son independientes de las condiciones higiénicas y sanitarias¹². La infección puede provocar desde una infección asintomática, hasta una diarrea severa con deshidratación que puede causar la muerte. El vómito empieza temprano en el curso de la enfermedad, seguido de la diarrea líquida, acuosa y ácida con eritema perianal que suele persistir por 4 a 5 días. Puede presentarse fiebre elevada de 39-40 °C y dolor abdominal¹³.

El diagnóstico de las infecciones por rotavirus se hace habitualmente detectando la existencia del antígeno vírico en muestras de heces, con frecuencia la proteína VP6, utilizando ensayos inmunocromatográficos o sistemas de ELISA. Los métodos moleculares son utilizados para detectar la presencia de ARN vírico, poniendo de manifiesto los segmentos de ARN bicatenario mediante la Electroforesis en Gel de Poliacrilamida (PAGE) y también amplificando el genoma viral mediante la Transcriptasa Reversa

Reacción en Cadena de la Polimerasa (TR-RCP) ¹⁴. Estas técnicas tienen la ventaja de que permiten identificar los diferentes aislados bien por el patrón electroforético (electroferotipo) del ARN vírico o bien determinando el genotipo G y P por TR-RCPanidada, disponiendo de los cebadores adecuados¹⁵.

Existen cuatro vacunas antirrotavíricas que han sido precalificadas por la OMS: Rotarix (Glaxo Smith Kline Biologicals Rixensart, Belgium), RotaTeq (Merck, Whitehouse Station, NJ), Rotavac (Bharat Biotech International Ltd) y Rotasiil (Serum Institute SSIL). Otras aún se producen y administran a nivel regional o nacional. Desde el año 2007 la OMS recomendó que se incluyera la vacuna antirrotavirus en todos los programas de inmunización¹⁶. En la actualidad la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias, la disponibilidad en los servicios de salud de soluciones de rehidratación oral y la introducción de la vacunación contra RoV, han contribuido a la reducción de la mortalidad por esta enfermedad a nivel mundial, reportándose en el periodo de 2005- 2019 una disminución de casos fatales de un 24.2%, sin embargo la incidencia de la diarrea no ha ofrecido cambios apreciables¹⁷. En Cuba se han realizado varios estudios sobre la detección de agentes enteropatógenos, especialmente Rotavirus, en diferentes territorios, no obstante no existen estudios previos ejecutados en la provincia de Artemisa, por lo que en esta investigación pretendemos describir el comportamiento de la infección por Rotavirus como agente etiológico de GEA en la población infantil menor de cinco años ingresados en el Hospital Pediátrico Provincial de esta provincia, lo que aportará información valiosa a la epidemiología de este virus en Cuba y podrá ser utilizada en el futuro cuando se introduzca la vacuna en el país.

1.2- Justificación del Problema

Si bien la infección por rotavirus causa GEA en niños menores de cinco años de edad, en Artemisa no se han realizado estudios encaminados a la detección y caracterización molecular de cepas capaces de producir brotes y casos esporádicos en dicha población, por lo que resulta de interés el estudio de la incidencia de este virus en aras de proponer estrategias para su detección y profilaxis.

1.3- Hipótesis

Los rotavirus constituyen una causa importante de GEA en niños menores de cinco años en Artemisa. Los genogrupos y genotipos de mayor incidencia se corresponden con los identificados en otras regiones geográficas de Cuba.

Capítulo II. Objetivos

II.1- Objetivo General

Describir el comportamiento de la infección por Rotavirus en niños menores de cinco años con gastroenteritis aguda ingresados en el hospital pediátrico provincial de Artemisa, desde enero del 2019 a marzo del 2020.

II.2- Objetivos Específicos

1. Describir el comportamiento clínico-epidemiológico de la gastroenteritis aguda en la población en estudio.
2. Identificar la presencia de infección por Rotavirus en heces fecales, como factor de riesgo asociado a la gastroenteritis aguda.
3. Determinar la relación de Rotavirus con otros agentes enteropatógenos
4. Determinar los genotipos de Rotavirus presentes en las muestras que resulten positivas a su detección.

Capítulo III. Revisión Bibliográfica

La Gastroenteritis Aguda continúa siendo un importante problema de salud por las altas tasas de morbilidad y mortalidad en los niños menores de cinco años, a pesar de que se han trazado estrategias integradas, diseñadas y puestas en marcha por la OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), que resultó en una disminución de las mismas, aún se estiman cifras que siguen aportando episodios diarreicos anuales y muertes en este grupo de edad. Dentro de los agentes etiológicos que causan diarreas agudas, el Rotavirus del grupo A, es el responsable principal de la mayor proporción de diarreas severas en la población infantil, tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados¹⁸.

III.1- Historia

El primer reporte de GEA por Rotavirus se realizó por Jacob Ligh y Horace Hodes en Baltimore, Estados Unidos en el año 1943. Estos autores aislaron un agente filtrable en heces de niños con gastroenteritis aguda y demostraron que este producía diarreas en terneros, lo denominaron Agente de Baltimore. En Australia, en el año 1973, Ruth Bishop y sus compañeros aislaron el virus de biopsias duodenales, de niños que presentaron gastroenteritis aguda y comprobaron la relación del virus con la enfermedad¹⁹. En el año 1974 Thomas Henry Flewett sugirió el nombre de rotavirus tras observarlo al microscopio electrónico donde vió que parecía una rueda (rotaen). El género Rotavirus se decidió establecer en el año 1978 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Los serotipos del virus fueron descritos en los años 1980 y en 1981. La capacidad de hacer crecer el virus en cultivos aceleró el ritmo de la investigación y a mediados de la década de 1980 se empezaron a evaluar las primeras vacunas²⁰. En Cuba se realizó el primer estudio para la detección de rotavirus en el año 1987, se emplearon técnicas tales como: Aglutinación en Látex, PAGE, Tiras de diagnóstico rápido y ELISA. A partir de esa fecha, se realizaron varios estudios y en el 2001 se realizó el primer estudio para la detección de genotipos, específicamente para la identificación del genotipo G9 en niños menores de cinco años ingresados por cuadros de diarreas^{21,22}. En 1998, se desarrolló la primera vacuna contra rotavirus, RotaShield. Un año después se retiró del mercado farmacéutico, tras relacionarla con invaginación

intestinal. En el año 2006 tras el desarrollo de una nueva vacuna en países en vías de desarrollo, se crea RotaTeq. El Advisory Committee of Immunization Practices, recomienda la vacunación rutinaria de bebés con tres dosis de la vacuna. En ese mismo año se distribuyó en México. En 2008, fue otorgada la autorización de otra vacuna, Rotarix. Finalmente en el 2009, tras demostrar que ambas vacunas eran seguras, la OMS recomendó que se incluyeran en todos los programas de inmunización, la vacunación contra el rotavirus²³.

III.2- Agente Etiológico

Rotavirus pertenece a la familia Reoviridae. Derivan del reino Orthornavirae y dominio Riboviria es un virus que carece de envoltura o sea se trata de un virus desnudo, el virión maduro mide aproximadamente 100 nm de diámetro, es un virus de ARN, bicatenario, con morfología icosaédrica, carecen de cubierta lipídica y su genoma viral tiene 11 segmentos de ARN de doble cadena con codificación para seis proteínas que conforman la estructura del virus y seis proteínas no estructurales. Presentan una cápside proteica de doble capa, una externa y otra interna. Dentro de la capa interna se encuentra una tercera capa o capa media, el núcleo que encierra el genoma⁶. Las proteínas virales determinan las principales propiedades antigénicas del virus, sobre todo las que conforman su estructura, tales como: VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7. Su función es determinar la especificidad del huésped y la entrada a la célula. Y también por aquellas proteínas no estructurales NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 y NSP6 que se encuentran involucradas en la replicación del genoma viral y antagonizan la respuesta inmune innata⁷. Figura 1.

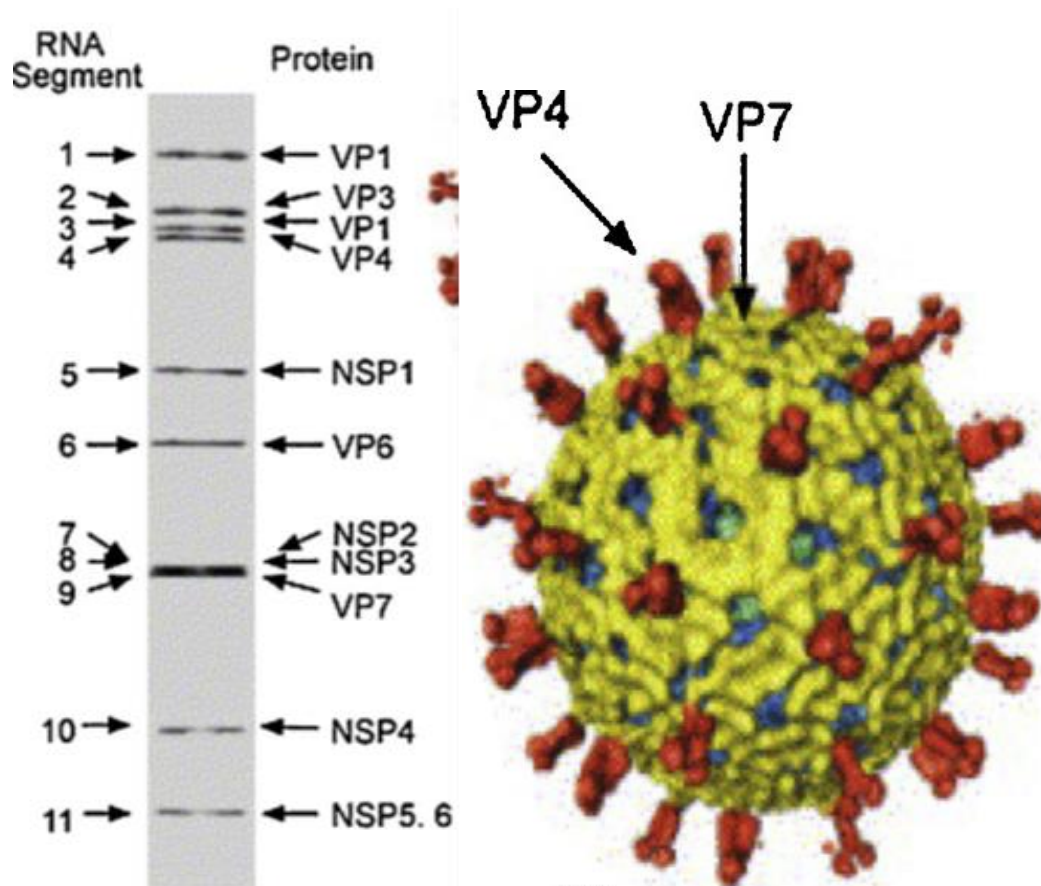


Figura 1. Aspectos de la estructura del Rotavirus. Cortesía de Jayaram et al. 2004. Departamento de Medicina, Universidad de Cambridge.

III.3- Clasificación:

Para clasificar al virus se utilizan tres proteínas estructurales que son: la proteína interna VP6, las proteínas externas VP4 y VP7. La clasificación está determinada por la caracterización antigénica de la proteína VP6 que incluye 10 grupos principales de rotavirus denominados de la A a la J. Los grupos A, B y C solo infectan al hombre, siendo el primero el más importante. Entre los RoVA se identifica un sistema binario de serotipaje para su reconocimiento, basado en las proteínas VP4 y VP7. La VP7 es una glicoproteína de ahí su nombre de tipo G y la VP4 es una proteína sensible a las proteasas reconocida como tipo P⁷. Hasta ahora se han identificado 32 genotipos G y 47 genotipos P⁸. La clasificación por serotipos fue desplazada por el sistema de clasificación según el genotipo, que está determinado por las diferencias entre las secuencias de cada cepa del virus. Para los serotipos G se observa una correlación entre serotipo y genotipo. Sin embargo para el serotipo P no se

observa igual. La forma de descripción actualmente aceptada es: serotipo/genotipo G y el serotipo P con el genotipo que se enumera en corchetes. Existen varias combinaciones antigénicas de G y P, de ellas más de 70 han sido identificadas en infecciones en humanos²⁴. Las combinaciones G y P más prevalentes en el mundo son G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8], G9P [8]. En la región de las Américas sobre todo se ha observado circulación de los genotipos G1P[8],G9P[8],G3P[8].En Cuba se realizan estudios de vigilancia y los genotipos circulantes que más se reportan cada año son G1[P8] y G9[P8]²⁵

III.4- Ciclo de Replicación

La infección por Rotavirus está restringida a las células apicales de las vellosidades del Intestino Delgado, lo que sugiere la existencia de receptores específicos del huésped. Aunque existen avances en el conocimiento de la biología molecular y en la estructura de este virus se conoce poco sobre los receptores. Los rotavirus que afectan al humano se unen a células permisivas a través de una molécula que aún se desconoce, este proceso está relacionado con la proteína VP4 e interaccionan con la célula durante la infección viral. Luego penetran al interior de la célula huésped por endocitosis o por penetración directa a la membrana plasmática. Al penetrar, la partícula viral pierde la capa externa, su remoción resulta de la activación de la transcriptasa viral. El virus se internaliza al citoplasma de la célula, el genoma es transcrito a partir de partículas que carecen de la capa externa. El inicio de la síntesis de los mensajeros virales se lleva a cabo por medio de la acción concertada de la transcriptasa viral VP1 y VP3, los ARNm son traducidos para sintetizar las proteínas virales, también para la síntesis del ARN de doble cadena que constituirá el genoma de la progenie viral. Una vez que se acumula una masa crítica de proteínas virales en las células infectadas, que son denominadas viroplasmas, es en ellos donde ocurre la replicación del ARN viral. La traducción de los ARNm se efectúa tanto en los polisomas libres como en el retículo endoplasmico. A medida que progresa la síntesis de las proteínas virales, disminuye la síntesis de proteínas celulares. Los procesos de encapsulación y replicación del genoma ocurren al unísono. De manera tal que la encapsulación se realiza mediante la interacción de los segmentos de ARNm con las proteínas de la nucleocapside. Participan proteínas no estructurales

que se encuentran asociadas a partículas del virus, todo ello ocurre en los viroplasmatas. Una vez que todas esas proteínas de doble partícula han sido formadas y se ha replicado completamente el genoma, estas partículas migran al retículo endoplásmico donde el virus adquiere la capa externa de proteínas, la cual está formada por la proteína VP7, se sintetiza en el retículo endoplásmico donde reside una proteína no estructural, NSP4. En el citoplasma funcionan como receptor de las proteínas de doble capa que interaccionan con la proteína VP6, NSP4 interacciona también con la proteína VP4 que se encuentra en la capa externa del virus. Todo ello lleva a que se ensamblen las proteínas de la capa externa, formándose las partículas virales maduras con sus tres capas y donde finalmente los virus se liberan al medio mediante lisis celular²⁶.

III.5- Patogenia

El virus infecta las células apicales que recubren las vellosidades del Intestino delgado invadiendo los enterocitos maduros. Cuando se diseminan en los enterocitos, el rotavirus produce descamación en dichas células. Luego que se destruyen los enterocitos, ocurre una migración de las células de la cripta a los cilios de forma rápida, lo que conlleva a que se pierda temporalmente la capacidad de absorción del intestino y por ende ocurra la diarrea, debido a cambios histopatológicos como son: la vacuolización de la superficie del epitelio, atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las células de la cripta, infiltrado linfocitario en los espacios intraepiteliales infiltración de la lámina propia con linfocitos, granulocitos y células plasmáticas. El compromiso de la mucosa intestinal se da en parches, que alterna con áreas de mucosa indemne. Al ocurrir la replicación viral, los enterocitos y sus vellosidades se van a encontrar distorcionadas, irregulares, con un incremento en la concentración de ribosomas, mitocondrias hinchadas, retículo endoplásmico rugoso distendido y aparición de matrices en los viroplasmatas²⁷. Cuando el volumen de agua y electrolitos, presentes en la luz del intestino supera la capacidad de absorción del colon con la consecuente eliminación aumentada por las heces. Esto ocurre por dos motivos: por un aumento de la secreción y/o una disminución de la absorción. Después que ocurre la replicación citolítica del virus en los enterocitos maduros, las nuevas partículas virales que se liberan

también pueden infectar las partes más distales del Intestino delgado, o excretarse a través de las heces. La proteína no estructural NSP4, juega un papel fundamental en el desarrollo de la diarrea al demostrar las funciones de enterotoxina. Se produce daño físico y funcional en los mecanismos de absorción de agua y electrolitos de la mucosa del intestino, por estimulación de la eliminación de los mismos y un daño en las hidrolasas presentes en la mucosa, con la posible malaabsorción de lactosa y otros nutrientes que provocan deshidratación y desnutrición. Se han realizado estudios recientes que sugieren que la infección por rotavirus, se puede diseminar por todo el organismo y conllevar a una infección sistémica. En dicho estudio se han informado manifestaciones neurológicas asociadas al virus que pueden provocar desde convulsiones hasta una encefalitis letal. Aún no se conoce si tiene actividad en sitios extraintestinales, o si el virus se transfiere pasivamente a través del torrente sanguíneo ²⁸.

III.6- Cuadro Clínico

El período de incubación de la infección por Rotavirus oscila entre 24 a 72 horas aproximadamente. El cuadro clínico tiene un comienzo agudo y se caracteriza por un cambio en la consistencia de las deposiciones y un aumento en el número de las mismas. Las evacuaciones son líquidas, acuosas, ácidas que causa eritema perianal y en ocasiones fisuras, sin sangre, de color amarillo, no fétidas, en número mayor de 3 a 5 veces al día y también pueden ser pastosas o semipastosas seguidas de la expulsión de contenido líquido al final, que disminuyen con el ayuno. Que se acompañan de vómitos, lo cual es característico de esta infección, fiebre de 39°C o no, dolor abdominal, inapetencia e irritabilidad. Pueden asociarse síntomas respiratorios y signos de afectación del sistema nervioso central. Los vómitos y los síntomas respiratorios asociados sugieren etiología viral¹². La sintomatología puede ser leve o presentarse como una gastroenteritis severa acompañada de deshidratación, que puede incluso llegar a ser severa y causar desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido básicos capaces de causar una alta mortalidad infantil en el mundo²⁹. Los criterios clínicos para derivar a un niño al hospital para un posible ingreso hospitalario son: deshidratación moderada-grave o shock, diarrea inflamatoria grave con apariencia de afectación del estado

general (sepsis), síntomas neurológicos (letargia, convulsiones), incapacidad para la rehidratación oral (bien sea por incapacidad o intolerancia de las soluciones orales o por vómitos incoercibles o biliosos), sospecha de patología quirúrgica abdominal y pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad grave de base o menores de 3 meses). Es una enfermedad autolimitada que dura aproximadamente 7 días. La primera infección puede dejar una inmunidad parcial, pues, a pesar de que son frecuentes las reinfecciones, estas tienden a ser asintomáticas³⁰.

III.7- Inmunidad

Los mecanismos de defensa incluyen: la acidez gástrica, el sistema inmune local y sistémico (como el tejido linfoide asociado al intestino), la elaboración de inmunoglobulinas y defensinas (que proveen inmunidad celular y humoral que protegen contra los microorganismos) y la movilidad gastrointestinal que dificulta la adherencia a la mucosa. Una reducción de la infección en neonatos pudiera deberse a la capacidad de inhibir la adherencia del virus al enterocito por la IgA secretoria, una de las principales proteínas contenidas en el calostro y una proteína mayor de la leche humana.

La Lactoferrina es también una proteína presente en la leche humana que tiene como función principal, prevenir la adherencia de Rotavirus a sus receptores celulares, la lactadherina es una glicoproteína asociada a la mucina, que también se encuentran en la leche materna, tienen como función inhibir la replicación viral. La inmunidad humoral parece ser la determinante clínica en la protección contra la enfermedad. Se han realizado estudios que evidencian que después de ocurrir una infección sintomática primaria en la madre, existe transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos para rotavirus³¹.

Después de una primera infección en la infancia, la respuesta inmune adquirida, es generalmente incompleta, caracterizada por niveles bajos de anticuerpos. Es por ello que los niños pueden tener infecciones por rotavirus varias veces y después de una infección solo el 38% quedan protegidos contra cualquier infección subsecuente, el 77% contra el desarrollo de cuadros de diarreas y el 87% se mantienen protegidos contra diarreas de tipo severas. Los componentes que integran la respuesta inmune contra rotavirus aún no son

claramente definidos. La inmunoglobulina A que se encuentra en la saliva y en las heces, específica para Rotavirus, la IgA sérica y la IgG, así como anticuerpos específicos del tipo G, y la inmunidad celular, reflejan la infección natural y la enfermedad. La respuesta inmune de los anticuerpos a la primera infección es primariamente homotípica al tipo G infectante. Las respuestas subsecuentes son más amplias y reflejan una respuesta heterotípica con la detección de anticuerpos neutralizantes específicos para Rotavirus en suero después de la infección aguda³².

III.9- Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de Rotavirus está basado fundamentalmente en su detección en las heces. Hoy en nuestros días se utiliza la tira reactiva inmunocromatográfica, es una prueba rápida de diez a quince minutos, que consiste en la detección de antígenos de rotavirus A en heces, basada en la tecnología de tiras reactivas inmunocromatográfica de nitrocelulosa como soporte sólido y fijadas con anticuerpo monoclonal marcado con oro coloidal específico contra la proteína VP6 del rotavirus A que capturan y detectan el virus con un límite de detección de 5×10^4 partículas por gramo de heces. Dicho estudio se basa en la confirmación de rotavirus por su alta sensibilidad, ya que utiliza anticuerpos monoclonales que detectan antígenos específicos de grupo³³.

Las técnicas de Biología Molecular en la actualidad han demostrado ser las más discernidas en el mundo. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PolimeraseChainReaction) o PCR, diagnostica a los virus que producen GEA. Son aún más sensibles y más específicas que se aplican para confirmar el agente infeccioso y los resultados de otras técnicas. En el caso de la diarrea provocada por rotavirus, la técnica de Transcripción Reversa Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT- PCR) es un método molecular que detecta la presencia de ARN vírico, permite caracterizar los diferentes aislamientos determinando el genotipo G o P por RCP semianidada que diagnostican los serotipos de este virus, disponiendo de los cebadores conservados para VP7 (9 con 1 L y VP7R) y VP4 (Con 2 y Con 3) en la primera ronda realizada. Luego en la segunda ronda, las reacciones de RCP de genotipado se llevaron a cabo

utilizando cebadores oligonucleotídicos específicos para los tipos G1,2,3,4,5,9 y para el tipo P [4],[6],[8],[9] y [10].El genotipo G y P de cada muestra se asignó utilizando el análisis en gel de agarosa de productos de RCP de segunda ronda para así amplificar, separar las bandas y realizar la lectura de acuerdo al tamaño de pares de bases respectivamente³⁴.

III.10- Tratamiento

El tratamiento de las gastroenteritis aguda es sintomático va encaminado a prevenir y tratar la deshidratación que causa el proceso. Es de vital importancia el ingreso precoz de líquidos en forma de solución de rehidratación oral para corregir el déficit hídrico existente y aportarle al organismo los electrolitos adecuados frente a las perdidas mantenidas por el vómito y la diarrea. En aquellos casos con incapacidad de ingerir líquidos o tengan un estado de gravedad por la deshidratación así como una afectación clínica importante, la conducta es de ingreso hospitalario para administrarles fluidos intravenosos y alimentación por vía parenteral.Se indica instaurar luego de la mejoría del cuadro clínico y una vez tratado el vómito, que el niño comience su alimentación balanceada para así evitar la malnutrición y se restaure funcionalmente el enterocito.

Se han realizado estudios que evidencian que cuando se administran inmunoglobulinas orales y probióticos como los lactobacilus se ha observado que tienen un efecto muy beneficioso que acorta el cuadro clínico y reduce el periodo de excreción viral³⁵.

Pilares fundamentales del tratamiento:

- 1- Evitar la desnutrición
- 2- Evitar la deshidratación
- 3- Evitar las complicaciones

Tratamiento Profiláctico:

Fomentar la lactancia materna exclusiva a libre demanda hasta los seis meses de edad. Evitar la disalimentación. Hervir el agua de consumo y cocción adecuada de los alimentos .|Así como la higiene de biberones y tetinas. Se

debe evitar el contacto con la persona enferma y en caso de que sea un conviviente se deben extremar las medidas para evitar la infección en los demás convivientes de la casa. Es primordial mantener la higiene ambiental con una limpieza adecuada de las manos y objetos empleados en la manipulación de niños con cuadros diarreicos. Además, dado que está comprobada la existencia de rotavirus en objetos y superficies, en lugares de cuidados de niños pequeños dígame guarderías, círculos infantiles e incluso el propio hogar, habría que valorar la necesidad de limpieza de todas las superficies y objetos con antisépticos adecuados y principalmente clorados.

Tratamiento General:

1- Dieta: Retirar los azúcares y los lácteos según presencia o no de eritema perianal. Indicar alimentos con propiedades astringentes como la malanga, el arroz y el plátano verde sin el corazón, proteínas de fácil digestión, que deben ser las carnes blancas como pollo, conejo, pavo, y condimentos naturales ajo y cebolla, sal y 5 mililitros de aceite para elevar las calorías y facilitar la absorción de las vitaminas liposolubles. Alimentos que se pueden administrar cada 4 horas para facilitar el trabajo al intestino enfermo.

2- Sales de rehidratación oral: Administrar luego de cada deposición líquida 2 a 3 onzas al menor de 2 años y de 3 a 4 onzas al mayor de 2 años y entre diarrea y diarrea agua común.

3- Oligoelementos:

-Sulfato de Zinc 10 mg al día a los menores de 6 meses y 20 mg al día a los mayores de 6 meses (tabletas de 10 mg y en suspensión de 10 mg / 5 ml)

- Se les explica a los padres y familiares de los niños, los beneficios y propiedades de los oligoelementos en el tratamiento de las diarreas, fundamentalmente del sulfato de zinc, ya que ayuda a regenerar el epitelio intestinal. Acorta la duración de la diarrea, aumenta el apetito, así como la absorción de los alimentos, favorece el crecimiento y desarrollo. Tiene propiedades antioxidantes y estimula el sistema inmune.

Planes de hidratación:

Plan A:

Paciente que no está deshidratado, retorna a su casa, se aumenta la ingesta de líquidos caseros, se le explica la dieta, cómo dar las sales de rehidratación oral y se le enseña a los padres y familiares los signos de deshidratación para que acuda a cuerpo de guardia si se presentan.

Plan B:

Paciente con una deshidratación de ligera a moderada, se puede tratar en cuerpo de guardia o sala con sales de rehidratación oral por vía enteral, 100 ml/kg en 4 horas y se reevalúa cada 1 hora, si el paciente comienza a vomitar pasar sonda nasogástrica, realizar reposo gástrico y reiniciar plan B. Si cuando se reevalúe el paciente mejoró pasamos a plan A, si empeoró pasamos a plan C.

Plan C:

Paciente con deshidratación severa, signos de shock y trastornos de la hemodinamia, debe ingresar en la unidad de cuidados intensivos, por vía parenteral, con ringer lactato porque es una solución poli electrolítico

Lactante: 100 ml/kg en 6 horas (30 ml en la 1ra hora y 70 en las otras 5 horas).

Niño mayor: 100 ml/kg en 3 horas (30ml en la 1ra media hora y 70 en las 2 horas y media restantes).

Los cardiópatas y desnutridos manejan mal los volúmenes, por tanto en vez de 30, se dan 15 en la primera hora³⁶.

III.11- Epidemiología

En el año 2016, la OMS emitió un estimado global de 215000 muertes por rotavirus en menores de cinco años de edad. Al comparar con otras cifras ocurridas en años anteriores, por ejemplo en el año 2000(528000) apuntan a una disminución. Aun así esta enfermedad sigue siendo causa importante de morbilidad y mortalidad. Existen diferencias entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo, donde es una causa importante la mortalidad, comparada con los países industrializados en los que se asocia a una gran

morbilidad y una muy baja mortalidad. Las muertes ocurridas se asocian a la desnutrición y la poca disponibilidad de recursos y accesos a los sistemas de atención en salud. En África se estima una cifra aproximada de 95000 niños menores de 5 años que mueren al año a causa de RoV. En Asia ocurren anualmente alrededor de 63000 muertes, siendo la India el país con la mayor tasa, lo que representa el 22% del total de muertes por rotavirus en el mundo.

En la región de las Américas se estiman cifras de 75000 hospitalizaciones y cerca de 15000 muertes en el año¹⁰. Cuba reporta entre un 5 y 6.5% de todas las consultas médicas cada año, con ingreso hospitalario entre un 15-30% produciéndose un número considerable de hospitalizaciones, pero no reporta defunciones por esta enfermedad¹¹. Se han observado picos elevados en los meses de primavera y de octubre a diciembre respectivamente. Son comunes en los meses invernales pero también en los países con clima tropical. Esta infección también puede asociarse con enfermedad nosocomial. Los adultos infectados son con frecuencia asintomáticos o presentan una infección subclínica por anticuerpos neutralizantes adquiridos previamente durante la primera o segunda infección y también si son los padres de niños enfermos se pueden infectar con el virus. En adolescentes y adultos se asocia con brotes esporádicos en ambientes cerrados como las escuelas, oficinas u hospitales. Dentro de este grupo A, las cepas que circulan en el mundo varían de forma amplia entre las distintas regiones, donde el G1P [8] fue el genotipo más frecuente en las Américas, Europa y el Pacífico Occidental, es por lo tanto el genotipo de Rotavirus A más frecuentemente detectado en todo el planeta. Sin embargo, la prevalencia de G4P [8] en los países europeos y G3P [8] en el Pacífico Occidental fue de gran connotación. En el Mediterráneo Oriental, el genotipo G2P [4] fue el que más se identificó. Los datos de África y del sudeste asiático revelaron una imagen diferente, donde genotipos de rotavirus no comunes, como G2P [6], G3P [6], G12P [8], G12P [6] y G9P [6], fueron predominantes³⁷. En Cuba se han realizado estudios que revelan la combinación de genotipos que se encuentran circulando. En el 2015, por ejemplo, se observó que hubo una circulación de G9P [8] y G1P [8]. Actualmente se mantiene la combinación de G9P [8] y G1P [8]²⁵. La principal vía de transmisión es la fecal – oral, aunque también se ha especulado que el

contacto persona a persona, con secreciones respiratorias, y con superficies contaminadas pudieran ser fuentes de transmisión, ya que los altos índices de infección por este virus en los primeros tres años de vida en todo el mundo son independientes de las condiciones higiénico- sanitarias³⁸.

Se ha demostrado que puede ser viable bastante tiempo en fómites o superficies inanimadas (juguetes, camas, biberones) de ahí la importancia que el niño hospitalizado por RoV debe estar aislado de otros niños para prevenir su transmisión a otros niños susceptibles. El período de incubación de este virus es de uno a tres días. La duración media de la enfermedad es de 3 a 8 días, por tratarse de una enfermedad viral es autolimitada, la recuperación del enfermo con síntomas. También los factores de riesgo como el hacinamiento, la malnutrición, enfermedades crónicas, situación socioeconómica deficiente, ausencia de redes de abastecimiento de agua y eliminación adecuada de las excretas, propician a que aparezca más rápidamente la infección por este virus. Reforzar la vigilancia epidemiológica activa, identificar los factores de riesgo, fortalecer las medidas de higiene y saneamiento, incorporar la vacunación contra RoV a los programas de inmunización, podrían lograr reducir la carga de la enfermedad en nuestros niños menores de 5 años³⁹

III.12- Prevención y Control de la Enfermedad

En la actualidad, existe la certeza de que las vacunas comerciales disponibles contra RoV producen un impacto en la reducción de las hospitalizaciones y consultas médicas ⁴⁰. Se sabe que, para los países pobres e incluso los que se ubican en vías de desarrollo con sistema de salud mejorado, los costos para sostener un programa de inmunización que incluya este tipo de vacuna son relativamente elevados. Actualmente en el mundo se han registrado dos vacunas licenciadas, calificadas por la OMS y que están disponibles en el mercado desde el año 2009. Rotarix®, desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgica (GSK), vacuna monovalente de origen humano de virus vivo atenuado. La cepa inicial era un Rotavirus humano con especificidad G1P [8], aislado de un niño con gastroenteritis. En cuanto a la dosis, contiene 106 partículas de G1P [8] por dosis y confiere protección cruzada demostrada a variedad de cepas de serotipos comunes y nuevos. El

esquema está compuesto por dos dosis comprendidas entre los dos y cuatro meses de edad por vía oral. El riesgo de invaginación intestinal es relativamente bajo. RotaTeq® producida por Merck and Co. Inc, West Point, PA, Estados Unidos, está basada en una estrategia de vacuna recombinante y pentavalente de origen humano-bovino, utiliza la cepa de Rotavirus bovino WC3. Contiene cinco cepas obtenidas por recombinación genética que expresan la proteína de superficie VP7 de los Rotavirus humanos de los tipos G1, G2, G3 y G4 y la proteína VP4 del Rotavirus humano correspondiente al genotipo P [8]. Contiene de $2.0 - 2.8 \times 10^6$ unidades infecciosas por reordenamiento por dosis, confiere igualmente protección cruzada demostrada a variedad de cepas de serotipos comunes y nuevos. Su esquema de vacunación está compuesto por tres dosis a los tres, seis y nueve meses de edad por vía de administración oral. No incrementa el riesgo de invaginación intestinal. Rotavac®, una nueva vacuna oral contra el RVA, se lanzó en India, en 2014, y hasta ahora ha sido autorizada exclusivamente en ese país y es una vacuna oral monovalente contra G9P [11] (11E6), derivada de una cepa neonatal humana atenuada naturalmente, que contiene un segmento de cepa bovina (recombinante humano-bovino natural). Rotavac es una vacuna líquida con antiácido y 105 unidades de focos fluorescentes. Se comienza a inmunizar a partir de las seis semanas de edad con intervalo de tres dosis de hasta 4 semanas, no representa riesgo de invaginación intestinal. Estudios posvacunación han establecido que ambas vacunas Rotarix y Rotateq previenen entre 85 y 100% de gastroenteritis severa en países en desarrollo; desafortunadamente, y por razones aún no completamente descifradas, la eficacia de estas vacunas ha sido menor en países en vías de desarrollo. Desde 2006 y 2008 están disponibles en el mercado ambas vacunas⁴¹. La OMS, desde 2009, plantea la inclusión de la vacuna contra rotavirus en los programas nacionales de inmunización de los países, en especial en aquellos con alta tasa de incidencia de diarrea severa o de mortalidad por diarreas en menores de 5 años de edad. Se recomienda, que sea parte de una estrategia integral para controlar las enfermedades diarreicas con mejoras en la higiene y la sanidad, agua potable, suplementos de zinc y vitamina A, administración comunitaria de la solución de rehidratación oral, lactancia materna exclusiva durante 6 meses y mejoras generales en la atención de casos clínicos con la

enfermedad⁴². Hay evidencias de beneficios de la vacunación para la reducción del uso de servicios de salud en el primer nivel de atención (APS) por GERV, aunque es poca la información. Se recomienda desarrollar estudios que proporcionen una mejor comprensión de la importancia que tiene disminuir, de leve a moderada, la enfermedad a través de la vacunación. Otros beneficios sugieren, que la vacuna contra rotavirus podría inducir un efecto de rebaño significativo al proteger a las personas no vacunadas cuando se introducen en los programas de vacunación de rutina. Además se habla de un impacto positivo, inesperado, en las manifestaciones extraintestinales por rotavirus, con una reducción en la incidencia de convulsiones y hospitalización por estas causas en los niños vacunados⁴¹⁻⁴².

III.13- Evolución de las cepas de rotavirus

La introducción de las vacunas RV1 y RV5 de manera extensiva en diferentes países ha generado la preocupación de que la vacunación pudiera generar cambios en los patrones de las cepas circulantes, con la selección de cepas resistentes a la vacuna que pudieran incluir genotipos que no están incluidos en las vacunas, o sólo parcialmente incluidos, como los genotipos G2P[4], G9P[4] y G12P[8], o bien aparecer nuevas cepas de RV derivadas de eventos zoonóticos o de rearreglos genéticos entre diferentes cepas humanas, o entre humanas y animales. Las posibles nuevas cepas del virus pueden emerger a través de diferentes mecanismos que aumentan la diversidad genómica y antigénica del RV: 1) la acumulación de mutaciones puntuales (deriva génica) debida principalmente a la naturaleza errática de la polimerasa viral que incrementa la diversidad antigénica; 2) la generación de rearreglos; dada la naturaleza segmentada del genoma de los RV, cuando dos cepas distintas del virus coinfectan a una misma célula puede haber un intercambio de genes, lo que da lugar a virus rearreglantes con características antigénicas y genéticas nuevas. Estos virus rearreglantes pueden ocurrir entre dos cepas de RV de origen humano o bien entre cepas de origen humano y animal y; 3) introducción en la población humana de cepas de RV de origen animal, a través de eventos zoonóticos. Estos eventos representan una manera aún más brusca de incorporar a la circulación un nuevo grupo de genes con el potencial de escapar a la respuesta inmune inducida por las vacunas. En principio, variantes

virales generados por cualquiera de estos mecanismos pudieran ser seleccionados positivamente ante la presión de la respuesta inmune inducida por la vacunación y provocar, en el largo plazo, que la efectividad de las vacunas disminuya. Por la importancia que esto implica en salud pública, se han realizado estudios en varios países y hay muchos más en progreso, dirigidos a monitorear la aparición de nuevas cepas circulantes en la población a través de la caracterización de las cepas de RV que circulaban antes y después de incluir la vacuna contra RV en los programas nacionales de vacunación⁴³.

III.14- Variación en los genotipos predominantes antes y después de la vacunación

Cepas G2P[4]. Después de la introducción de la vacuna RV1, se observó un incremento en la prevalencia de cepas G2[P4] en varios países de Latinoamérica y Europa, así como en Australia, sin embargo, se encontró un aumento similar de este genotipo en países en los que no se había utilizado la vacuna. Más aún, en Brasil la vacuna RV1 fue capaz de prevenir de manera efectiva las infecciones causadas por la cepa G2 [P4]. Estos resultados sugieren, en general, que la predominancia de G2 P [4] después del inicio de la vacunación se debió principalmente a la variación natural del virus. En concordancia con esto, el genotipo G2P [4] fue predominante antes y después de la introducción de RV1 en Colombia y la prevalencia de esta cepa disminuyó en los años siguientes.

Cepas G9P [4]. En México, Guatemala y Honduras se encontró un aumento en la circulación de cepas poco comunes durante y después de la introducción de Rotarix; estas cepas, con genotipo G9P [4], no comparten los genotipos G y P con la vacuna. Sin embargo, en México se demostró posteriormente que la vacuna RV1 tuvo una efectividad de 94% contra hospitalizaciones por la nueva cepa G9P[4], lo que indica que su aparición no estaba relacionada con una presión selectiva inducida por la vacunación, aunque es recomendable tomar estos datos con precaución debido al pequeño número de muestras analizadas.

Cepas G12P [8]. Los RV con genotipo G12P [8] se encuentran también dentro de las cepas de RV que han mostrado una emergencia a nivel global, incluyendo países de Latinoamérica, Europa y África. En Nicaragua se mostró un aumento en hospitalizaciones debido a este virus, a pesar de un nivel alto de cobertura (>90%) con la vacuna RV5, y en México con la vacuna RV1. Sin embargo, al igual que con otros serotipos, el hecho de que haya existido un aumento en la circulación de virus con este genotipo en países en los que no se ha implementado la vacunación a nivel nacional sugiere que el aumento en la frecuencia de aparición de esta cepa no se debe a una presión selectiva por la vacunación.

Cepas G1P[8], homotípicas a la vacuna RV1. En la mayor parte de los países en que se ha introducido la vacuna de RV se ha observado una disminución en la frecuencia de los virus con genotipo G1P[8], que se han reemplazado, como se describió anteriormente, con cepas emergentes. Sin embargo, existe la posibilidad de que las cepas G1P[8] que circulan después del inicio de la vacunación tuvieran propiedades antigénicas diferentes a las cepas G1P[8] previas. Un estudio filogenético en Eslovenia, un país con una baja cobertura de vacunación (25%), reveló diferencias considerables en las secuencias de las proteínas VP7 y VP8. La mayor parte de las cepas G1P [8] posteriores a la vacunación mostraron linajes distantes a la cepa vacunal y parecidas a las cepas G1P [8] prevacuna. Estos datos sugieren que, a pesar de la baja cobertura en vacunación, ésta puede haber influido en el cambio del perfil molecular de las cepas circulantes. De manera similar, un estudio realizado en Zimbawe mostró que dos años después de haber introducido la vacuna RV1 en el esquema nacional de inmunización, el serotipo G1P[8] se convirtió de manera inesperada en el más frecuente (30%), comparado con 6% antes de la vacunación⁴⁴.

III.15- Genómica de rotavirus y rearreglos genómicos

Un nivel más profundo para caracterizar la diversidad genómica y antigénica de los RV es el análisis completo del genoma, esto es, la secuenciación de los 11 segmentos de RNA que lo constituyen. Esto permite caracterizar la evolución de los RV a un nivel más detallado que la determinación de los

genotipos G y P, lo que es relevante porque, en principio, cepas que tengan el mismo genotipo G y P pudieran tener diferencias en otros genes que impacten en diferentes propiedades del virus, como su virulencia, su transmisibilidad o su antigenicidad, entre otras, y, por lo tanto, en la capacidad del virus para escapar a la inmunidad inducida por la vacuna. Esta caracterización facilita también la detección de rearrreglos genéticos entre virus humanos o entre virus humanos y animales. Los estudios genómicos están apenas iniciando; hasta ahora han sido descriptivos y han reportado la ocurrencia de rearrreglos de genes entre cepas vacunales y silvestres, así como entre cepas silvestres. En un estudio reciente en Malawi, se examinó la filodinámica de cepas G1P[8] que circularon antes (1998-2012) y después (2013-2014) de la introducción de la vacuna en 2012. Todas las cepas prevacuna secuenciadas tuvieron una constelación genética similar a la cepa de referencia Wa, GGI, mientras que las cepas posvacuna tuvieron una constelación genética parecida a la cepa de referencia DS1, GGII. El análisis llevó a la conclusión de que este cambio en los genes internos pudiera tener un papel importante en la evasión inmune, por lo que la eficacia de las vacunas contra este tipo de cepas atípicas debe ser evaluada. Con base en la capacidad de los RV para intercambiar genes entre diferentes cepas, es posible que el uso amplio de las vacunas RV1 y RV5 lleve al rearrreglo de genes entre las cepas vacunales y cepas silvestres. En Nicaragua se detectó una cepa de virus de genotipo G1P [8] que contenía el gen de NSP2 de la cepa RV5, lo cual indica que los virus rearrreglantes pueden ser viables, transmisibles y causar la enfermedad. De igual manera, se reportó el aislamiento de un rearrreglante del virus vacunal RV5 aislado de un niño con gastroenteritis severa que no había sido vacunado, lo que sugiere la posibilidad de que el rearrreglo de genes pudiera haber aumentado la virulencia del virus derivado de la vacuna. También se han reportado infecciones sintomáticas en niños infectados con rearrreglos de la cepa RV5 en Finlandia y Australia. Igualmente se han reportado rearrreglos entre la cepa vacunal RV1 y cepas silvestres, lo que sugiere que, al igual que RV5, el uso amplio de la vacuna monovalente puede introducir genes en la población de virus circulantes en la población vacunada y viceversa. Además de permitir la identificación de rearrreglos, los análisis genómicos permiten la identificación de sublinajes o clados dentro de cada uno de los segmentos del genoma. En un estudio en el

que se analizaron 51 cepas G3[P4] colectadas en la ciudad de Washington D.C. entre 1974 y 1991, se encontró que, a diferencia de los virus colectados en 1976 en los que se observaron varios clados de G3[P4] circulando de manera estable en la población de niños hospitalizados por diarrea, en 1991 hubo un solo clado dominante, que pudo haber surgido por un rearreglo que le haya conferido una ventaja en su replicación en relación con los otros clados. En Sicilia se reportaron dos o tres sublinajes para cada uno de los genes de 22 cepas G12P [8] caracterizadas. Un estudio realizado en Bélgica encontró que varios de los genes de las cepas G2P [4] que circularon después de la introducción de la vacuna en 2006 estuvieron filogenéticamente más relacionadas con cepas de origen animal que con humanas, lo que sugiere que la ocurrencia de rearreglos entre virus de diferentes especies pudieron haber tenido un papel en el aumento en la frecuencia de los virus G2P [4] en los años posteriores al inicio de la vacunación⁴⁵.

III.16- Zoonosis

Los RV del grupo A infectan y causan diarrea no sólo en niños sino también en una amplia variedad de animales. Esto hace que el potencial zoonótico y la transmisión de los RV del grupo A entre diferentes especies, incluyendo humanos, sean altas. Sin embargo, sólo en algunos casos, aparentemente no frecuentes, cepas animales pueden transmitirse a humanos y causar la enfermedad. En un caso se describió la transmisión directa y sintomática de un RV bovino G6 [P1] a un niño. Otros reportes describieron el aislamiento de virus típicos de cerdos y bovinos en niños con infecciones sintomáticas. Estas observaciones refuerzan el potencial de RV animales para cruzar la barrera de especie y muestran que no todas las cepas animales causan infecciones naturalmente atenuadas en humanos⁴⁶.

Capítulo IV- Material y Métodos

IV.1- Definición del universo de estudio y la muestra

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal desde enero de 2019 hasta marzo del 2020. El universo de estudio estuvo constituido por todos los niños menores de cinco años ingresados en el hospital pediátrico José Ramón Martínez Álvarez de la Provincia de Artemisa en el período del estudio con diagnóstico de gastroenteritis aguda.

Se consideró abordar el estudio con toda la población, dado a la no existencia de investigaciones precedentes en este territorio, que permitieran tener referencia de parámetros poblacionales, la imposibilidad de estudios pilotos y a la factibilidad de estudiar a toda la población en este caso, eliminando el error de muestreo, resultando una muestra igual a los 200 niños que constituyen la población.

IV.1.1- Definición de caso de Gastroenteritis Aguda

Se define por la Organización Mundial de la Salud(OMS) a la Gastroenteritis Aguda (GEA), como la disminución en la consistencia de las deposiciones o un aumento en el número de las mismas (3 ó más en 24 horas), con fiebre o no y vómitos de menos de 2 semanas de duración².

IV.1.2- Criterios de casos

Criterios de Inclusión de casos:

Se incluyeron y consideraron como casos sospechosos todos los niños hospitalizados menores de 5 años con diagnóstico de GEA al ingreso, cuyas características clínicas se correspondieran con una diarrea viral, a los que se les recogieron muestras de heces.

Criterios de Exclusión de casos:

-Se excluyeron los niños cuyas características clínicas no se correspondieron con una diarrea viral.

-Los niños mayores de 5 años.

IV.1.3 – Variables y su operacionalización:

Variable	Definición		Escala
Edad	Calculada como la diferencia entre la fecha de nacimiento y el momento del ingreso al hospital.	Cuantitativa continua discretizada para este estudio	0 – 5 años
Sexo	Según caracteres sexuales secundarios	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Municipio de residencia	De acuerdo a la división político administrativa actual y lugar de residencia.	Cualitativa nominal politómica	Cualquier municipio perteneciente a la provincia y hospital de referencia
Síntomas	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza.	Cualitativa nominal politómica	Diarreas Vómitos Fiebre Deshidratación Dolor Abdominal
Fecha de Inicio de los Síntomas	Fecha en que inicia el cuadro diarreico	Cuantitativa discreta representada en escala ordinal	Día, mes, año
Fecha de Toma de Muestras	Fecha en que se toma la muestra en el centro hospitalario	Cuantitativa discreta representada en	Día, mes y año.

		escala ordinal	
Días de toma de muestra	Calculada a partir de la diferencia entre las fechas de ingreso y la fecha en que se toma la muestra.	Cuantitativa discreta.	2 a 4 días
Institución cuidadora del menor	Centro o lugar de permanencia donde se encuentra el menor.	Cualitativa nominal politómica	Casa Círculo Infantil Casa de Amparo Filial
Infección por Bacterias y/o Parásitos	Infección actual por bacterias y parásitos detectados por estudio microbiológico en heces.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Detección de Rotavirus	Presencia del patógeno por pruebas de detección rápida y TR-RCP.	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo
Detección de genotipos de Rotavirus	Clasificación de acuerdo al gen VP7 (G) y VP4 (P)	Cualitativa nominal politómica	G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8], G9P [8].

IV.3- Diagnóstico Inicial de Rotavirus mediante tira reactiva HeberFast Line Rotavirus (CIGB, Cuba).

Para el diagnóstico de Rotavirus del grupo A se utilizó la tira de producción cubana nacional HeberFast Line Rotavirus (Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología), es un método sencillo, rápido y confiable. Es una tira reactiva inmunocromatográfica cualitativa, con alta sensibilidad y especificidad, para detectar rotavirus del grupo A o sus antígenos, en muestras de heces fecales y ofrece un resultado en solo 10 a 15 minutos.

Dicha prueba está basada en el uso de dos anticuerpos monoclonales específicos contra la proteína VP6, que es mayoritaria de la cápsida de los rotavirus del grupo A. La proteína VP6 es el antígeno más utilizado en los inmunoensayos comercialmente disponibles. Los antígenos del virus reaccionan con el anticuerpo monoclonal marcado con oro coloidal y se forma un complejo antígeno-anticuerpo que migra por capilaridad hacia la ventana de resultados de la tira y reacciona con un segundo anticuerpo monoclonal anti VP6 fijado a la membrana de nitrocelulosa y se forma una primera línea horizontal coloreada (línea positiva). Esta prueba de detección rápida tiene un límite de 5×10^6 partículas por gramo de heces. En ausencia de antígenos virales en la muestra, esta línea positiva no se forma. El exceso de conjugado no atrapado en la línea positiva, continúa moviéndose y es capturado en la fase sólida en que se forma una segunda línea horizontal coloreada (línea control). Esta línea se forma con todas las muestras, independientemente de que tengan o no rotavirus, como demostración de que los reactivos han funcionado correctamente³³.

Luego de recibidas las muestras se añadió 1ml de solución de extracción a un vial de 1.5 ml y con un aplicador de algodón se tomó una cantidad de heces de aproximadamente 1 gramo para realizar su dilución. Una vez realizada la dilución, se introdujo el extremo de la tira reactiva en el tubo de muestra y se esperó a que se desplazara el fluido por la ventana de resultados y de control. (Figura 2).

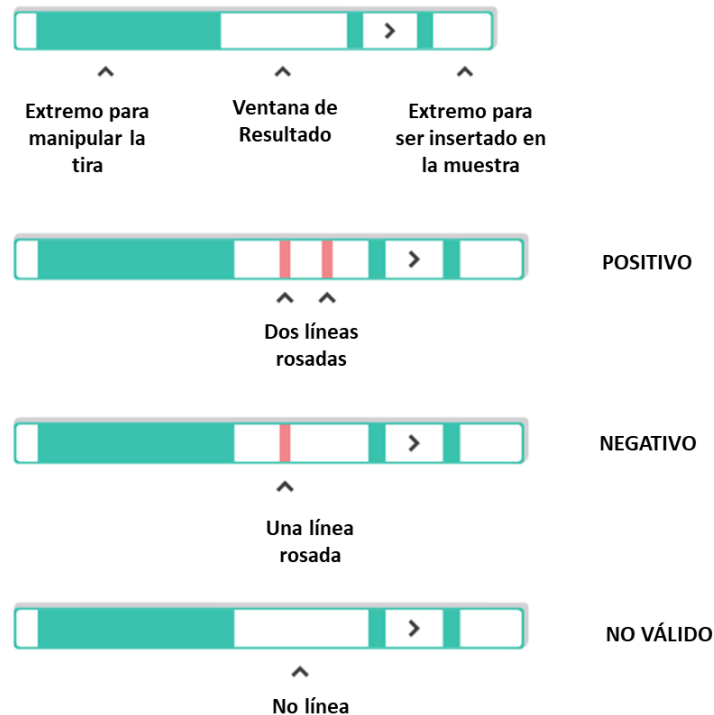


Figura 2. HeberFast Line Rotavirus. CIGB de Sancti Spiritus.

IV.4- Colección y almacenamiento de las muestras positivas a rotavirus

Las muestras (frascos con 5-10 ml de heces) positivas a Rotavirus diagnosticados con la tira rápida antes descrita, se recibieron en el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) para el Diagnostico de EDA virales del Departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Las mismas se colocaron en viales de 1.5 ml correctamente identificados y acompañados del modelo de recolección de datos para diagnostico microbiológico (Anexo2). Las muestras fueron almacenadas a una temperatura por debajo de -20°C hasta su procesamiento.

IV.5-Detección de otros enteropatógenos

- La detección e identificación de bacterias entero patógenas (*Shigella sp.*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*) se realizó siguiendo el Manual de Procedimientos de Diagnóstico de Bacteriología⁴⁷.
- La detección de parásitos (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*, *Enterobius vermicularis*, *Trichiuris trichiura*) fueron investigados usando microscopia convencional y métodos de tinción⁴⁸.

4.7- Técnicas empleadas en el estudio Rotavirus del grupo A mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP)

IV.7.1- Procesamiento inicial de las muestras

Para la preparación inicial de las muestras de heces, se procedió a descongelar las mismas, posteriormente se les añadió 1 ml de Solución Buffer Fosfato (PBS 1x), seguido de agitación vigorosa mediante vórtex, y centrifugación a 14000 rpm durante 30 segundos. Quinientos microlitros del sobrenadante obtenido fue transferido a un tubo de 1,5 ml para iniciar el proceso de extracción de ARN viral.

IV.7.2- Extracción del ARN viral

Se realizó la extracción del ARN de las muestras de heces, empleando el estuche comercial QIAamp Viral RNA mini Kit (Qiagen, Hamburg, Alemania) y siguiendo las indicaciones del fabricante. Brevemente, se adicionaron 140µl de la muestra a 560µl de tampón lisis (tampón AVL), mezclándose en un vibroagitador durante 15 segundos (seg), posteriormente se incubó la mezcla a temperatura ambiente (TA) durante 10 min. A la misma se le añadieron 560µl de etanol al 96%, agitándose durante 15 seg y centrifugándose a 14 000 rpm durante 30 seg. A una mini columna (QIAamp spin column) proporcionada por el estuche, se le añadieron 630 µl de la mezcla, luego se centrifugó a 8000 rpm durante 1 min, se descartó el filtrado y se repitió el paso anterior. Se añadieron 500µl de tampón de lavado 1(AW1) y se centrifugó a 8000rpm por 1 min, luego se adicionó la misma cantidad de tampón de lavado 2 (AW2) centrifugándose a 14 000rpm por 3 min. La mini columna se colocó en un tubo de centrífuga de 1,5 ml añadiéndose 60 µl del tampón de elución (AVE) y se incubó a TA durante 1 min. Luego se centrifugó la mezcla a 8000rpm por 1 min y el producto final fue conservado a -80°C hasta su uso⁴⁹

IV.7.3- Transcripción – Reversa- Reacción en Cadena de la Polimerasa (TR-RCP)

Se utilizaron oligonucleótidos sintetizados por Eurofins MWG (Operon, Huntsville, Luxemburgo), los cuales se emplearon en la caracterización de los

genotipos G (Vp7) y P (Vp4) de Rotavirus que se exponen en las tablas 1 y 2, siguiendo el protocolo descrito por Gouvea y colaboradores³⁴.

Tabla 1. Secuencia nucleotídica de los oligonucleótidos que se emplearon para la determinación del genotipo G (Vp7) de rotavirus.

Oligonucleótidos	Secuencia (5'- 3')	Posición
9 con1L	TAG CTC CTT TTA ATG TAT GGT AT	37-59
VP7R	AAC TTG CCA CCA TTT TTT CC	914-932

Tabla 2. Secuencia nucleotídica de los oligonucleótidos que se emplearon para la determinación del genotipo P (Vp4) de rotavirus.

Oligonucleótidos	Secuencia (5'- 3')	Posición
4 con3	TGG CTT CGC TCA TTT TAT AGA CA	11-32
4 con2	ATT TCG GAC CAT TTA TAA CC	868-887

Para la técnica de TR-RCP se empleó el estuche comercial QIAGEN OneStep TR-RCP Kit (Qiagen, Hamburg, Alemania). La reacción se realizó en tubos de 0,2 mL a los que se les añadió 5 µL del ARN extraído y una mezcla que contenía: 10 µL de solución tampón 5X, 2 µL de enzima (OneStep TR-RCP EnzymeMix), 2 µL de una mezcla de deoxinucleótidostrifosfatados (dNTPs a 10 mM), 2 µL de cada oligonucleótido (Tablas 1 y 2) y agua libre de Rnasa hasta completar un volumen final de 50 µL. Estas mezclas se prepararon por separado, tanto para los genotipos G (Vp7) como para P (Vp4) cambiando únicamente los oligonucleótidos.

La mezcla de la reacción para la TR-RCP se colocó en un termociclador (Biometraproduct line T, Heidelberg, Alemania) con el siguiente programa: para efectuar la Transcripción – Reversa (TR) se incubó 50 °C durante 30 min, luego se realizó la amplificación (1 ciclo 95 °C por 15 min, 30 ciclos de 94 °C por 1 min, 50 °C por 1 min, 72 °C por 1 min) y para la elongación de la cadena se realizó un ciclo de 72 °C por 10 min.

IV.7.4- Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) anidada

Se realizó la determinación de los genotipos G (G1–G5 y G9) y P (P [4], P[6], P[8], P[9], P[10]) , para lo cual se utilizaron 2 µL del ácido desoxirribonucleico (ADN) obtenido durante la TR-RCP, empleando los oligonucleótidos mostrados en las tablas 3 (para genotipos G) y 4 (para genotipos P) (Eurofins MWG Operon, Huntsville, Luxemburgo). Siguiendo el protocolo descrito por Gouvea y colaboradores³⁴.

Tabla 3. Secuencia nucleotídica de los oligonucleótidos que se emplearon para la RCP anidada de rotavirus, genotipos G (Vp7).

Oligonucleótidos	Secuencia (5'- 3')	Posición
9 con1L	TAG CTC CTT TTA ATG TAT GGT AT	37-59
9T1-1 (G1)	TCT TGT CAA AGC AAA TAA TG	176-195
9T1-2 (G2)	GTT AGA AAT GAT TCT CCA CT	262-281
9T-3P (G3)	GTC CAG TTG CAG TGT AGC	484-501
9T-4 (G4)	GGG TCG ATG GAA AAT TCT	423-440
9T-9B (G9)	TAT AAA GTC CAT TGC AC	131-147
Ft 5 (G5)	CAT GTA CTC GTT GTT ACG TC	355-395

Tabla 4. Secuencia nucleotídica de los oligonucleótidos que se emplearon para la RCP anidada de rotavirus, genotipos P (Vp4).

Oligonucleótidos	Secuencia (5'-3')	Posición
4 con3	TGG CTT CGC TCA TTT TAT AGA CA	11-32
1T1 (P[8])	TCT ACT TGG ATA ACG TGC	339-356
2T1 (P[4])	CTA TTG TTA GAG GTT AGA GTC	474-494
3T1 (P[6])	TGT TGA TTA GTT GGA TTC AA	259-278
4T1 (P[9])	TGA GAC ATG CAA TTG GAC	385-402
5T- (P[10])	ATC ATA GTT AGT AGT CGG	575-594

La RCP anidada se preparó para un volumen final de 25 µL en tubos de 0,2 mL, a los cuales se les añadieron 2 µL de ADN obtenido de la TR-RCP, 5 µL de solución tampón10X, 1 µL de dNTPs (10 mM), 0.25 µL de enzima Taq ADN polimerasa (5U/µL, Roche, Alemania), 5 µL de los oligonucleótidos tanto para los genotipos G (Vp7) como para P (Vp4) y se completó el volumen con agua libre de Rnasa. Se empleó el termociclador (Biometraproduct line T, Heidelberg, Alemania) con el siguiente programa: 94 °C por 2 min de desnaturalización inicial, se prosiguió con 35 ciclos de 94 °C por 30 seg, 50 °C por 30 seg y 72 °C por 1 min, seguida de una elongación final de 72 °C por 10 min.

Para chequear el producto amplificado se tomaron 5µL del producto de la RCP anidada y se les añadieron 2 µL del colorante de corrida 5x Blue/Orange 6X (Promega, USA). La mezcla se sometió a una corrida electroforética durante 30 min a 100 Volts (V) en un gel de agarosa al 2% (Promega, USA) usando tampón TBE 1X (Tris-Borato 0,09M (Sigma), EDTA 2mM (Sigma), pH 8). La tinción de los geles se realizó con Gel Red TMNucleicAcid Gel Stain.10000 x en agua. Para observar las bandas de amplificación, se empleó un transiluminador de luz ultravioleta (Spectroline); determinándose el tamaño de las bandas amplificadas mediante la comparación con el marcador de peso molecular 100bp DNA ladder (25ug/µl, Promega, Estados Unidos). Lo cual se evidencia en la tabla 5³⁴.

Lectura de las Bandas de Amplificación. Tabla 5

G1(9T1) – 158 bp	P[8] – 345 bp
G2(9T2) – 244 bp	P[4] – 483 bp
G3(9T3) – 466 bp	P[6] – 267 bp
G4(9T4) – 403 bp	P[9] – 391 bp
G9(9T9) – 110 bp	P[10] – 588 bp
G5(FT5) – 742 bp	

Fuente: LNR Diagnostico IPK.

IV.8- Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos expresados en la Declaración de Helsinki y la Resolución MINSAP No.165/2000.Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas⁵⁰. El personal del centro hospitalario estuvo encargado de recoger las muestras de heces de los pacientes. Se solicitó el consentimiento informado (Anexo 1) al padre o tutor, se les explicó de forma oral, clara y comprensible la importancia de la investigación. Se confeccionó un modelo de recogida de información para acopiar los datos clínicos, epidemiológicos y los resultados microbiológicos de los casos estudiados (Anexo 2). Predominaron los principios de voluntariedad, beneficencia y confidencialidad en la recogida de los datos de los pacientes.

IV.9- Procesamiento de los datos

Los datos de cada paciente fueron colectados en una base de datos en el programa Excel 2010,confeccionado al efecto para su procesamiento. Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia.Para el análisis comparativo en los diferentes grupos de edades, la sintomatología que estuvo presente, la comparación de los genotipos encontrados con la edad y las provincias donde aparecieron.

IV.10- Algoritmo de Trabajo

El estudio fue realizado, siguiendo el siguiente algoritmo que se muestra en la figura 3.

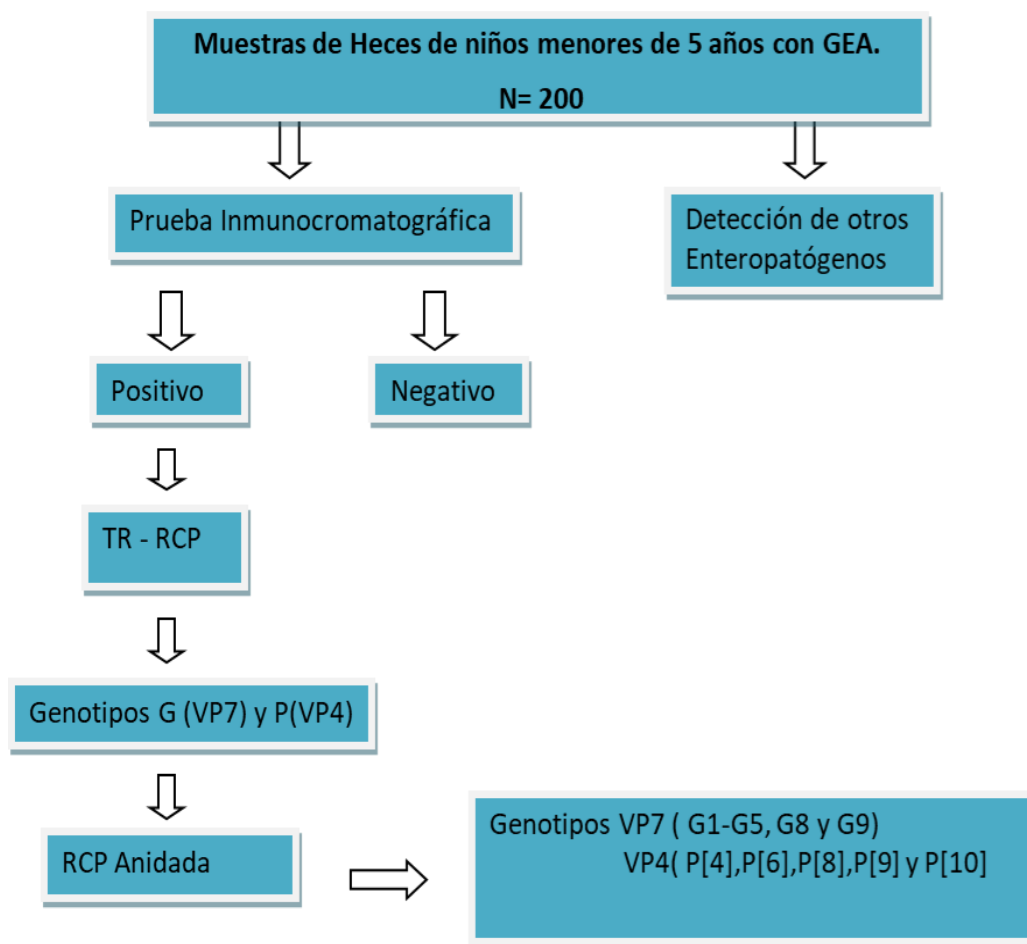


Figura 3- Algoritmo de Trabajo empleado para el estudio de las muestras.

Capítulo V- Resultados y Discusión

V.1- Frecuencia de infección por Rotavirus del grupo A

En la investigación realizada, se incluyeron un total de 200 niños menores de cinco años de edad, que fueron diagnosticados de Gastroenteritis Aguda, a los cuales se les tomó una muestra de heces y se les realizó inicialmente la prueba rápida (tira de producción nacional Heber Fast Line Rotavirus de Cuba). Esta prueba es una tira reactiva inmunocromatográfica cualitativa, con alta sensibilidad y especificidad para detectar rotavirus del grupo A o sus antígenos, en muestras de heces. Mediante este estudio, se detectaron 130 niños (65%) positivos a Rotavirus del grupo A, lo cual evidencia la importancia de este virus como agente causal de diarreas en nuestro medio.

Cuba ha realizado varios estudios para detectar Rotavirus en heces, y la positividad ha oscilado entre un 9% y un 68%, por lo que la positividad detectada en la presente investigación (65%), es similar al rango superior de lo que se ha observado entre los diferentes estudios de Cuba. Las diferencias en los porcentos de positividad han estado principalmente relacionadas con el método de diagnóstico empleado (Microscopia electrónica, PAGE, ELISA, tira rápida, RT-PCR), el algoritmo diseñado para confirmar los casos así como el universo de pacientes estudiados¹⁰.

Teniendo en cuenta la similitud con la técnica de diagnóstico empleada, decidimos comparar el porcentaje de positividad detectado en el presente estudio con el obtenido por Aguiar y cols en el 2009¹⁸. Este autor publicó un estudio donde incluyó 1732 pacientes cubanos menores de 5 años de edad con GEA, provenientes todas las provincias del país. Para el diagnóstico de Rotavirus se utilizó la tira rápida Heberfast Line rotavirus. La positividad de manera general fue del 42,1%, inferior a la detectada en la presente investigación (65%), pero no se comportó igual en las diferentes regiones del país, siendo más baja en occidente (36,4%) y centro (37,4%) y más alta en la región oriental (50,4%). Particularmente en Santiago de Cuba y Guantánamo, la positividad fue muy elevada, de 63,8% y 74,2%, respectivamente. En ese estudio no se analizó la provincia de Artemisa, ya que en ese momento no se había efectuado la división política administrativa y aún no existía esa

provincia. Por tanto, los datos se refieren a la provincia de La Habana, la cual arrojó resultados muy inferiores (19,4%) a los que se evidencian en la presente investigación.

Otro estudio realizado en Cuba, en el año 2015, por Ribas y colaboradores, reportó un 54,5% de positividad a rotavirus en las muestras estudiadas de niños hospitalizados por GEA en La Habana, lo cual evidenció valores ligeramente inferiores a los resultados de la presente investigación. Una investigación más reciente, publicada en el año 2021, evidenció un 46% de positividad a rotavirus, al estudiar 80 niños con GEA admitidos en el Hospital Pediátrico de Centro Habana, en La Habana, Cuba²⁵.

Los resultados del presente estudio también difieren con lo publicado por Garrido y cols. en el 2016, en la ciudad de Santiago de Cuba. Ellos mostraron una positividad a rotavirus de un 33,3%, al analizar 216 muestras de niños menores de 18 meses de edad, con GEA⁵¹.

Otros estudios realizados en diferentes países reportan niveles inferiores de prevalencia a RoV, comparados con los detectados previamente en Cuba y con los de la presente investigación. Así en la Coruña, España, Oihana y cols en el 2016, observaron una positividad de 29,8%⁵² y en Santiago de Chile Poulain y cols en el 2021, detectaron un 45%⁵³. En los estudios realizados se obtuvo una positividad por debajo de lo obtenido en Cuba. La disminución de casos en estos países se atribuyó a la implementación del programa universal de inclusión de vacunas de la Organización Mundial de la Salud desde el año 2007¹⁰.

Con independencia de la técnica estudiada y del tipo de diseño del estudio, los resultados de la presente investigación indican, una elevada positividad de GEA causada por rotavirus en la provincia de Artemisa.

V.2 Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados con Rotavirus

En la Tabla 6 se describen los datos demográficos, clínicos y epidemiológicos de los 130 niños hospitalizados, que resultaron positivos a Rotavirus mediante la tira inmunocromatográfica. Se observó que aquellos que residían en el

municipio de Mariel fueron los que mostraron mayor positividad a RoV con un 23,1% (30/130). Le siguieron los municipios de Guanajay con un 19,2%(25/130) y Artemisa con un 18,5%(24/130). Los lactantes en las edades comprendidas entre los 7 y 12 meses fueron los que se infectaron con más frecuencia, representando un 40% (52/130), seguido de los que tenían entre 0 a 6 meses de edad, con un 29,3% (38/130) y de 13 a 24 meses de con un 16,9% (22/130).

En cuanto al género, se pudo observar una frecuencia discretamente superior en el sexo masculino (55,4%, (72/130) con respecto al femenino (44,6%, (58/130). En relación a la fecha de inicio de los síntomas con respecto a la fecha de tomada la muestra, en el 43,1% de los niños se realizó la toma de muestra con más de tres días de evolución de la enfermedad. Al analizar la institución cuidadora del menor, se observó que la casa, representó un 75,4% (98/130), seguida del círculo infantil con un 16,1%. Todo ello se evidenció en la tabla 6.

Tabla 6. Datos generales de los pacientes estudiados.

Datos Generales	N =130	100 %
Municipios de Residencia		
Artemisa	24	18,5%
San Antonio de los Baños	8	6,1%
Güira de Melena	10	7,7%
Alquízar	10	7,7%
Guanajay	25	19,2%
Mariel	30	23,1%
Bahía Honda	4	3,1%
Caimito	15	11,5%
Bauta	4	3,1%
Edad		
0 – 6 meses	38	29,3%
7 – 12 meses	52	40%
13 – 24 meses	22	16,9%

25 – 36 meses	12	9,2%
37 – 48 meses	6	4,6%
Género		
Masculino	72	55,4%
Femenino	58	44,6%
Días desde la fecha de Inicio de síntomas hasta la toma de muestra		
1	33	25,4%
2	22	16,9%
3	19	14,6%
>3	56	43,1%
Institución que cuida al menor		
Casa	98	75,4%
Casa Cuidadora	10	7,7%
Círculo Infantil	21	16,1%
Casa de Amparo Filial	1	0,8%

La alta positividad a RoV detectada en el municipio Mariel, pudiera relacionarse con que este municipio abarca un área geográfica muy extensa, y tiene muchas áreas rurales. Los servicios de agua potable y la eliminación de residuales líquidos y sólidos tienen dificultades, lo que hace a este municipio más vulnerable a las enfermedades diarreicas agudas⁵⁹. Es conocido que las GEA, incluida las producidas por RoV, están íntimamente relacionada con las malas condiciones higiénico-sanitarias, como se ha observado en estudios de otros territorios de África. Un meta análisis realizado por Dingwo y colaboradores en Sudáfrica a partir de 43 estudios realizados entre 1982 y 2020. Encontró de manera general un 24% de positividad a Rotavirus, con un rango de 6,3% a 48,1%. Aún más, otro meta análisis realizado en Nigeria a partir de 62 estudios, detectó un 23% de positividad, en ambas investigaciones, la mayor positividad estuvo relacionada con áreas rurales y con malas condiciones higiénicas⁵⁴. Datos de Haití, que abarcan desde los años 2010-2012, mostraron que las GEA por RoV representaban el 26% de las hospitalizaciones y el 13% de las muertes en niños menores de 5 años⁵⁵.

En cuanto a la edad, casi el 70% de los niños positivos del presente estudio, eran lactantes y de ellos el 40% con edades comprendidas entre 7 a 12 meses. Es conocido que RoV es la primera causa de diarrea infecciosa en niños, sobre todo en los menores de 2 años. En los primeros seis meses de vida, aunque también ocurren episodios de GEA, de manera general se plantea que el lactante está protegido por los anticuerpos neutralizantes de origen materno, transferidos durante la etapa prenatal y postnatal, a través de la lactancia materna, que también contiene inhibidores inespecíficos de rotavirus³⁷.

Los resultados de la presente investigación coinciden con estudios previos realizados en Cuba. Ribas y cols en el 2015 al estudiar 110 niños de 3 hospitales pediátricos de La Habana, encontraron que el 65% de los niños infectados con RoV eran menores de 12 meses²⁵. También Garrido y cols en Santiago de Cuba en 2016, describieron que las edades más frecuentes de los pacientes positivos a RoV fueron los menores de 1 año, sobre todo entre 6 y 11 meses (58,5%), seguido de los que tenían entre 12 a 18 meses de edad⁵¹. Así lo plantearon también Kapikian y cols en Bélgica en el año 2017, ellos expusieron que la mayor frecuencia de la enfermedad, se da en el grupo de 6 a 24 meses en los países desarrollados y en los países en vías de desarrollo un poco antes, entre los 2 y 5 meses⁵⁶.

También concuerda con lo descrito por Linhares y colaboradores en el 2011, en un meta-análisis realizado sobre la epidemiología de Rotavirus en Latinoamérica y el Caribe en niños menores de 5 años, donde el grupo de 6 a 24 meses de edad fue el que presentó mayor número de casos infectados⁵⁷.

Al realizar la distribución por género pudimos observar que la mayor prevalencia fue hallada en el género masculino con un 55,4%. Resultados similares han sido descritos en estudios anteriores dentro y fuera de Cuba. Un estudio realizado en la provincia de Santiago de Cuba por Garrido y cols, describieron que el porcentaje en varones fue de un 51,4%⁵¹. Los resultados también coinciden con los publicados por Álvarez de Burgos y cols, en el Departamento de Petén en Guatemala en el 2013 al identificar RoV en 334 niños; ellos detectaron que el 54% eran del sexo masculino⁵⁸. En Chile, Poulain y cols publicaron en el año 2021 el estudio de patógenos entéricos en 493

niños con diarreas, observando que el 55% eran hombres⁵³. Otro estudio realizado por Vargas y cols. en Villa Adela en el año, 2018 igualmente reveló que el 56% de los pacientes positivos a RoV fueron del sexo masculino⁵⁹.

En el año 1991, Thompson y colaboradores, plantearon en su estudio, que la mayor susceptibilidad de los varones a las infecciones está ligada al cromosoma humano (X), ya que en él se encuentran los genes responsables del control del nivel de las inmunoglobulinas M⁶⁰. Otros estudios realizados por el doctor Claude Lieger en la Universidad de Gante, en Bélgica en el año 2015, muestran la mayor resistencia de las mujeres a padecer enfermedades infecciosas, lo que está dado por la presencia de dos cromosomas X, los hombres tienen sólo uno, y este cromosoma adicional es el que les ofrece una mayor resistencia tanto para combatir enfermedades como para vivir una vida más larga⁶¹.

El 43,1% de los pacientes estudiados tenían, al momento de la toma de la muestra, más de tres días de fecha de inicio de los síntomas. Esto es de esperar ya que el presente estudio incluyó solo a pacientes hospitalizados. La mayoría de las GEA son autolimitadas y evolucionan favorablemente en un período de una semana como promedio, con tratamiento sintomático y sales de rehidratación oral, por lo que no requieren ingreso institucional. Solo aquellos pacientes que muestran una evolución desfavorable de la GEA con algún grado de complicación, o que no toleran la vía oral son los que necesitan ser hospitalizados, y esto generalmente ocurre después de 48 a 72 horas de inicio de los síntomas. En una investigación realizada en Cuba por Ribas y colaboradores, evidenciaron que en cuanto a la fecha de aparición de los síntomas y la toma de muestra fue de 3 días¹¹. También Garrido y colaboradores en la ciudad de Santiago de Cuba en el 2016, plantearon un 40.5% con más de tres días de evolución⁵¹.

Este dato pudiera ser de relevancia para definir la utilidad y sensibilidad de las diferentes pruebas diagnósticas, basadas en detección de antígenos o genoma viral, ya que generalmente las pruebas que detectan el genoma viral muestran su mayor sensibilidad en los primeros días del inicio de la infección, no así las

que detectan antígenos, que tienen un mayor período de detección del agente infeccioso⁵².

En la investigación realizada se tuvo en cuenta la institución o lugar donde se cuidaba al menor, en el periodo estudiado, ya que al ser esta una infección que se transmite por vía fecal-oral, las medidas higiénicas, el consumo de agua hervida, el contacto con otras personas que pudieran ser portadoras de RoV así como de otros agentes enteropatógenos, pueden tener implicaciones en la transmisión de la infección. En el presente estudio se documentó que el 75% de los niños eran cuidados en su casa, el 16% en el círculo infantil y un 7,7% en las casas cuidadoras. por lo que los resultados del presente estudio difieren con lo observado por Ribas y cols. en La Habana; ellos evidenciaron que el 78,3% de los niños que fueron estudiados eran cuidados por un cuidador fuera de su hogar¹¹. Un estudio realizado por Abreu y colaboradores en Bucaramanga, Colombia en el periodo comprendido entre junio 2015 a enero 2016 reflejó que el 41.37% de los niños infectados asistían a guarderías⁶². Investigaciones realizadas en nuestro país y en el resto del mundo, han evidenciado que las diferentes instituciones en las que se encuentren menores de edad sobre todo menor de cinco años, pueden constituir un riesgo para desarrollar una GEA, en ello va desde el propio hogar hasta las casas de cuidado y guarderías estatales. Los resultados del presente estudio indican que En nuestro estudio a pesar de que la mayoría de los niños no asistían a instituciones cuidadoras, existían deficiencias en la higiene, la manipulación de alimentos y el agua así como en el cuidado del lactante que propiciaron la infección por RoV y el cuadro de GEA

En la figura 4 se muestran las manifestaciones clínicas de los pacientes que se estudiaron con diagnóstico de GEA de etiología viral. En la serie analizada, los síntomas más frecuentes fueron, la diarrea con un 100% (130), seguido de los vómitos, que representaron un 87,7% (114/130), la fiebre con un 66,2% (86/130) y en menor cuantía, la deshidratación que representó un 46,9% (61/130).

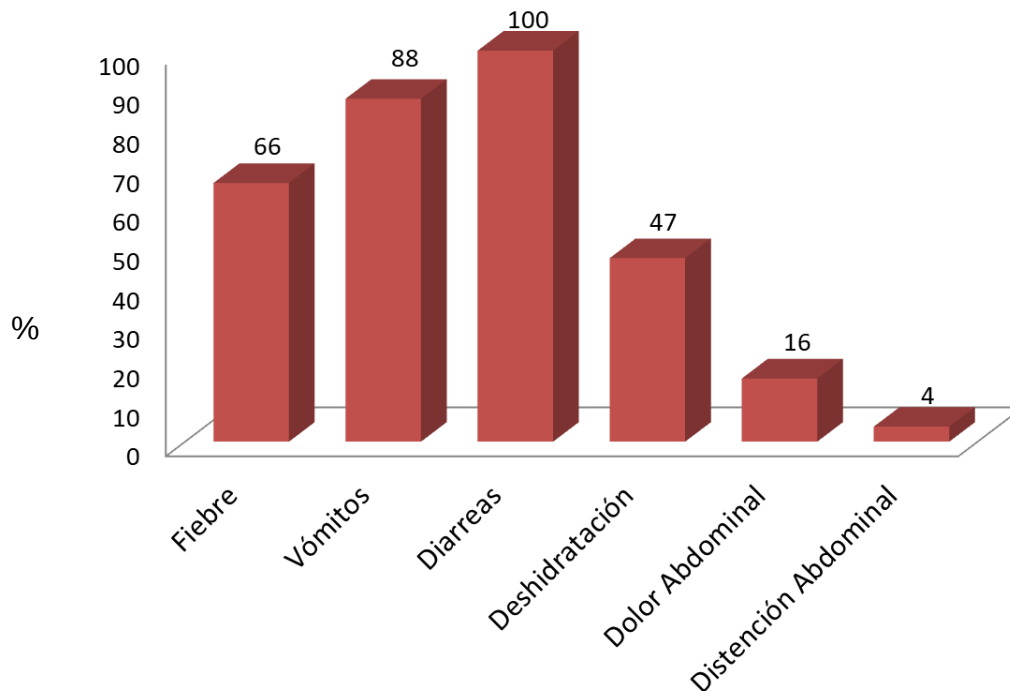


Figura 4. Manifestaciones Clínicas de los Pacientes estudiados con GEA por Rotavirus . Artemisa, 2019- 2020. Fuente: LNR Rotavirus.

Aunque en Cuba, se reconoce que la mortalidad por diarreas ha experimentado un descenso significativo, sí resulta importante la morbilidad por gastroenteritis en pacientes menores de 2 años, sobre todo cuando se asocian factores epidemiológicos adversos, como el bajo peso al nacer, la supresión precoz de la lactancia materna y las condiciones higiénico-sanitarias deficientes ³⁸.

La infección por Rotavirus está precedida por un periodo de incubación de 24-72 horas, los síntomas oscilan desde fiebre, vómito y diarrea acuosa sin sangre de corta duración, hasta gastroenteritis severa con deshidratación considerable y acidosis, que pone en peligro la vida. La infección también puede estar acompañada por infección de las vías respiratorias altas. El vómito y la fiebre ceden dentro de los primeros 2-3 días de la enfermedad, mientras que la diarrea suele persistir por 5-8 días⁶³.

La tríada de diarreas, vómitos y fiebre fue la sintomatología descrita con mayor frecuencia en el presente estudio y como complicación le siguió la deshidratación. Estos resultados coinciden con los hallazgos descritos en estudios previos de Cuba y del mundo, aunque la frecuencia de los mismos pueden tener ciertas variaciones^{25,51}

En concordancia con los resultados, del presente estudio, están los resultados de Pérez –Amarillo y cols. en La Habana en el 2017, ellos evidenciaron que la diarrea fue el síntoma más frecuente con un 100%, le continuaron la fiebre (53,22%), los vómitos (49,7%) y la deshidratación, que estuvo presente en el 15,2%⁶⁴. Otra investigación realizada por Martínez–Gutiérrez en Colombia desde junio del 2015 a enero del 2016 mostró que las diarreas líquidas (39%), las diarreas semilíquidas (61%), los vómitos (75%) y la fiebre (78%), constituyeron los síntomas más frecuentes⁶⁵. Oihana y cols. en España planteó que en su trabajo, el vómito fue el síntoma más frecuente, con un 56,7%, seguido de la fiebre en un 37,3%⁵².

En el presente estudio realizado en el Hospital Pediátrico de Artemisa “José Ramón Martínez Álvarez”, aunque la deshidratación se detectó en el 47% de los pacientes, la misma fue ligera y no constituyó para una complicación de gran relevancia. Todos los pacientes recibieron atención hospitalaria adecuada con el tratamiento correspondiente. Es fundamental también destacar que los padres y familiares de los niños acudieron tempranamente a la institución de salud, evitando futuras complicaciones. Esta atención y cuidado del personal de salud y de los familiares ha impactado en que Cuba no reporta casos de mortalidad infantil por GEA por Rotavirus del grupo A.

La distribución estacional de Rotavirus en el mundo, es muy variable. Las investigaciones que se han realizado, han planteado que hay una cierta preferencia en los meses invernales, en el otoño y también durante la época de lluvias. Sin embargo, en los países que tienen un clima tropical, suele ser duradero en todo el año.

La figura 5 muestra la positividad de Rotavirus en los diferentes meses del año, encontrándose un porcentaje mayor en el mes de junio de un 21%(16/130), seguido de los meses de enero con un 16%(12/130) y mayo, que representa un 14% (11/130), por lo que no se pudo definir un patrón estacional, lo cual ha sido evidenciado en estudios anteriores dentro y fuera de Cuba.

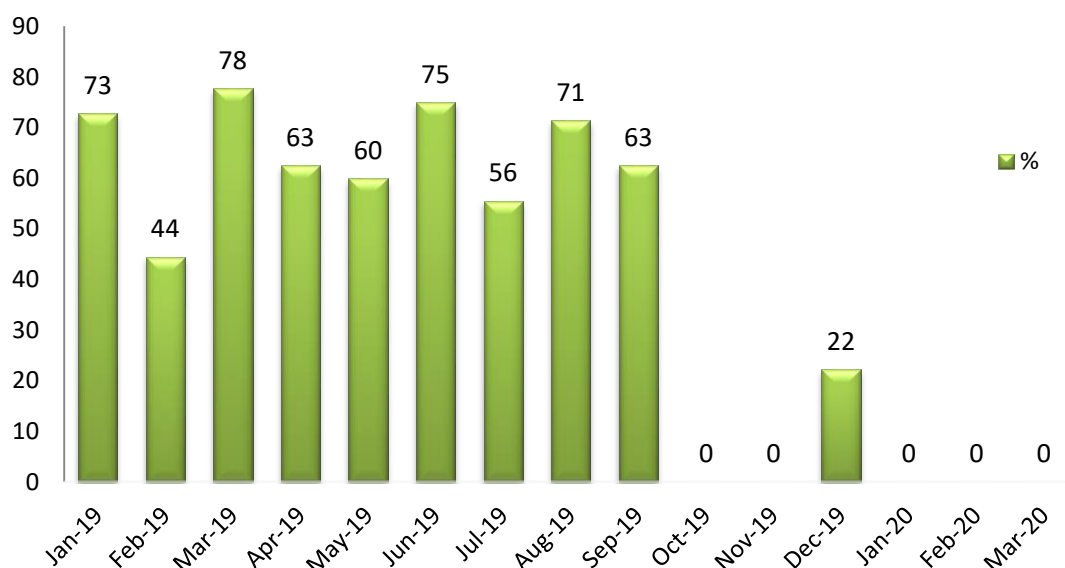


Figura 5. Positividad de Rotavirus en los diferentes meses estudiados. Artemisa, 2019-2020. Fuente: LNR de Rotavirus. IPK

En los países desarrollados, donde las diarreas de origen bacteriano han disminuido, las infecciones por Rotavirus son la primera causa de diarrea en el niño, presentándose en invierno con muy pocos cuadros fuera de este pico estacional, mientras que en los países en vías de desarrollo la enfermedad ocurre durante todo el año sin variaciones según las estaciones, aunque pueden presentarse picos de febrero a mayo y de septiembre a noviembre ⁶⁶.

El patrón de distribución estacional que tienen los Rotavirus en diferentes partes del mundo es un factor tan importante como desconocido. Investigaciones realizadas han establecido que en climas tropicales la incidencia de la enfermedad suele ser duradera a lo largo del año, con una cierta preferencia en los meses fríos (Enero a Febrero) y en el verano lluvioso (Mayo a Junio) ¹⁸.

En Cuba en un estudio realizado en la provincia de Holguín de Diciembre del 2010 a Mayo del 2011, la estacionalidad de Rotavirus durante todo el período de estudio, mostró una elevada incidencia en los meses de Enero con un 93,0% y en Mayo con un 92,3% ⁶⁷. En un estudio realizado por Oihana y cols. en España en el año 2017, reflejaron un predominio de GEA con positividad para rotavirus en heces en los primeros meses del año (entre enero y abril) con un repunte en otoño (octubre y noviembre) ⁵². DungThiThuiTruong y cols.

enVietNam en 2021, plantearon una positividad de un 51,5% en los meses de noviembre – abril y un 48,5% en los meses de mayo a octubre⁶⁸.

V.3 Coinfecciones de Rotavirus con otros agentes enteropatógenos

Tabla 7. Coinfección con otros enteropatógenos detectados en los casos infectados con Rotavirus. Enero 2019-Marzo 2020.

Enteropatógenos detectados	N= 24	100 %
Bacterias	N= 12	
<i>Shigellasp</i>	3	*25,0
<i>Shigella flexneri</i>	4	*33,3
<i>Shigella sonnei</i>	2	*16,7
<i>Salmonella sp</i>	1	*8,3
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	1	*8,3
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena	1	*8,3
Parásitos	N= 12	
<i>Giardia lamblia</i>	3	*25,0
<i>Entamoeba histolytica</i>	2	*16,7
<i>Endolimax nana</i>	4	*33,3
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	*16,7
<i>Trichuris trichiura</i>	1	*8,3

*

A los 130 niños que resultaron infectados con Rotavirus el grupo A, se les realizaron estudios bacteriológicos y parasitológicos de las heces, con el objetivo de identificar otros agentes enteropatógenos. Se evidenció que existió coinfección con otros agentes productores de GEA en el 18,5% (24/130) de los casos, de los cuales el 50% (12/24) correspondieron por igual a bacterias y a parásitos. Dentro de las bacterias, prevalecieron la *Shigella flexneri* con un 33,3% (4/12), seguido de la *Shigella sp.* con un 25% (3/12). Dentro de los parásitos estudiados, la mayor frecuencia correspondió a *Endolimax nana* con un 33,3% (4/12) seguida de *Giardia lamblia* con un 25% (3/12) Tabla 7.

Estos resultados concuerdan parcialmente con los descritos por Ribas y colaboradores en Cuba en el año 2015. En el presente estudio revelamos cifras ligeramente menores de coinfecciones con bacterias a las reportadas por ellos (26, 6% para *Salmonella*, *Shigella* y *E. coli*) y muy superiores a la frecuencia de

infecciones parasitarias reportadas en ese estudio (5% para *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis* y *Cryptosporidium*)²⁵. También la presente investigación concuerda con la de Garrido y cols. realizada en Santiago de Cuba donde detectaron coinfección de RoV con bacterias con un 20%⁵¹. Pérez-Amarillo, en un estudio realizado en La Habana también reflejó la coinfección de rotavirus con otros agentes enteropatógenos, *Salmonella* (4,92%), *Shigella* (4,69%) y *E. coli* (4,69%)⁶⁴. Cermeño y colaboradores en Venezuela, en el año 2015 demostraron la relación que existía entre RoVA y los parásitos, ellos detectaron un 27,2%, principalmente a los protozoos, como la *Giardia lamblia* y la *Entamoeba histolytica*.⁶⁹ Asimismo evidenciaron la relación con bacterias como la ECEP, *Salmonella* y *Shigella* sp.. Altune y cols. en la ciudad de Lara, Venezuela, reflejaron, en el periodo 2015-16, la relación que existió entre Rotavirus del grupo A y los parásitos, destacándose la *Giardia* l. y el *Cryptosporidium*⁷⁰

V.4 Genotipos de Rotavirus del grupo A

Con el objetivo de identificar los genotipos de RoV que se encontraban circulando en la provincia de Artemisa, en el período de estudio, las 130 muestras positivas a RoV del grupo A, detectadas mediante la prueba inmunocromatográfica, fueron examinadas mediante un ensayo de RT-PCR para determinar los genotipos de Rotavirus G (VP7) y P (VP4), detectándose 59 muestras positivas con este sistema (45%), 59/130), las que pudieron ser genotipificadas.

Las diferencias observadas en la positividad a RoV entre la prueba inmunocromatográfica y el RT-PCR, radican en los principios de las técnicas empleadas. La prueba inmunocromatográfica detecta el antígeno viral (en este caso la proteína VP6 de RoV) mientras que la RT-PCR detecta el genoma viral. Generalmente las pruebas que detectan el genoma viral muestran su mayor sensibilidad en los primeros días del inicio de la infección, no así las que detectan antígenos, que tienen un mayor periodo de detección del agente infeccioso⁵². Como se describió previamente, más del 40% de las muestras analizadas en el presente estudio fueron obtenidas de pacientes con más de 72 horas de inicio del cuadro clínico, lo que puede incidir en las diferencias

observadas en la positividad, entre ambas técnicas. También la conservación de las muestras puede haber incidido en la menor detección de las muestras utilizando el PCR, así como la presencia de inhibidores en las muestras de heces⁵⁸

La figura 6 se muestra la distribución de genotipos encontrados en las muestras positivas que se estudiaron. Se observó una mayor circulación de la combinación de genotipos G9P [8] 36% (21/59), seguido del genotipo P [8] con un 31%(18/59) y G9 con un porcentaje de un 20%(12/59). Con menores porcentajes se observaron la combinación G1P [8] con un 7%(4/59) y el genotipo G3 igualmente con un 7%(4/59).

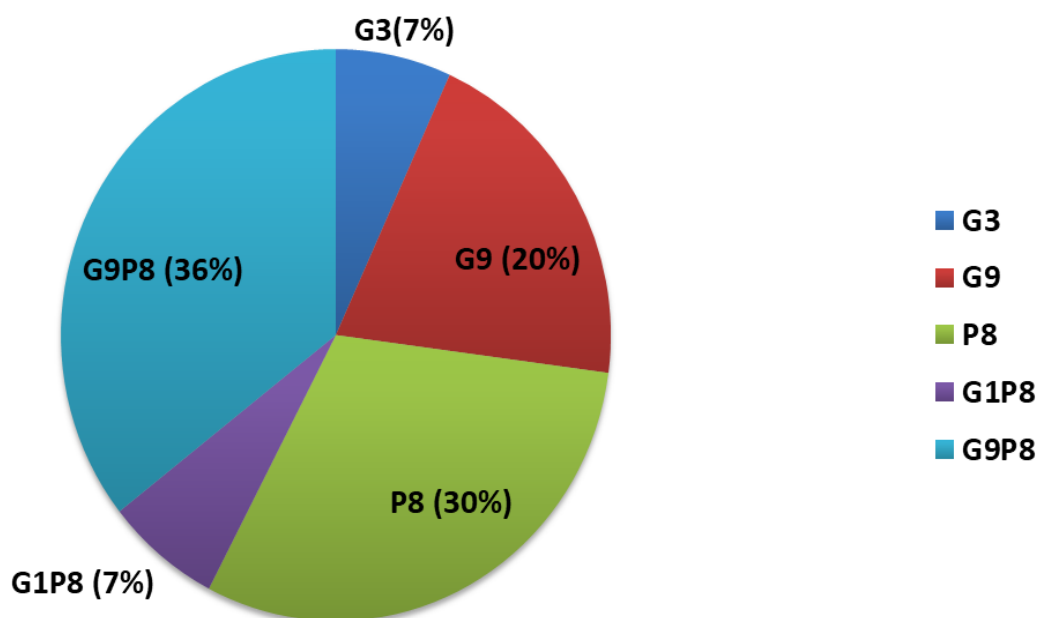


Figura 6. Distribución de los genotipos G, P y las combinaciones G/P, en las muestras estudiadas. Artemisa 2019- 2020.Fuente: LNR Rotavirus.IPK

De manera global, estos resultados coinciden con lo reportado por Ribas y colaboradores en el año 2011 y 2015 en Cuba. Sin embargo, los porcentajes y frecuencias se modificaron en el tiempo. Así, en el 2011, el Genotipo G1 fue el más frecuente con un 60,5%, seguido del G9, con un 37,2%⁶². Sin embargo en el 2015, el genotipo que más circuló fue el G9 (36,7) seguido de G1(18,3%), se observó también un predominio de P[8] con un 58,3%. Las combinaciones más

frecuentes fueron G9P[8] con un 28,3%, seguido de G1P[8] con un 10%. G1P[8] está presente en las vacunas actuales y G9 se agrupa en el linaje de cepas reemergentes en el mundo.²⁵.

de Oliveira y colaboradores en el 2009, realizaron un estudio en 11 países de Latinoamérica y la región del Caribe a 388 muestras de niños menores de cinco años, encontrando la circulación de los genotipos G1P [8] con un 32%, seguido del G9P [8] y el G2P [4] con un 20,9% y 18,3% de positividad respectivamente (de Oliveira y cols., 2009)⁷¹ En un estudio realizado en Haití por Esona y colaboradores en el 2015, detectaron la circulación de los genotipos G1 P [8] con un 29%, seguido del G9P [8] con un 21%⁷².

En estudios realizados en Brasil, México, Argentina y Venezuela por Linhares y colaboradores en el 2011, los genotipos G mayormente identificados fueron el G1 (34,2%), seguido por G9 (14,6%) y G2 (14,4%)⁵⁷.

Los Rotavirus muestran un alto grado de diversidad genética y aunque suele haber predominio de determinados genotipos, existen grandes variaciones en la distribución entre diferentes regiones y períodos de tiempo. El estudio de los genotipos reviste una elevada relevancia para el programa de vacunación ya que se debe tener en cuenta para la selección de la vacuna de RoV que se vaya a aplicar en el futuro en el país.

Este estudio revela por primera vez, la elevada frecuencia de infección por RoV en la Provincia de Artemisa, así como la diversidad de genotipos detectados; aún más, se evidencia que los genotipos más frecuentes, no están incluidos en las vacunas frente a RoV disponibles en el mundo, lo que tiene implicaciones para el Programa Nacional ampliado de inmunizaciones, si se decide introducir una vacuna en Cuba.

Conclusiones

- Por primera vez, se evidencia la alta frecuencia de infección por Rotavirus en niños menores de cinco años de la provincia de Artemisa.
- Las características clínicas, demográficas y epidemiológicas, coinciden con lo reportado previamente para este patógeno en otras regiones de Cuba y el mundo.
- Las coinfecciones con otros enteropatógenos bacterianos y parasitarios observadas, pudieran tener implicaciones en la evolución de la enfermedad.
- La alta diversidad de genotipos de rotavirus circulantes, con predominio de G9P [8] y P8, no presentes en las vacunas actuales, son de elevada relevancia para el programa nacional de inmunizaciones.

Recomendaciones

- Ampliar los estudios de genotipificación de Rotavirus previo a la introducción de una vacuna contra este agente, en el programa ampliado de inmunizaciones del país.
- Fortalecer la vigilancia del Rotavirus, como importante agente causal de diarreas en niños menores de 5 años.

Referencias Bibliográficas

1-Riveron – Cortaguera RI. Diarreas agudas y persistentes. En: Colectivo de autores. Pediatría. Tomo II. La Habana. Editorial de Ciencias Médicas; 2006.p.479-544.

2- World Health Organization. The treatment of diarrhea. Geneva: WHO Press; 2005

3- Fischer Walker CL, Rudan I, Liu L., Nair H, Theodorathou E, Bhutta ZA, Katherine L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. Lancet [Internet]; 2013 [citado 5 no. 2022]; 381(9875): 1405-16.Disponible en <https://pubmed.Ncbi.nlm.nih.gov/23582727/>

4- Povea Alfonso E, Bernal Henia D.La EDA. Rev. Cuban.pediadt