

AGENTES VIRALES DE GASTROENTERITIS AGUDA EN POBLACIÓN
INFANTIL DE MENOS DE 5 AÑOS EN COLOMBIA.

Laura Marcela Molina Bohórquez.

APROBADO

Elsa Cristina Gómez S.

Elsa Cristina Gómez Soto Bcl.

Director.

María Fernanda Gutierrez

María Fernanda Gutierrez, MSc, PhD

Jurado

Ivan Felipe Gutierrez

Ivan Felipe Gutierrez, MD.

Jurado

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

AGENTES VIRALES DE GASTROENTERITIS AGUDA EN POBLACIÓN INFANTIL DE
MENOS DE 5 AÑOS EN COLOMBIA.

Laura Marcela Molina Bohórquez.

MONOGRAFÍA

Presentada como requisito parcial
para optar el título de Bacterióloga.

Elsa Cristina Gómez Soto, Bcl.

Director.



PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución No. 1 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	2
3. OBJETIVOS	3
3.1 OBJETIVO GENERAL	3
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
4. MATERIALES Y MÉTODOS	4
4.1 TIPO DE ESTUDIO	4
4.2 MATERIALES	4
4.3 MÉTODOS	4
5. GASTROENTERITIS AGUDA (GEA)	5
5.1 DEFINICIÓN	5
5.2 HISTORIA DE LA GEA VIRAL	5
5.3 RESPUESTA INMUNE CONTRA VIRUS	6
6. AGENTES VIRALES	11
6.1 CALICIVIRUS	11
6.1.1 <i>Norovirus o Virus Norwalk</i>	11
6.1.1.1 <i>Prevalencia</i>	12
6.1.1.2 <i>Forma de Transmisión</i>	12
6.1.1.3 <i>Manifestaciones Clínicas y período de incubación</i>	13
6.1.1.4 <i>Clima</i>	13
6.1.1.5 <i>Sistema Inmune</i>	13
6.1.1.6 <i>Detección y Diagnóstico</i>	14
6.1.1.7 <i>Tratamiento</i>	14
6.1.1.8 <i>Inmunización</i>	14
6.1.2 <i>Saporovirus</i>	15
6.1.2.1 <i>Prevalencia</i>	15
6.1.2.2 <i>Manifestaciones Clínicas</i>	15
6.1.2.3 <i>Detección y Diagnóstico</i>	15
6.1.2.4 <i>Clima</i>	16
6.2 ROTAVIRUS	16
6.2.1 <i>Epidemiología y Prevalencia</i>	18
6.2.2 <i>Forma de Transmisión</i>	18
6.2.3 <i>Clima</i>	19
6.2.4 <i>Manifestaciones Clínicas</i>	19
6.2.5 <i>Patogenesis e Inmunidad</i>	19
6.2.6 <i>Detección y Diagnóstico</i>	19
6.2.7 <i>Tratamiento</i>	20
6.2.8 <i>Inmunización</i>	20
6.3 ASTROVIRUS	22
6.3.1 <i>Prevalencia</i>	23
6.3.2 <i>Manifestaciones Clínicas</i>	23
6.3.3 <i>Detección y Diagnóstico</i>	23
6.4 ADENOVIRUS ENTÉRICO	23
6.4.1 <i>Prevalencia</i>	23
6.4.2 <i>Manifestaciones Clínicas</i>	24
6.4.3 <i>Forma de Transmisión</i>	24
6.4.4 <i>Detección y Diagnóstico</i>	24

6.4.5 <i>Clima</i>	24
6.4.6 <i>Respuesta Inmune</i>	24
7. EPIDEMIOLOGÍA	25
7.1 NIVEL MUNDIAL.....	25
7.2 COLOMBIA	25
8. DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO	29
8.1 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA (ME)	29
8.2 AGLUTINACIÓN DE PARTÍCULAS DE LÁTEX (LA)	29
8.3 ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO (EIA).....	30
8.4 PRUEBAS MOLECULARES (PCR)	30
8.5 INMUNOCROMATOGRAFÍA (ICG)	31
9. PREVENCIÓN	32
10. TRATAMIENTO	34
10.1 TERAPIA DE REHIDRATACIÓN ORAL (ORT)	34
10.2 ONDASETRON	37
11. CONCLUSIONES	38
12. REFERENCIAS	40

Anexos 2, 3 y 6.

Indice de Figuras y Cuadros

Figura 1. Detección de Infección Ocasionalada por Virus RNA	6
Figura 2. Detección de Infección Ocasionalada por Virus DNA	7
Figura 3. Distribución estimada global de 453,000 muertes en niños causadas por diarrea por Rotavirus	15
Figura 4. Distribución estimada global de 453,000 muertes en niños causadas por diarrea por Rotavirus	15
Cuadro 1. Siete principios de un tratamiento apropiado para niños con diarrea y deshidratación	33

Abreviaturas

AdE	Adenovirus Entérico.
AstV	Astrovirus.
GEA	Gastroenteritis Aguda.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention o Centros de Control y Prevención de Enfermedades.
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística.
dsRNA	RNA de cadena doble (bicatenario).
EIA	Ensayo Inmunoenzimático.
GTA	Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS.
HuCV	Calicivirus Humano.
ICG	Inmunocromatografía.
IFN-I	Interferón de tipo I.
IL-1 β	Interleucina 1 β
LA	Aglutinación de partículas de látex.
ME	Microscopía Electrónica.
NoV	Norovirus.
NLR	Nucleotide Oligomerization Domain (NOD)-like Receptors ó Receptores tipo Dominio de Oligomerización Nucleotídica.
NSP	Proteínas No Estructurales.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ORF	Open Reading Frame o Marco de Lectura Abierto.
PRR	Pattern-recognition Receptors ó Receptores de Reconocimiento de Patrones.
RLR	Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors ó Receptor de gen I inducible por ácido retinoico.
SAGE	Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización de la OMS.
SI	Small Intestine o Intestino Delgado.
SIVIGILA	Sistema de Vigilancia de Eventos de Interés en Salud Pública.
ssRNA	RNA de cadena sencilla (monocatenario)

RIPS	Registro Individual de Prestación de Servicios.
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa- Transcriptasa Reversa.
RVA	Rotavirus A.
RVC	Rotavirus C.
TLR	Toll-like Receptors ó Receptores de tipo Toll
VP	Proteínas Virales o Proteínas del Virión.

RESUMEN

La Gastroenteritis Aguda, también conocida como Diarrea Aguda, es causada por diversos agentes virales, dentro de los cuales se encuentra Rotavirus, que ha sido considerado a lo largo del tiempo como una de las principales causas de morbi-mortalidad en población infantil menor de 5 años, esto debido a que afecta al 100% de los niños en sus primeros 5 años de vida¹. La tasa de mortalidad se da a expensas de países en vía de desarrollo, sobretodo en la India; en cuanto a Colombia, encontramos reportado en el informe quincenal epidemiológico nacional (IQEN) de 2009 -volumen 22- y del 2010 -volumen 24-, que la tasa de mortalidad generada por este agente ha disminuido de 225 a 31,7 por cada 100.000 habitantes, y la de morbilidad se ha mantenido estable de 113 a 110 por 100.000 habitantes. Lo anterior debido muy posiblemente a que las estrategias terapéuticas y de prevención no son lo suficientemente eficientes como consecuencia de las reducidas condiciones económicas que no permiten aplicar las ideas de la forma esperada. Además es importante resaltar que es muy poco lo que se conoce acerca de la incidencia de los otros agentes virales causantes de la GEA en el país, pues, en esta revisión se encontraron algunos reportes que hacían referencia a los otros agentes causales de la enfermedad.

El objetivo general de este trabajo fue realizar una revisión sistemática acerca de la información disponible de los diferentes agentes virales causante de GEA en población infantil menor de 5 años en Colombia, para la cual se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional, en el cual se utilizaron bases de datos como PubMed central, Ebscohost, Wiley Online Library, BioMed Central, Scielo, ScienceDirect, Springerlink y Taylor&Francis. Utilizando como criterios de búsqueda los términos: “Enfermedad Diarreica Aguda”, “Gastroentiritis Aguda”, “Gastroenteritis Viral”, “Norovirus”, “Rotavirus”, “Adenovirus entérico”, “Sapovirus”, “Astrovirus”, “Población infantil menor de 5 años”, “Colombia”, “Respuesta Inmune Viral”, “Tratamiento”, “Rehidratación Oral”.

Lo anterior con el fin de recopilar información que hiciera referencia a la definición de la enfermedad, la historia, la respuesta inmune viral; y posteriormente con respecto a cada agente viral fuese Rotavirus, Calicivirus Humanos –Norovirus y Sapovirus-, Astrovirus y Adenovirus Entérico: una descripción de este en cuanto a su morfología, tamaño, tipo de ácido nucleico; su forma de transmisión si es fecal-oral, por alimentos o aguas contaminadas ó por contacto directo; su incidencia a nivel mundial; la fluctuación del agente con respecto a la estación del año; las manifestaciones clínicas que no permiten distinguir el tipo de patógeno, ya que todos los cuadros comparten síntomas como la diarrea, vómito, algunas veces puede haber fiebre y dolor abdominal, todo esto sin el manejo adecuado puede conllevar a que el niño presente una deshidratación severa y necesite de hospitalización; el tratamiento empleado para la resolución de la deshidratación consecuencia de la diarrea y el vómito, el cual en todos los casos es el manejo con sales de rehidratación oral; y si algún medicamento se esta utilizando para contrarestar alguno de los síntomas de la enfermedad como el ondasetron, el cual se emplea por parte del médico como antiemético y de esta forma evitar una deshidratación severa; y los posibles avances en cuanto a desarrollo de vacunas, que está bastante

¹ Información post-congreso (2007) 25 Congreso Colombiano de Pediatría Jorge Loaiza Correa, Medellín, Colombia.

elucidado en el caso de Rotavirus, puesto que, es bien sabido que la vacuna se desarrollo gracias al conocimiento de las cepas predominantes en los brotes, de igual forma la primera vacuna autorizada contra este agente fue la Rotashield™ de Wyeth en 1998, sin embargo debido al efecto secundario se suspendio y fue en 2006 que se desarrollaron dos vacunas: Rotarix™ de GlaxoSmithKline y Rotateq™ de Merck, de los otros agentes virales solamente se encontró que la vacuna contra Norovirus está actualmente en desarrollo.

1. INTRODUCCIÓN

“La salud de los niños depende fundamentalmente de las condiciones socioeconómicas en las cuales nacer, crecen y viven; a su vez, estas condiciones dependen de la distribución del poder y los recursos. Las consecuencias de la falta de poder y recursos se hacen patentes en los asentamientos provisionales y en los barrios de tugurios, donde en el año 2020, vivirán aproximadamente 1.400 millones de persona” (UNICEF, 2012).

La gastroenteritis aguda (GEA) es un sinónimo de diarrea aguda, y es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2005) como la segunda mayor causa de muerte en niños menores de 5 años, ocasionando 1.5 millones de decesos anuales, esto debido a que priva al organismo del agua y las sales necesarias para la supervivencia. La mayoría de las personas que fallecen a causa de esta en realidad mueren por la grave deshidratación y pérdida de líquidos que se genera, además, la mortalidad es casi a expensas de países en vía de desarrollo [70] y constituye un reto para la salud pública a nivel mundial [39]. En niños desnutridos o inmunodeprimidos hay un mayor riesgo de enfermedades diarreicas potencialmente mortales. En Colombia esta sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en población infantil menor de 5 años [10,11], lo que ha llevado al Gobierno colombiano a trazarse la meta de disminuir las tasas de estos eventos [11]. En las Américas en 2006 se estimó que 10 millones de niños contrajeron la enfermedad, de esta población, 2 millones consultaron, 75.000 debieron ser hospitalizados y 15.000 fallecieron a causa de la deshidratación [39,90]. En 2010 murieron casi 8 millones de niños que no habían llegado a su quinto cumpleaños, sobretodo a causa de la neumonía, la diarrea y las complicaciones durante el parto [79]. Igualmente, UNICEF estima que la diarrea mata a un niño cada 30 segundos [50]. El principal agente causante de la GEA es el Rotavirus [17,31] responsable del 20,3% de los casos [38] a nivel mundial, sin embargo, desde la implementación en 2001 de la vacuna [89], el principal agente causal de la GEA a nivel mundial ha pasado a ser el Norovirus responsable del 18% de los casos [58], seguido por otros como los Astrovirus responsable del 6,5% de los casos [38] y Adenovirus entéricos [53,89] responsables del del 4,3% de los casos [38], además de las infecciones mixtas por Rotavirus y Astrovirus que representan el 1,9% de los casos [38].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

En Colombia a diferencia de otros países de Latinoamérica como Brazil [25,72,75,76], Chile [46,54], Perú [1,63,68,89] y Venezuela [47] ó de países de Centroamérica como México [29], Nicaragua [8] y el Salvador [95] no existen o son muy pocos los estudios recientes que aborden la Gastroenteritis Aguda (GEA) causada por distintos agentes virales tales como: Norovirus (NoV) considerado por algunos autores como el segundo agente no bacteriano más importante a nivel mundial [10,69,70,75,76,83] causante de diarrea, que cobró relevancia luego de la introducción universal de la vacuna contra el Rotavirus [52], sin embargo pese a la implementación de este método profiláctico el RV sigue siendo para otros autores una de las principales de diarrea moderada a grave; seguido por otros agentes como el Adenovirus entérico o el Astrovirus.

Para dar un ejemplo de lo que han descrito en otros países de la región estan los estudios realizados en Perú, en donde han reportado como principal causa de diarrea viral con una frecuencia del 29,5% el Norovirus comparado con un 22,6% de la frecuencia de casos ocasionados por Rotavirus [73]; en el caso de Chile, O’Ryan et al (2010) documentó una incidencia de GEA ocasionada por Rotavirus de un 36% comparada con una del 18% en caso del Norovirus. Otro ejemplo a resaltar sería el estudio realizado por González et al (2011) de Venezuela en el cual resaltan que el virus de mayor frecuencia fue el Rotavirus (21%) seguido por Norovirus (13%), Adenovirus (5%), Sapovirus (3%) y Astrovirus (2%) En cuanto a las publicaciones acerca de Rotavirus, a la fecha en PubMed se han encontrado cerca de 9000 publicaciones [57].

La finalidad de esta monografía es revisar el estado del arte con respecto a la GEA o EDA de origen viral y observar su comportamiento en estos últimos 13 años (2000 a 2013) en cuanto a la población infantil; además de incentivar o motivar a los profesionales a realizar estudios de prevalencia de los diferentes virus para implementar medidas que sean útiles para su prevención.

3. OBJETIVOS.

3.1 Objetivo General.

Realizar una revisión sistemática actualizada con la información disponible de los diferentes agentes virales causantes de Gastroenteritis Aguda en población infantil menor de 5 años en Colombia, con la finalidad de generar un texto inicial que pueda ser de utilidad clínica.

3.2 Objetivos Específicos.

- Identificar información útil y actual acerca del estado del arte de la Gastroenteritis Aguda causada por los diferentes agentes virales y el progreso o desarrollo de vacunas o tratamientos específicos.
- Organizar toda la información recopilada en un texto que presente la historia natural de la enfermedad con sus agentes patogénicos virales, tratamiento, vacunas (si hay o se encuentran en desarrollo) y técnicas de diagnóstico empleadas en la parte clínica.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1 Tipo de Estudio.

Estudio descriptivo observacional.

4.2 Materiales.

Todo artículo que tenga como palabras claves para la búsqueda: “Enfermedad Diarreica Aguda”, “Gastroentiritis Aguda”, “Gastroenteritis Viral”, “Norovirus”, “Rotavirus”, “Adenovirus entérico”, “Sapovirus”, “Astrovirus”, “Población infantil menor de 5 años”, “Colombia”, “Respuesta Inmune Viral”, “Tratamiento”, “Rehidratación Oral”.

Las bases de datos utilizadas para la búsqueda fueron: PubMed central, Ebscohost, Wiley Online Library, BioMed Central, Scielo, ScienceDirect, Springerlink y Taylor&Francis.

Además de ser artículos publicados entre los años 2000 y 2012.

4.3 Métodos.

Se realiza una búsqueda sistemática para observar el estado del arte acerca de la enfermedad diarreica aguda y los avances que se han realizado en cuanto a la documentación de los diferentes agentes virales causantes de la enfermedad, enfocandonos en los artículos publicados en Colombia.

Artículo 24 de los Derechos del Niño “disfrutar del más alto nivel posible de salud y acceder a servicios para el tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud” por lo cual los estados deben “asegurar que ningún niño sea privado de su derecho al disfrute de esos servicios sanitarios”

5. Gastroenteritis Aguda (GEA) o Diarrea Aguda.

5.1 Definición de Gastroenteritis Aguda.

Según la OMS esta se define como la deposición, tres o más veces al día –o con una mayor frecuencia que lo normal para la persona- de heces sueltas o líquidas, de instauración rápida. El término agudo se da debido a que es un proceso de carácter autolimitado con una duración menor a 2 semanas [70]. La diarrea aguda infantil es una enfermedad endémica, esporádica e incluso epidémica; es de las más comunes en esta población, donde la transmisión de los diversos organismos (bacterianos, vírales y parásitos) puede ser de carácter fecal-oral [3,16], por alimentos y aguas contaminadas, y por contacto directo [16]. La deposición frecuente de heces formes no es diarrea, ni tampoco la deposición de heces de consistencia suelta y pastosa en bebés amamantados, además se debe tener en cuenta la edad del niño, ya que la frecuencia de deposiciones es más alta en niños menores de 3 meses, ya que el ritmo intestinal puede cambiar con el tipo de alimentación [70]. Generalmente se ve acompañado de náuseas, vómito, fiebre (en algunas ocasiones y muy baja) y dolor abdominal [70]. Se estima que un niño puede experimentar en promedio tres episodios de diarrea por año en países en vía de desarrollo [38]. Se calcula que 1,2 millones de niños y niñas mueren antes de cumplir 5 años a causa de la diarrea. En las zonas urbanas de menores recursos: el hacinamiento, el insuficiente abastecimiento de agua y la limitada cobertura de saneamiento aumentan la probabilidad de contaminación fecal y favorecen la transmisión de enfermedades, como la neumonía y la diarrea, siendo las dos principales causas de muerte en la población infantil menor de 5 años en el mundo entero [79].

5.2 Historia de la Gastroenteritis viral aguda.

En el siglo pasado la etiología de la mayor parte de los casos de GEA era desconocida [35], hasta que a principios de los 70 empezó a presumirse que los virus eran un importante agente etiológico causante de GEA, debido a que se había encontrado una baja proporción de bacterias y parásitos como causantes de la enfermedad [60]. En el año de 1972 Kapikian & cols. descubrieron mediante inmunomicroscopía electrónica partículas virales de 27x32 nm en filtrados de heces que provenían de un brote de diarrea ocurrido en el año de 1968 en una escuela de Norwalk en Ohio, siendo este el primer virus descrito como agente etiológico de la GEA [36]. Al año siguiente Bishop & cols. observaron unas partículas víricas de unos 70nm en células epiteliales de la mucosa duodenal de niños con diarrea con una forma característica de rueda a la cual denominaron *Rotavirus* [20,57].

En 1975 Madeley & Cosgrove identificaron por primera vez mediante técnicas de Microscopía Electrónica Astrovirus en heces de niños con diarreas, y en este mismo año se describió la presencia de *Adenovirus* no cultivables en heces de niños con GEA [20].

Desde entonces ha habido un incremento progresivo en el número de virus asociados con la GEA [89]. Los más frecuentes son el Rotavirus, Astrovirus, Adenovirus entérico y Calicivirus humanos, dentro de los cuales esta el *Norovirus* o Virus Norwalk, además encontramos *Adenovirus* “no grupo F” y varios enterovirus como el Coxsackie A y B, que podemos encontrar en heces de individuos sanos y enfermos en proporción similar en ambos grupos [37].

El uso de cultivos celulares ha sido de gran utilidad en el estudio de *Rotavirus*, *Astrovirus* y *Adenovirus* entéricos ya que ha permitido la producción de reactivos para el diagnóstico así como una mejor comprensión de la inmunidad y del ciclo vital de estos virus. Sin embargo los únicos que no se han logrado cultivar son los *Calicivirus* humanos [89]. No obstante, gracias a los avances en biología molecular se ha aumentado el conocimiento de este grupo [6].

5.3 Respuesta Inmune contra Virus.

El organismo tiene diversos mecanismos para protegerse de la invasión de microorganismos exógenos, en este caso particular de los virus, aunque la producción de anticuerpos neutralizantes y la activación de Linfocitos TCD8 (citotóxicos) ó células Natural Killer sea esencial para una respuesta inmune antiviral específica y efectiva, otras células del huésped poseen algunos mecanismos para prevenir la infección viral [41]. La primera línea de defensa que presenta entonces, es el Sistema Inmune Innato, el cual se caracteriza por:

- 1) Prevenir la invasión y replicación viral mucho antes de que se genere una respuesta protectora mucho más específica (Sistema Inmune Adaptativo) [41].
- 2) Por reconocer los componentes virales mediante los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs) [41,77], que permiten detectar componentes específicos virales tales como: el RNA sea monocatenario (ssRNA), bicatenario (dsRNA) ó con final de 5’Trifosfato; DNA genómico ó productos intermediarios virales tales como proteínas virales, por ejemplo en Rotavirus: VP4,VP7 y VP6 [41,77].

Este tipo de receptores se dividen en tres clases que han demostrado estar involucradas en el reconocimiento de componentes específicos virales en las células que participan en la Inmunidad Innata; los cuales son [41,77]:

- a) Receptores tipo Toll (TLRs): Varios tipos de virus utilizan las rutas endocíticas del hospedero en la fase de entrada celular o gemación. Los TLRs endosomales incluyen: TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 [41] los cuales se activan por medio de distintas rutas de señalización en respuesta a DNA o RNA viral [77]. Cabe resaltar que el dsRNA normalmente no existe en las células del hospedero pero en la infección viral se detecta no solo la estructura viral sino que también se detectan otros bioproductos de la replicación viral; en contraste con el ssRNA que existe de forma abundante tanto en las células del hospedero como en el patógeno [41]. El TLR7 y TLR9 son altamente expresados en las Células Dendríticas plasmocitoides que se caracterizan por producir grandes cantidades de IFN de tipo I en respuesta a infecciones virales [41,77]. El TLR3 se expresa en las células dendríticas convencionales y macrófagos, y finalmente del TLR8 cuya función no es clara se expresa en las células dendríticas mieloides o monocitos [41] (Fig.1, Fig.2).

EL TLR3 reconoce el dsRNA y se une a la vía de señalización por medio del dominio adaptador TIR que induce IFN- β , también conocido como TRIF, que se encuentra asociado a TRAF-3 y TRAF-6 mediante los motivos de unión TRAF, los cuales se encuentran ubicados en la porción N-terminal; y también con el receptor que interactúa con la proteína-1 (RIP1) y RIP3, por medio de los motivos de interacción homotípicos RIP (RHIM) [41,77]. TRAF6 y RIP1 activan NF- κ B mientras que TRAF3 y el miembro de la familia TRAF asociado al activador de NF- κ B (TANK) ligando la Kinasa 1 (TBK1) y la kinasa I κ B inducible [41]. Es importante resaltar que por medio de este el RNA activa células dendríticas y macrófagos induciendo la producción de citocinas pro-inflamatorias especialmente la IL-12 [41] (Fig. 1).

En cuanto al TLR7, se documenta que reconoce varios tipos de RNAs virales; sus señales son enviadas por medio del dominio adaptador TIR, MyD88 ó factor de diferenciación mielóide 88 [41]; siendo este último el que forma complejos con el receptor de interleucina-1 (IL-1R) – asociado a kinasa 4 (IRAK-4), IRAK-1, el factor de necrosis tumoral-asociado al receptor del factor 3 (TRAF3), TRAF6, I κ α e IRF7 [41,77]. Siguiendo la formación de este complejo de señalización, IRF7 y el factor kappa nuclear B (NF- κ B) se activan lo que induce la producción de IFN tipo I y citocinas como IL-12 e IL-6 [41,77]. Este se expresa en células como las células dendríticas plasmocitoides (Fig. 1).

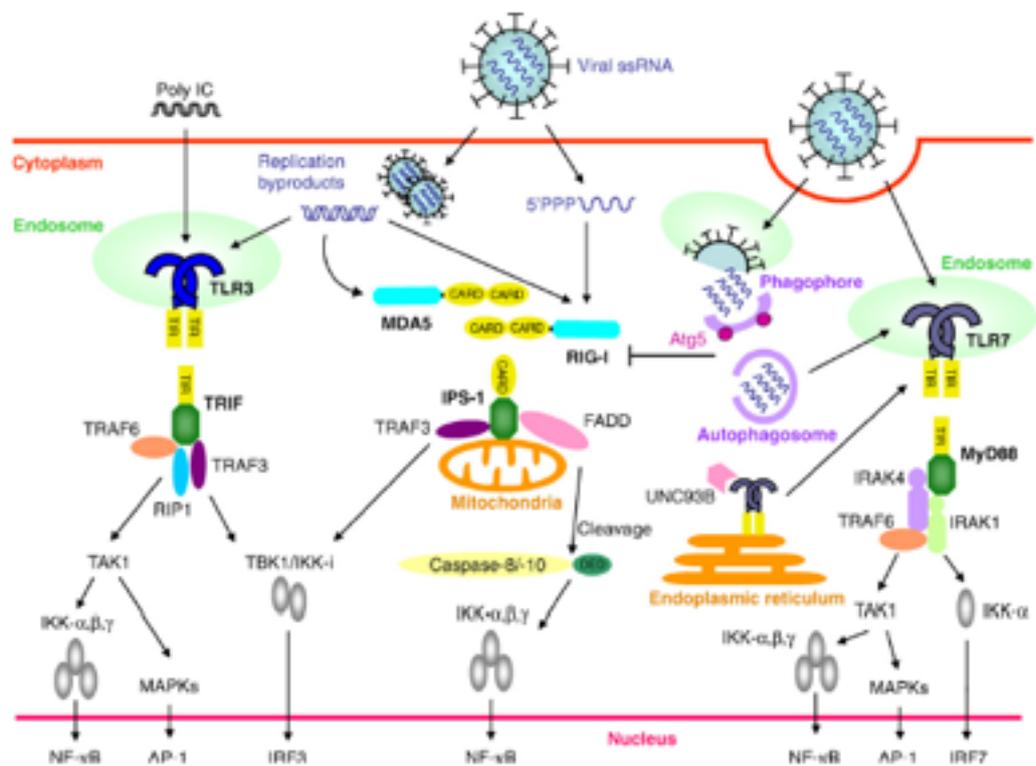


Figura 1. Detección de infección ocasionada por virus de tipo RNA.

TOMADO Y MODIFICADO DE KOYAMA ET AL (2008)

El TLR9 se caracteriza por reconocer DNA no metilado con motivos CpG y virus DNA, este de igual forma comparte la proteína adaptadora MyD88 y disminuye la ruta de señalización con el TLR7 [41]. Las células dendríticas convencionales y los macrófagos pueden responder a los CpG-DNA e

inducir la producción de pequeñas cantidades de IFN- β a través de la activación de IRF-1 en lugar de la activación de IRF-3 o IRF-7 [41] (Fig. 2).

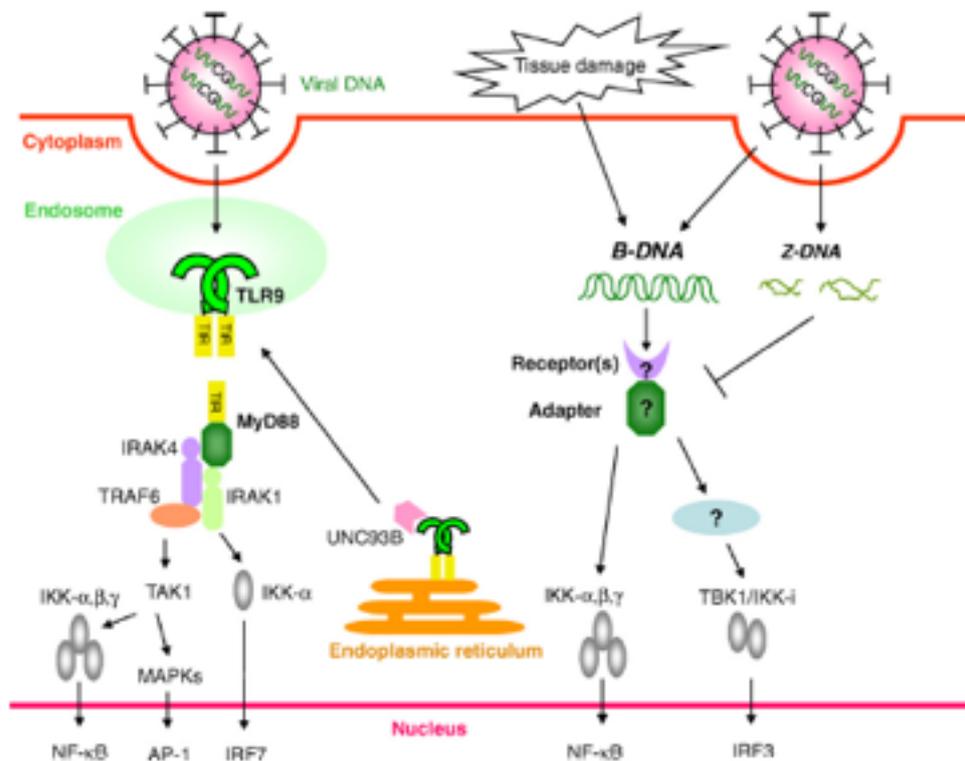


Figura 2. Detección de infección ocasionada por virus de tipo DNA.

TOMADO Y MODIFICADO DE KOYAMA ET AL (2008)

Se ha sugerido que TLR2 y TLR4 están involucrados en el reconocimiento viral; se ha observado que TLR2 detecta componentes del virus del sarampión mientras que TLR4 responde a retrovirus y al virus sincitial respiratorio [41].

Mientras las proteínas virales son reconocidas por estos TLR de superficies e inducen una respuesta pro-inflamatorias, la contribución de cualquiera que sea la respuesta inmune protectora o patológica depende grandemente del tipo de virus, de la ruta de infección y de otros factores del huésped [41].

b) Receptor de gen I inducible por Ácido Retinoico (RLR): Los RLRs son 3 helicasas de RNA DExD/H homologas: RIG-1, gen asociado a diferenciación de melanoma 5 (MDA5) y LGP2; que se caracterizan por ser sensores citoplasmáticos de reconocimiento del RNA viral; RIG-1 se une al 5'-trifosfato de los ssRNA y al dsRNA corto estimulando la producción del IFN tipo I; en contraste MDA5 reconoce dsRNA largo incluyendo el poli-IC [41, [77]. Finalmente estas últimas dos juegan un papel importante en el reconocimiento de virus RNA en células dendríticas clásicas, macrófagos y fibroblastos [41].

c) Receptores tipo Dominio de Oligomerización Nucleotídica (NLR): Son proteínas que comprometen tres motivos: LRR C-terminal, dominio unido a nucleótido central y el dominio N-terminal contenedor de señal (CARD) y el dominio pirina [41]. Estos receptores participan en la activación inmune innata mediada por ácido nucleico a través de la activación de la Caspasa-1,

regulador de la maduración de la Interleucina-1 β (IL-1 β) [77] y la activación de NF- κ B hacia la producción de IFN-I [41].

3) Induce la producción de IFN de tipo I y de citocinas pro-inflamatorias tanto en células infectadas como en otras células del Sistema Inmune [41] mediante los TLRs y RLRs.

Los IFNs de tipo I (IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ e IFN- ω) son de las principales citocinas involucradas en la respuesta antiviral, pueden ser producidos por todas las células nucleadas en respuesta a una infección viral y por células Dendríticas y Macrófagos (células presentadoras de Antígenos)[77]. Pese a que cada uno de los tipos que conforman este grupo tienen un receptor diferente comparten moléculas señalizadoras y regulan los mismos genes. Los IFNs tienen funciones pleiotrópicas, por un lado incrementan la expresión de proteínas intrínsecas incluyendo TRIM5 α , Fv, Mx, eIF2 α y 2'-5'OASM; inducen apoptosis de células infectadas y resistencia celular a la infección viral; además de activar las células Natural Killer y las células Dendríticas e inducir la activación del Sistema Inmune Adaptativo [41] el cual juega un papel relevante en la respuesta a una re-infección viral [77].

Así como el dsRNA generado por la replicación viral y el DNA viral rico en motivos CpG no se encuentran normalmente en el cuerpo, por lo que es fácil considerar que el Sistema Inmune Innato lo reconozca como agente o molécula extraña; en contraste con estos ácidos nucleicos el ssRNA, como se dijo previamente, existe abundantemente tanto en el patógeno como en las células del huésped, por lo que es esencial para el huésped que se detecte y discrimine el ssRNA viral del ssRNA propio. Sin embargo, el mecanismo de discriminación no es completamente entendido [41].

Sin embargo, los virus han desarrollado varios tipos de estrategias de evasión inmune para poder proliferar en las células del huésped, teniendo como principal blanco la inhibición de la respuesta de IFN de tipo I por inhibición de la síntesis de IFN y por interferencia de la señal del receptor IFN [41].

6. AGENTES VIRALES DE LA GASTROENTERITIS VIRAL AGUDA.

6.1 Calicivirus (HuCV).

Son parte de la familia *Caliciviridae* e incluyen cuatro géneros: *Norovirus* (NoV), *Saporo Virus* (SaV), *Vesivirus* y *Lagovirus*. Solamente se conoce infección en humanos por los dos primeros géneros [77] y los otros dos infectan animales [90].

Los viriones generalmente están compuestos por una proteína estructural única de la cápside, la cual presenta una estructura simétrica icosaédrica [65]. La proteína estructural se encuentra constituida por 180 moléculas, las cuales se pliegan formando 90 dímeros que van a constituir una cubierta continua con protuberancias en forma de arco [64]. Una característica considerada como clave es la existencia de 32 depresiones en forma de copa, que se encuentran situadas en el eje del icosaedro y que se denominan en Latín *calix* [6].

Estos virus han sido cultivados *in vitro*, aunque la transfección con el ARN viral en células embrionarias de riñón y la infección de cultivos orgánicos intestinales humanos ha sido reportado [14]. Son considerados como la principal causa de brotes de gastroenteritis no bacterianas en individuos de todas las edades [5,15].

6.1.1 Norovirus o Virus Norwalk (NoV).

Virus pequeño de 26 a 35nm [14] no envuelto con RNA de cadena sencilla con polaridad positiva y simetría icosaédrica [14,44,70,90] considerado uno de los más importantes agentes etiológicos de gastroenteritis aguda no bacteriana y transmitida por alimentos en el mundo [44,70,76], el cual capta cada vez una mayor atención como agente de diarrea aguda que puede afectar grupos de todas las edades [29], aunque la mayoría de los brotes implican niños en edad escolar y adultos [14,44,53,93].

Su genoma está organizado en 3 open reading frames (ORFs) ó marcos de lectura abiertos: ORF1 el cual codifica para una poliproteína precursora de las proteínas no estructurales, ORF2 codifica para la proteína de la cápside y el ORF3 codifica para una proteína estructural menor [6,25,31,77,90]. Este virus también se caracteriza por mostrar una amplia variedad genómica, con aproximadamente 40 genotipos que se reúnen en cinco genogrupos: GI, GII y GIII, que se caracterizan por infectar seres humanos, de estos el GI y GII se dividen en 8 y 17 genotipos respectivamente [29,44]; mientras que GIV y GV son exclusivos de infecciones animales [14,29,70]. Se han descrito cambios en aminoácidos de la cápside y de otras proteínas virales en cepas emergentes, sin embargo aún no se tiene claro su significado biológico [14,31].

Sus características y patogénesis han sido dilucidadas en gran parte a través de los estudios de la enfermedad en seres humanos y el análisis molecular del virus en muestras de heces humanas [14]. Estas características son las que permiten su fácil dispersión: (1) La dosis infecciosa es muy baja (solo son necesarias de 10 a 100

partículas para causar infección [14], puede ser contagiado por diversas rutas incluyendo gotas, contacto persona-persona y fómites, así como contaminación ambiental. Esta dosis infecciosa puede ser también reflejada en la alta tasa de ataques secundarios resultantes del contacto con individuos infectados; (2) Períodos prolongados de derramamiento de partículas de NoV aumenta la diseminación secundaria; (3) Es estable en un amplio rango de temperaturas (desde 0°C hasta 60°C) -lo cual genera una alta resistencia [14]- y bajo varias condiciones ambientales (se puede encontrar en zonas húmedas –piscinas-, agua para beber, variedad de alimentos incluyendo ostras crudas, frutas y verduras); (4) Existen muchas cepas de NoV que pueden llegar a infectar varias veces a los individuos ya que la protección cruzada es incompleta y no se genera inmunidad de largo plazo; (5) Las mutaciones pueden ocurrir frecuentemente, y son lideradas por el shift antigénico, en cuanto a la recombinación esta es capaz de crear nuevas cepas capaces de infectar huéspedes susceptibles [44]; además de ser altamente resistentes a la exposición a Cloro en concentraciones de 0.5 a 1.0mg/L, niveles de pH de 2.7, y tratamiento con eter, etanol o detergentes [14].

6.1.1.1 Prevalencia del NoV

Las gastroenteritis infecciosas agudas son enfermedades extremadamente comunes, y son las segundas en frecuencia solamente después de las enfermedades respiratorias agudas en Norte América [14,31], además es una de las causas más comunes, podría decirse incluso que es la causa líder [44], de GEA no bacteriana en humanos. En estudios realizados se demostró que el NoV fue el responsable del 93% de 233 gastroenteritis en norteamericanos entre 1997 y 2000, y el 86% de 3714 gastroenteritis en europeos entre 1995 y 2000 [14].

6.1.1.2 Forma de Transmisión de NoV.

Presenta una rápida dispersión por comida o agua contaminada por contacto persona-persona por vía fecal-oral, siendo esta característica de la epidemiología del agente y generando, entonces, la alta morbilidad en poblaciones vulnerables [14,31,44]. La infección por comida contaminada es particularmente prominente, y el CDC ha estimado que entre el 40 y 50% de las gastroenteritis por NoV son causadas por una fuente de comida contaminada [14,29].

Una amplia variedad de alimentos se han visto implicados entre las fuentes de transmisión del NoV, dentro de los cuales se incluyen las ensaladas, productos de panadería, carnes frías, frutas y verduras, agua y hielo, inclusive los mariscos han sido implicados en numerosos brotes esto debido probablemente a la concentración de los microorganismos del agua contaminada en los filtros de alimentación de estos [14,26,31].

6.1.1.3 Manifestaciones Clínicas de la infección por NoV.

Los signos patognómicos de esta enfermedad son vómito -se presenta el primer día de la enfermedad [31]- y diarrea, algunas veces acompañados de náuseas, dolor abdominal y síntomas sistémicos como malestar, mialgias, escalofríos y dolores de cabeza [14,,15,26,31,44]. La fiebre se presenta en la mitad de los casos y usualmente es de grado bajo [14,44]. La diarrea es moderada en cantidad y se caracteriza porque el paciente presenta de 4 a 8 deposiciones no sanguinolentas en 24 horas [14]. Estas manifestaciones generalmente se desarrollan entre 24 y 48 horas luego de la exposición

[44] y duran de 24 a 60 horas, son leves y autolimitadas, sin embargo su media es de 5 días [26] y pueden llegar a ser incapacitantes. Cuando la enfermedad es más severa se puede presentar deshidratación, esto ha sido reportado en pacientes ancianos e inmunosuprimidos [14,31]. Su infección es predominante en niñas [5].

En cuanto al período de Incubación, se puede decir que tarda entre 24 a 51 horas, sin embargo se han descrito períodos de incubación más cortos hasta de 14 horas [14,31]. La infección con este agente puede ser esporádica en individuos, en grupos familiares pequeños e incluso entre personas que se encuentran en un ambiente cerrado, como cruceros, casas de cuidado, áreas de recreación como parques de diversiones, campos, escuelas, hospitales y restaurantes [14].

6.1.1.5 Variación estacional en la infección por NoV.

La variación estacional de la infección por NoV ha sido reconocida, sin embargo es un fenómeno pobremente entendido, siendo un criterio importante para comprender su epidemiología y de esta forma lograr implementar unas medidas que sean eficientes para su control [70]. Este agente se caracteriza porque presenta su pico de incidencia durante el invierno y su pico específico se da entre Febrero y Marzo; sin embargo pueden haber infecciones durante el verano [70].

6.1.1.6 Respuesta Inmune contra NoV.

La inmunidad es pobremente entendida, sin embargo, en estudios acerca del papel del suero o de la respuesta de anticuerpos de las mucosas ha producido conflicto de resultados [14,26]. En recientes estudios se describió un determinante genético que genera resistencia hacia ciertos grupos de NoV; la resistencia a la infección por NoV se ha asociado a la ausencia de Antígenos B, esto se observó en estudios de laboratorio de unión de partículas de NoV, sugiriendo que los Antígenos carbohidratos de este tipo pueden representar o relacionarse con los receptores celulares del NoV [14].

6.1.1.7 Técnicas de Detección y Diagnóstico para NoV.

Luego del descubrimiento del NoV comenzaron a emplearse diversos métodos para su detección, una vez la secuencia del NoV estuvo disponible comenzó a emplearse la RT-PCR (PCR Transcriptasa Reversa) como método de detección y diferenciación de cepas en muestras clínicas –heces- sobre todo en los laboratorios de salud pública, en parte debido a que posee la sensibilidad y especificidad suficiente para detectar bajos niveles a un amplio espectro viral; además ha permitido generar nueva información epidemiológica y reconocer los NoV como una de las causas más comunes de GEA no bacteriana a nivel mundial. Su detección y monitoreo es importante para las diferentes agencias de salud pública a nivel mundial [14,15,26,31,44].

En cuanto al diagnóstico, este se realiza en base a la clínica, se sospecha de NoV como agente causal de una diarrea aguda cuando el vómito es prominente, un período de incubación no mayor a 14 horas y el desarrollo de la enfermedad como tal no mayor de 48 a 72 horas [31].

6.1.1.8 Tratamiento para NoV.

No existe una terapia específica disponible, esto debido a que en muchos casos es un trastorno autolimitado y solo es necesario un tratamiento de soporte: rehidratación oral con fluidos y electrolitos [14] si el paciente está consciente y puede tomar, o fluidos intravenosos si el vómito y la deshidratación son severos; en adultos cuando su estado de salud es crítico podría ser útil el uso de agentes antiespasmódicos y antisecretores con el fin de disminuir las deposiciones diarreicas [26]]. De igual forma a los pacientes se les pueden dar Interferones y Ribavirina que tienen un efecto inhibitor eficaz de la replicación viral, sin embargo su potencial valor terapéutico debe ser evaluado [26]].

6.1.1.9 Inmunización contra NoV.

Los grupos blanco para la vacuna son los niños en edad escolar, ancianos, manipuladores de alimentos, personal militar, viajeros, personal del área de la salud y personal de centros de cuidado [26]], la vacuna juega un papel clave en los programas que tienen como objetivo disminuir la mortalidad infantil y controlar la enfermedad diarreica. En estudios preclínicos se ha mostrado que la administración de partículas viruslike (similares al virus) administradas de forma parenteral, oral o intranasal en ratones tiene un alto valor inmunogénico y vectores de origen vegetal en los cuales se expresaron las partículas viruslike [14,26]], sin embargo el progreso se ha visto obstaculizado dado el poco conocimiento y limitado entendimiento de la protección inmune contra la infección por NoV y su enfermedad, la carencia de una protección inmune de memoria y heterotípica contra las distintas cepas y la existencia de diferente genética y tipos antigénicos del virus [14,26]. En una revisión sistemática realizada por Glass et al (2009) se observó que un 15% de las hospitalizaciones infantiles por diarrea en la India y un 31% en Perú se asociaron con la infección por este agente; estos porcentajes podrían contribuir al estimado del 1.6 millones de niños muertos cada año por diarrea [26].

6.1.2 Sapro Virus (SaV).

Virus pequeños de con RNA de cadena sencilla con polaridad positiva, no envueltos con simetría icosaédrica, de la familia *Caliciviridae*. Este se caracteriza porque pese a que se encuentra ampliamente distribuido (Canadá, Túnez, Asia, Pakistán, Irán, entre otros) es poco frecuente como causante de GEA y como consecuencia de esto son muy pocos los brotes que han sido reportados, razón por la cual el impacto causado por este no ha sido completamente establecido. La mayoría de los brotes, o, los brotes que han sido reportados se asocian con casos de GEA en niños menores de 5 años, sin embargo debe tenerse en cuenta que la infección puede encontrarse en grupos de todas las edades [23,43,60,72].

La mayoría de los SaV tienen presentan un genoma organizado en 2 open reading frames (ORFs) ó marcos de lectura abiertos, sin embargo algunos contienen 3 ORFs: el ORF1 codifica para proteínas de la cápside o proteína de virión 1 (VP1) y el ORF2 codifica para VP2. Este virus también se caracteriza por mostrar una gran variedad genómica, dividida en cinco genogrupos: I, II, III, IV y V, de los cuales el GI, GII, GIV y GV se consideran como capaces de infectar humanos. En estudios recientes se ha descrito una amplia diversidad de SaV de los genogrupos I y II, los cuales pueden encontrarse clasificados en 7 y 5 genotipos respectivamente; además el genogrupo III infecta exclusivamente animales [23,29,43,60,72].

6.1.2.1 Incidencia de SaV.

SaV es una de las causas globales de GEA y se encuentra asociado a casos esporádicos con una prevalencia que se encuentra entre 0.3 y 9.3%, con un pico de incidencia entre los 6 meses y 2 años, aunque su infección se observa en niños de 5 años; siendo usualmente mucho menor que la de NoV [60,72].

6.1.2.2 Manifestaciones Clínicas de la infección por SaV.

Deshidratación, dolor abdominal, vomito, fiebre. La diarrea causada por este agente se caracteriza por ser generalmente suave, sin embargo pueden haber episodios de diarrea severa [72].

6.1.2.3 Técnicas de Detección y Diagnóstico para SaV.

En el caso de este agente viral se usa la RT-PCR, caracterizada por su alta sensibilidad y por ser un método efectivo para la investigación epidemiológica molecular, sin embargo, hay investigadores que prefieren la ELISA pese su baja sensibilidad en comparación con la presentada por la técnica de PCR [43,69,72].

6.1.2.4 Variación estacional en la infección por SaV.

Las infecciones por este agente etiológico muestran una distribución según la estación, la mayoría de los casos se presentan durante invierno en climas templados y durante la temporada de lluvias de climas tropicales [69].

6.2 Rotavirus (RV).

Virus de 60 a 80nm, con un genoma compuesto por RNA de doble cadena sin envoltura con simetría icosaédrica, de la familia *Reoviridae* [89]. De este se han reconocido 7 grupos distintos, del A al G, siendo el grupo A la primera causa de GEA a nivel mundial sin embargo se han encontrado los grupos B y C asociados a infecciones en humanos [15,61]. En cuanto al grupo G se han descrito 14 serotipos G, 10 de los cuales afectan al ser humano y están correlacionados con las especificidades antigénicas de la glicoproteína VP7. La caracterización de los serotipos P ha sido difícil debido a que no están disponibles los reactivos adecuados, sin embargo se han caracterizado 8 serotipos P humanos, esto gracias a que se ha identificado la VP4 [61]. El serotipo A es el agente etiológico más frecuente en GEA en niños menores de 5 años, anualmente se presentan 111 millones de episodios caracterizados porque su cuidado puede ser casi exclusivamente en casa, 25 millones de visitas a la clínica, 2 millones de hospitalizaciones y de 352.000 a 592.000 muertes en menores de 5 años [5,32,33,40,63,66]. La cápside viral posee una triple capa formada por el core o capa interna que se caracteriza por contener en genoma viral el cual compromete 11 segmentos de RNA de doble cadena, cada uno de los cuales codifica para un producto de las proteínas virales estructurales (VP) o proteínas no estructurales (NSP); estas proteínas son determinantes del factor de virulencia del agente [61], razón por la cual es altamente contagioso [75].

Una de las principales causas de hospitalización en niños a nivel mundial por diarrea [62], siendo el responsable del 60% de todos los episodios en países en desarrollo y un 40% en países desarrollados [93]. Se había estimado en 2003 que era la causa de una media de 440.000 decesos en niños menores de 5 años a nivel mundial, de los cuales la mayor cantidad se puede observar en la India en contraste con Colombia donde observamos una menor cantidad tasa (Fig. 1) [63]. Recientes estudios sugieren una disminución de esta tasa las últimas 2 décadas [62]. Infecta niños menores de 3 años tanto en países industrializados como en países en vía de desarrollo [61]. Se estimaban 453000 muertes en niños menores de 5 años atribuibles a diarrea causadas por RV en 2008, de los cuales la mayor cantidad se puede observar en la India en contraste con Colombia donde observamos una menor cantidad tasa (Fig. 2) [57]. Es necesario genotipificar el rotavirus de los casos identificados para compararlos en etapas posteriores con el fin de reconocer la introducción o circulación de nuevos genotipos y por tanto responder a los retos en material de inmunidad y susceptibilidad implicada en la aparición de genotipos diferentes a los contenidos en las actuales vacunas [67].

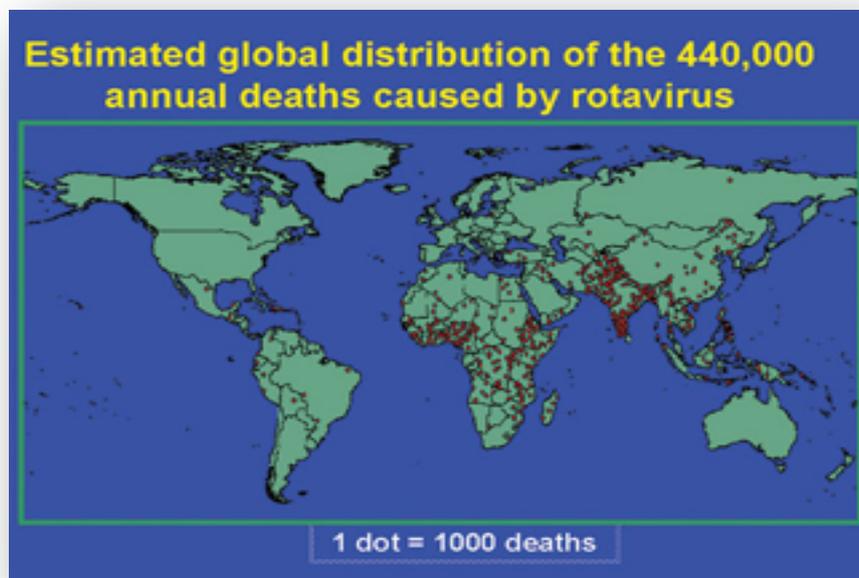


Figura 3. Distribución estimada global de 440,000 (352,000-592,000) muertes en niños causada por diarrea por Rotavirus.
TOMADA Y MODIFICADA DE PARASHAR ET AL, 2003.

453 000 global child rotavirus deaths, 2008

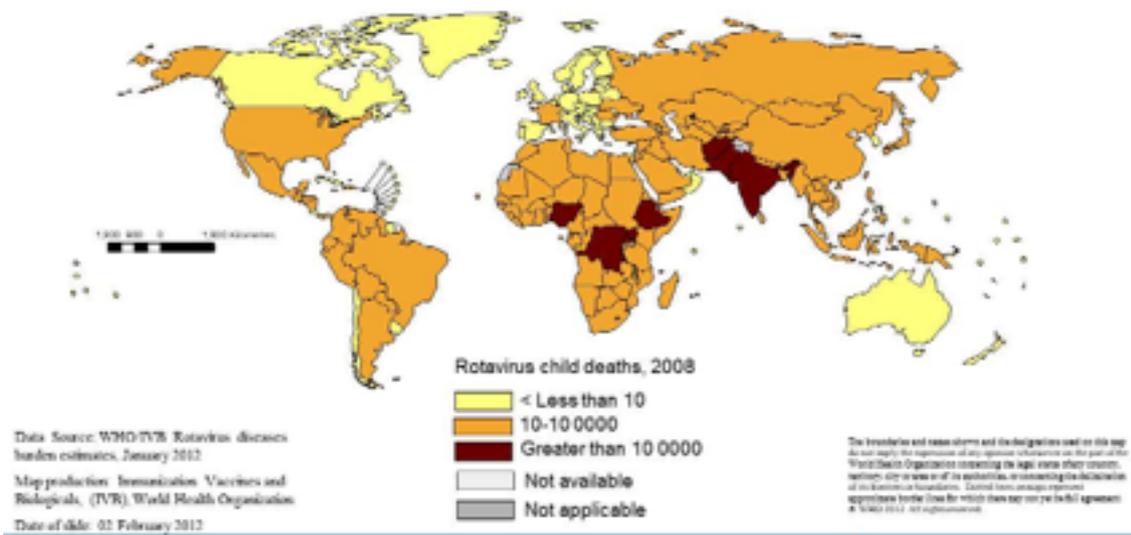


Figura 4. Distribución estimada global de 453,000 muertes en niños causadas por diarrea por Rotavirus.

TOMADA Y MODIFICADA DE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2012.

6.2.1 Epidemiología e Incidencia de RV.

Este virus es un agente ubicuo, caracterizado por generar una infección frecuentemente asintomática cuando es causada por cepas inusuales. La infección en adultos es usualmente subclínica y es ocasional en padres cuyos hijos cursan con la enfermedad, en pacientes inmunocomprometidos (incluyendo VIH+), adultos mayores y viajeros (sobre todo los que frecuentan o realizan viajes a países en vía de desarrollo) [61].

La mayoría de infecciones por RV se debe a los serotipos P y G del grupo A, en la región de América, en especial en los países en vía de desarrollo [7], los serotipos más frecuentemente encontrados son G1 y G2, seguidos por G3 y G4. Entre los genotipos P, la mayor circulación corresponde a P(4) y P(8), seguidos de P(6) y P(10) [10]. En Colombia se han identificado los genotipos P(4), P(6), G3 y G9 [10]. En cuanto al RVA se ha descrito que posee características epidemiológicas como variación estacional, mortalidad, edad de infección, genotipos circulantes, forma de transmisión y la dosis mínima infecciosa difiere en estudios de países desarrollados y en vía de desarrollo, lo que tiene un impacto en cuanto a la eficacia de la vacuna contra el RVA en diferentes partes del mundo [7].

De igual forma hace 25 años se describió el comportamiento epidemiológico del RVC y se concluyó que es similar al de RVA, sin embargo, la diferencia radica en que es de menor prevalencia en niños menores de 5 años [33].

Se ha demostrado un gran impacto en cuanto a las infecciones causadas por este

agente, siendo una situación especialmente crítica en países con servicios de salud precarios, donde la diarrea es aún una importante causa de muerte, dado el poco acceso que se tiene a una terapia de hidratación y por la alta prevalencia de malnutrición en población infantil [40], por esta posible razón en Colombia se ha estimado que RV causa 1/2000 muertes, 16 hospitalizaciones y 631 visitas al médico por cada 1000 niños en 2004 [81].

6.2.2 Forma de Transmisión de RV.

Característicamente es de persona a persona, por vía fecal-oral, incluso puede haber dispersión mediante secreciones respiratorias de igual forma se han reportado brotes vinculados con alimentos contaminados [15,61]. Los Rotavirus son excretados en concentraciones muy altas $>10^{12}$ partículas/gramo, durante varios días tanto en heces como en el vómito de los individuos infectados [18].

6.2.3 Variación estacional en la infección por RV.

La distribución de RV varía según la geografía y el nivel socioeconómico [15]. El pico epidémico ocurre en la temporada de invierno en países de clima templado [33], además de presentar predominancia durante otoño e invierno en países de climas tropicales [61], sin embargo su ritmo estacional no es ampliamente entendido [75].

6.2.4 Manifestaciones Clínicas de la infección por RV.

El vómito empieza temprano en el curso de la enfermedad y esta seguido por la diarrea acuosa que puede ser de corta duración o severa, con deshidratación secundaria a la pérdida de fluidos gastrointestinales. Es frecuente observar fiebre y dolor abdominal. La fiebre y el vómito ceden a los 2 a 3 días de la enfermedad, sin embargo la diarrea suele persistir por 4 a 5 días. La severidad de la infección puede pasar de ligero (síntomas como pocas pérdidas de heces, generalmente es poco aparente clínicamente) a vómito profuso, diarrea, fiebre e incluso la muerte [75].

6.2.5 Patogenesis e Inmunidad.

Rotavirus infecta el epitelio vellosos del intestino delgado (SI), allí ocurre su ciclo replicativo y es cuando las partículas infecciosas se liberan en el lumen intestinal y comienzan a replicarse en áreas distales del SI. La infección generalmente está confinada a la mucosa intestinal. Incluso los rotavirus pueden encontrarse en la lámina propia y en los ganglios regionales, la replicación en estos sitios y la dispersión sistémica usualmente no ocurre en personas inmunocompetentes [61]. Pese a las características de la mucosa intestinal, los Rotavirus inducen una respuesta inmune a nivel intestinal [61], inducida por la presencia de las proteínas de superficie viral (VP4 y VP7 seguidas por la VP6 –grupo antigénico que hace de segundo revestimiento viral), la respuesta inducida se da por medio de anticuerpos neutralizantes que actúan directamente en la proteína G o VP7

[75]. Además de esto, se observa que pese a que RV induce una respuesta inmune tanto celular como humoral, se ha prestado menor atención a la última debido a la dificultad que se presenta para llevar a cabo los experimentos, esto desde el punto de vista ético [75]. La inmunidad intestinal protege contra la diarrea por rotavirus y este es el logro de la vacuna. En niños lo más importante es neutralizar los Anticuerpos primarios contra el las cepas del serotipo G. La protección contra rotavirus está correlacionada con los títulos de anticuerpos en suero [61]. Cabe resalta que la protección inmune aumenta con cada nueva infección [61].

6.2.6 Técnicas de Detección y Diagnóstico de RV.

Se detectan los antígenos por inmunoensayo (EIA) una semana luego de la infección o por más de 30 días en pacientes inmunocomprometidos [61]. De igual forma se realiza PCR.

6.2.7 Tratamiento para RV.

La mayor consecuencia médica de la infección por este agente es la deshidratación, esto debido a la pérdida de electrolitos y fluidos por causa de ladiarrea y vómito que son las que lideran el colapso fisiológico sin tener un tratamiento efectivo como tal, lo unico que se puede hacer es reemplazar de fluidos y electrolitos por vía oral usando soluciones comercialmente disponibles (Terapia de rehidratación oral (ORT) [41]. Pero la eficacia de este se encuentra limitada en muchos casos por la incapacidad del paciente de mantener la solución esto debido a el vómito constante y como consecuencia el agotamiento de la persona que esta cuidando, por lo cual la solución es la administración intravenosa de fluidos la cual llega a ser muy eficaz si se instituye de manera oportuna [75].

6.2.8 Inmunización y vacunación contra RV

“Más de un millón de lactantes y niños de corta edad mueren cada año a causa de la enfermedad neumocócica o de la diarrea por rotavirus. Muchas de esas muertes se pueden prevenir mediante vacunación” (OMS, 2012)

La mayoría de los niños experimentan al menos un episodio de GEA por RV antes de cumplir los 5 años, razón por la cual la principal estrategia de control y prevención de diarrea por RV es el uso de vacunas contra el agente etiológico [85], entonces la pregunta real para los desarrolladores de la vacuna sería ¿Qué respuesta inmune se correlaciona con los antígenos para brindar una protección contra la enfermedad [75]. La vacuna se desarrolló gracias al conocimiento de las cepas predominantes como la P(8)G1, P(8)G3, P(8)G4 y P(4)G4. Sin embargo se debe tener en cuenta que la prevalencia de estos serotipos depende del área geográfica [61]. Sin embargo pese a este avance la vacuna no induce respuesta inmune protectora contra el genotipo G2P(4), el cual es predominante en algunas zonas de Brazil [7] y en varios países de la región [85].

La vacuna contra RV se comenzó a desarrollar a principio de los años 80 usando la técnica Jenneriana enfocándose en que RV infecta normalmente animales. Se encontró que algunas de estas vacunas eran seguras pero la protección que conferían era

inconsistente. Las vacunas de segunda generación se basaron en virus animales configurados de tal manera que pudieran transportar proteínas de la cubierta de los RV humanos. Se desarrolló entonces la vacuna con el RV atenuado [75].

En Agosto de 1998, se autorizó la primera licencia de vacuna contra Rotavirus, Rotashield™ (Wyeth Laboratories), que consistía en una vacuna recombinante tetravalente, de formulación oral, cuyo uso fue recomendado para niños de 2, 4 y 6 meses de edad, sin embargo, luego de que aproximadamente 500000 niños fuesen vacunados con más de 1 millón de dosis la vacuna fue retirada del mercado debido a una asociación significativa con la intususcepción intestinal, presentando un riesgo estimado de 1:10000 [58].

En las últimas décadas, 2006, se han desarrollado 2 vacunas, Rotarix™ (GlaxoSmithKline) y Rotateq (Merck) [58] las cuales se encuentran disponibles en diferentes partes del mundo y han sido precalificadas por la OMS, además de ser recomendadas por el SAGE (Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización de la OMS) para su utilización global desde 2009 [57]. En cuanto a Rotarix™ se sabe que es una vacuna monovalente atenuada, caracterizada por parecerse a la infección natural sin desencadenar en ningún momento la enfermedad, esta indicada para la inmunización activa de lactantes contra el GEA por RV, además se ha demostrado que confiere protección cruzada contra los serotipos G1 y noG1 [85]. que se da de forma oral, ha sido formulada con la cepa RIX4414 genotipo G1P(8) y se ha caracterizado porque a nivel de Latinoamérica fue la primera incluida en el programa de Inmunización de Brasil en 2006 [7]. En un estudio realizado en Brasil se observó que los niños que recibían la vacuna antes de los 12 meses presentaban episodios menos severos de GEA por RV, que los niños que recibieron la vacuna luego de los 18 meses quienes presentaban episodios mucho más severos que los no vacunados [85].

En los Estados Unidos todos los niños reciben la vacuna contra el RV y se ha encontrada una mínima incidencia de este como agente causal de la GEA [85]. En cuanto a países latinoamericanos Brasil fue uno de los países pioneros en introducir a su Programa de Inmunización Nacional (EPI) la vacuna oral contra RV en Marzo de 2005, en acuerdo con las guías de la OMS en las cuales se recomendaba la inclusión de vacunas contra RV en los programas de inmunización de los países con el fin de tener un impacto significativo en la salud pública (OMS,2007) [85].

En Colombia, en 2007, en el Departamento del Chocó se capacitaron tanto a responsables como a personal operativo del PAI sobre la GEA por Rotavirus y el esquema planteado contra este, con el fin de cubrir la totalidad de los municipios que conforman este departamento, sin embargo se concluyó que para lograr una cobertura del 100% del territorio nacional deben buscarse estrategias para informar a la comunidad acerca de los beneficios que tiene la vacunación y sobretodo de completar los esquemas. Al observar esta falencia se propuso como estrategia diseñar una base de datos de población vacunada con las variables necesarias para hacer el seguimiento adecuado y la búsqueda de población cuando se completen los esquemas en la población infantil de un determinado municipio y reportarlos al vacunados del municipio de origen [40]. Sin embargo hasta 2009 se introdujo la vacuna antirrotavírica en el esquema nacional de vacunación [57].

- Esquema de Vacunación para Rotavirus: *“Todos los niños del mundo deben poder disfrutar los beneficios de la ciencia y de la experiencia derivados de las*

vacunas” [79]. Actualmente los esquemas de vacunación que se emplean en América Latina y el Caribe se rigen por el último documento de posición de la OMS sobre esta vacuna que recomienda que [57]:

- a. La primera dosis debe ser administrada entre las 6 y 15 semanas de edad.
- b. La última dosis se debe administrar antes de las 32 semanas de edad (correspondiendo a la segunda dosis de la vacuna monovalente y tercera de la pentavalente).

Según las coberturas de vacunación reportadas en América Latina para los primeros años pos introducción, existe una importante diferencia entre la cobertura del DPT3 y el rotavirus (2 o 3), debido muy probablemente a 2 factores[57]:

1. Los ajustes resultantes de la introducción de una nueva vacuna a un esquema de vacunación nacional y el hecho de que la vacuna antirrotavírica tiene edades límites para la administración de la primera y la última dosis.
2. A partir del tercer año de la introducción se observa que las coberturas del DPT3 y rotavirus (2 o 3) empiezan a aproximarse cada vez más. Lo que significa que los países están logrando vacunar a los niños a edades más tempranas, ya que la cobertura de vacunación contra el rotavirus, con sus restricciones de edad es similar a la DPT3.

Considerando los aspectos arriba mencionados y eliminando las actuales restricciones relativas a la edad para administrar la primera dosis (<15 semanas) y la última dosis (<32 semanas), lo que impide la vacunación de una gran cantidad de niños vulnerables; se podría inmunizar a niños que en la actualidad quedan excluidos de los beneficios de las vacunas contra el agente, y es probable que esto incluya a una población de niños más vulnerables a la enfermedad grave por rotavirus [57].

6.3 Astrovirus (AstV).

Virus pequeño de 28 nm, no envuelto con RNA de cadena sencilla con polaridad positiva, perteneciente a la familia *Astroviridae*, género *Mamastrovirus* [13,15,24,87]. Considerado un importante agente de diarrea nosocomial en hospitales infantiles [13], en brotes escolares, diarreas persistentes y asociado a diarrea en pacientes inmunosuprimidos [52]. Afecta comunmente a niños, personas inmunocomprometidas o inmunosuprimidas y adultos mayores [66]. Es considerado un gran problema de salud pública en países en vía de desarrollo [88].

Su genoma esta organizado en 3 ORFs: ORF1a el cual codifica para una serinproteasa, ORF1b codifica para polimerasa dependiente de RNA y el ORF2 codifica para la proteína estructural [19,24,88]. Además, este virus se caracteriza por presentar 8 serotipos descritos de los cuales el AstV-1 es considerado como el de mayor prevalencia y frecuencia [24,51,68], y los serotipos AstV-5, AstV-6 y AstV-7 presentan una frecuencia mucho menor [15,18,24,52,68,85]. Sin embargo pueden haber diferentes tipos de AstV circulantes en una misma área geográfica [68] y su observación va a depender de la ubicación [52]. Este agente ha sido reportado en Australia, Rhode Island y California como causal de diarrea infantil aunque muchas veces se pasa por alto [39].

6.3.1 Prevalencia de infecciones por AstV.

Su frecuencia a nivel mundial varía del 2 al 9%, sin embargo se ha llegado a pensar que esta podría aumentar hasta el 26%. Este agente afecta principalmente a la población infantil aunque, al igual que los anteriores ha sido asociado a infecciones en poblaciones de mayor edad [15] e incluso en poblaciones VIH. Debido a que se ha observado una incidencia del 38% en niños de 6 meses, se ha propuesto la incorporación de la vacuna contra AstV en el Programa Ampliado de Inmunización (OMS) la cual podría conferir inmunidad en etapas tempranas de la vida [52].

6.3.2 Manifestaciones Clínicas de la infección por AstV.

Se caracteriza por ocasionar diarrea acuosa con 3 o más evacuaciones diarias [68] de duración aproximada entre 2 y 4 días, siendo poco común el vómito, dolor de cabeza, fiebre, dolores abdominales y anorexia en niños menores de 2 años, pacientes inmunocomprometidos y personas de edad [18], la diarrea va seguida de el período de incubación que va de 3 a 4 días [68].

6.3.3 Técnicas de Detección y Diagnóstico de AstV.

Identificados por medio de EIA y RT-PCR [13,68,88].

6.4 Adenovirus Entérico (AdE).

Virus de 70nm de diámetro no envuelto con DNA de doble cadena y simetría icosaédrica [47,90,96]. Pertenecen a la familia Adenoviridae, género Mastadenovirus se han descrito 51 serotipos que se han agrupado en 6 subgéneros clasificados del A al F; de los cuales el subgénero A se ha asociado a la GEA [2,15,90,96]. Su cápside es de naturaleza proteica, posee 252 capsómeros que son los conformantes de la estructura que presenta, éstos capsómeros se caracterizan porque pueden ser de 3 tipos morfológicos: hexones, pentones y unas estructuras que se proyectan al exterior y se denominan fibras [89,90]. Siendo los Adenovirus entéricos los que se asocian a la enfermedad diarreica, y los más comunes asociados a esta en niños incluyen la especie F y especie A [2,96].

6.4.1 Prevalencia de infecciones por AdE.

Este presenta una menor frecuencia [50] sin embargo se ha encontrado que afecta fundamentalmente a niños menores de 2 años, en los que su frecuencia como agente causal de GEA se ve superada solo por la de los *Rotavirus* [15]. Según Vila Et al. (2009) los pertenecientes al subgrupo F [96] se encuentran asociados a casos de diarrea en niños menores de 3 años, pacientes inmunodeprimidos (VIH+) y pacientes transplantados de médula ósea [2,96].

Los adenovirus tipo 40 y 41 son causa importante de diarrea en menores de 2 años [82,96], la diarrea y los vómitos son los síntomas predominantes en infecciones entéricas por adenovirus, ya que suceden en 97% y 79% de los niños respectivamente, con una duración promedio de 9 a 12 días. La diarrea persistente se puede encontrar en el 33% de los niños infectados por el serotipo 40 [82].

6.4.2 Manifestaciones Clínicas de la infección por AdE.

Los principales síntomas son diarrea –de duración entre 7 a 8 días-, vómito y fiebre en un 40 a 90% de los casos; una característica de la infección causada por este agente etiológico se caracteriza por ser autolimitada [96]. Su período de incubación oscila entre los 8 y 10 días [96]. Además de lo anterior se incluyen neumonía, cistitis, conjuntivitis, diarrea, hepatitis, miocarditis, intususcepción y encefalitis [2,96].

6.4.3 Forma de Transmisión de AdE.

Característicamente oral-fecal [96].

6.4.4 Técnicas de Detección y Diagnóstico de AdE.

La microscopía electrónica –permite detectar los virus asociados a la gastroenteritis, sin embargo el problema de esta técnica son los altos costos que implica-; actualmente se utilizan otras técnicas como la RT-PCR y ELISA que poseen una alta sensibilidad [96]. Este virus es altamente detectable en el tercer día de infección [5].

6.4.5 Variación estacional en la infección por NoV.

No se suele observar un comportamiento estacional de la infección, aunque se ha descrito disminución en el verano [82].

6.4.6 Respuesta del Sistema Inmune frente a la infección por AdE.

La adquisición de anticuerpos en suero sucede a edades temprana de la vida, tal es así que a los 4-5 años el 50% de los niños han adquirido anticuerpos contra adenovirus entéricos [82].

7. EPIDEMIOLOGÍA DE LA GASTROENTERITIS VIRAL AGUDA.

7.1 Epidemiología de la Gastroenteritis Viral Aguda a nivel mundial.

La gastroenteritis aguda (GEA) es una de las enfermedades más comunes en niños y es la segunda causa de morbilidad y mortalidad a escala mundial, y es la causa más frecuente en el mundo subdesarrollado, en concreto en la mayoría de los países de América del Sur y Central [4,33,80].

Según Lovera Et al. (1999) es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo produciendo un fuerte impacto entre los niños. La enfermedad se contrae preferentemente durante los primeros 5 años de vida, se calcula que en los países en desarrollo, los niños presentan entre 3 y 10 episodios de diarrea anuales durante los primeros 5 años de vida, con una duración promedio de estos episodios de 4 a 6 días y una incidencia de 3.8 episodios por niño y por año en los menores de 12 meses, y 2.1 episodios por niño y por año en niños de 1 a 4 años [9,10] con la potencial deshidratación severa, alteraciones nutricionales y muerte. Además, se calcula que produce cerca de 1000 millones de casos por año a nivel mundial y se estima que cerca de 5 millones de niños mueren anualmente, la mayoría antes de los 2 años de edad [4,71]; sin embargo se debe tener en cuenta que en el año 2000 los casos habían disminuido a 2.1 millones [10].

Se calcula que en los países en vía de desarrollo esta infección ocasiona al año 111 millones de episodios de GEA, 25 millones de consultas médicas, 2 millones de hospitalizaciones y entre 352000 y 592000 muertes, pese a los recursos invertidos, los programas de prevención de la deshidratación, la ampliación de la cobertura del acceso al agua, el aumento de la calidad del agua y la mejora en el acceso a los servicios de salud [10]. En América Latina se estima que 10 millones de niños contraerán la enfermedad todos los años, de ellos, 2 millones consultarán, 75 mil deberán ser hospitalizados y 15 mil morirán [66]. En Colombia la diarrea sigue siendo una causa importante de muerte [9,10].

El comportamiento epidemiológico de los agentes virales asociados con la GEA depende de la zona geográfica, la época del año en que se haga su determinación (condiciones climáticas como la temperatura, humedad y temporada de lluvias) y la capacidad que presente el agente de tener comportamiento cíclico que lleve a que se presente en determinadas épocas y lugares [33,34].

7.2 Epidemiología de la Gastroenteritis Viral Aguda en Colombia.

En los últimos 27 años en el país se ha contado con diferentes fuentes de información que tienen una finalidad en la Salud Pública Nacional: 1) Certificados de Defunción del DANE -Departamento Administrativo Nacional de Estadística; 2) SIS-12, Enfermedades de Notificación Obligatoria; 3) SIVIGILA, Sistema de Vigilancia de Eventos de Interés en Salud Pública; 4) SIS-103, Morbilidad por Consulta Externa; 5) SIS-110, Morbilidad y Mortalidad por egresos hospitalarios; y 5) RIPS, Registro Individual de Prestación de Servicios, entre otros [11]. Pese a esto, se encuentran pocos informes epidemiológicos sobre GEA [33].

La mortalidad por GEA informada entre los años 1990-2001 por el DANE en menores de 1 año se caracterizó por presentar una tendencia al descenso, pasando de 160 por 100.000 a 80 por 100.000 niños menores de 1 año; sin embargo la tendencia en

cuanto a morbilidad se mantuvo estable en este lapso de tiempo [11]. En el año 2000 se informaron 1038 casos de muerte por GEA en menores de 5 años en los Departamentos de César, Nariño y Boyacá [33]. Los datos disponibles de DANE 2002, muestran que la GEA ocupa los primeros lugares de morbimortalidad en la población menor de 5 años y aunque los últimos años las tasas de mortalidad han descendido de 225 a 31,7 por 100,000 habitantes, las de morbilidad se han mantenido estables entre 113 y 110 por 100,000 habitantes [66]. Entre 2002 y 2003 se observó un leve ascenso en el número de casos, los resultados obtenidos en 31 Departamentos del país presentan una tasa de mortalidad de 3.75x100,000 habitantes menores de 5 años [33]. Para 2003 se estimó que la GEA por RV causó un promedio anual de 246,401 casos, 108,417 visitas ambulatorias, 37,258 hospitalizaciones y 560 muertes en niños menores de 5 años [66]. Entre Enero y Octubre de 2009, se realizó el primer reporte a diferentes agentes causantes de GEA, se capturaron 463 casos sospechosos de GEA de los cuales: 22,4% fueron positivos para Rotavirus, 4,9% para Adenovirus y 1,5% para Norovirus, dando como resultado que el agente más frecuentemente aislado e identificado en la población infantil fue el rotavirus en casos de diarrea con consecuente hospitalización [66].

En cuanto a las tasas de morbilidad se observó que los grupos de edad más afectados fueron los menores de 5 años que aportaron el 60% de los casos – 30% en menores de 1 año y 30% en niños entre 1 y 4 años de edad -. Este patrón se repitió a través de los años [11].

En nuestro medio la principal etiología de esta enfermedad en la edad infantil es la viral, definiéndose cuatro grandes categorías de virus como agentes etiológicos de la diarrea aguda: *Rotavirus*, *Astrovirus*, *Adenovirus* entérico y *Calicivirus* humano [10,15,59,70,76]. En el caso colombiano de los patógenos virales, el *Rotavirus* ha recibido atención especial por su asociación con la deshidratación grave, siendo un virus que afecta principalmente a los niños menores de 3 años y alcanza valores máximos de incidencia en niños de 6 a 24 meses de edad [9,10]. En cuanto a la infección causada por este agente, en el Informe Quincenal Epidemiológico Nacional de Agosto del 2003 se realizó una revisión de 14 estudios relacionados con el RV realizados entre los años 1973 y 2003, de los cuales se extrajo información útil para analizar la estacionalidad del agente y los grupos de edad más afectados en los primeros 59 meses de vida [11]. En cuanto a los otros patógenos como el Adenovirus se ha encontrado que es el responsable del 4 al 15% de los casos de GEA, por otro lado norovirus se ha descrito como agente causal de GEA en todas las edades y presenta una frecuencia inferior al 2% [66].

Hay tendencia a un mayor pico entre los meses de Febrero y Mayo y un segundo pico de menor intensidad, comparado con el primero entre los meses de Septiembre y Noviembre, donde se notifican entre 13% y 32% de resultados positivos para RV en niños en consulta externa [34]. Lo cual podría sugerir que la variación del Rotavirus es de carácter biestacional [11]. Resultado que sostiene el planteamiento previo que hace referencia a el clima como factor de riesgo.

En cuanto a los serotipos que afectan la población colombiana la literatura dice que la mayoría de las infecciones son producidas por Rotavirus de los serotipos P y G, del grupo A [9,10]; sin embargo en el informe mencionada anteriormente se muestra que el serotipo que más afecto a la población colombiana fue el G1, seguido del G2, G3 y por último el G4 [11,66].

Para evaluar el impacto en la Salud Pública, Cáceres et al (2003) diseñaron un estudio de casos y controles con una población de 190 niños menores de 5 años, según criterios clínicos (de acuerdo con lo establecido por la OMS), a esta población se le realizó

un ELISA para RV. Con la finalidad de determinar la relación entre la infección por Rotavirus y la severidad de la diarrea, así como la influencia de factores socioeconómicos, ambientales y de acceso a los servicios de salud en cuanto a la deshidratación por diarrea en una población infantil menor de 5 años. Los resultados fueron que entre los factores de riesgo se encontraba: la ignorancia de las madres acerca de la diarrea, los antecedentes de deshidratación, el desconocimiento de los signos de deshidratación y el bajo peso al nacer que presentan muchos niños además de las prácticas y conocimiento relacionado más que todo con el lavado de manos antes y después de ir al baño y antes de dar alimentos al menor, entre otros factores que reflejan el poco acceso que hay a los programas de promoción y prevención que tiene implementado el gobierno. Estos hallazgos invitan a reflexionar acerca de la importancia que tiene evaluar de forma sistemática los programas de Salud Pública para garantizar el cumplimiento de las metas logrando llegar a toda la población colombiana.

Teniendo en cuenta todos estos factores, un ejemplo que podría darse sería con respecto a los Departamentos como Atlántico y Chocó juegan un rol importante, debido a que hay falencias en muchos aspectos, por ejemplo la carencia de agua potable y el difícil acceso al sistema de salud por cuestiones de distancias y de la economía. En cuanto al Atlántico, Guerra et al (2009) informa que la GEA ocupa los primeros lugares de morbi-mortalidad en la población infantil menor de 5 años, especialmente en aquellos municipios en los cuales hay un gran porcentaje de necesidades básicas insatisfechas. El Chocó se caracteriza por tener necesidades básicas insatisfechas, pobreza, déficit en el acceso y en la calidad de la atención en los servicios de salud, falta de afiliación a Seguridad Social en Salud, desnutrición, lactancia materna inadecuada, zonas alejadas y de difícil acceso, que como se dijo anteriormente son factores asociados a las altas de morbi-mortalidad de la GEA [39].

Según Cáceres et al. (2003) rotavirus era el causante de una muerte por cada 2000 niños, 16 hospitalizaciones y 631 consultas por cada 1000 niños; En los años 2005 y 2006 el mismo autor reafirmó que la GEA continuaba siendo un problema importante de salud pública por ser una de las principales causas de muerte en menores de 5 años, debido al elevado número de casos que se presentan anualmente y por los gastos que genera el tratamiento médico general o específico de los enfermos. Gutiérrez et al. (2005) observaron la variación de datos acerca de la prevalencia de los agentes causales de esta enfermedad en ciudades como Bogotá, Medellín y Cartagena, poniendo especial énfasis en las infecciones causadas por RV; de igual forma observaron que no habían informes de GEA en ciudades intermedias o municipios como Facatativá, donde encontraron un índice de diarrea del 33.7% siendo el más alto, según este estudio, en el Departamento de Cundinamarca, seguido por Zipaquirá con un 17%. En 2009 se estimó que el agente causaba un promedio anual de 246,401 casos con 560 defunciones prevenibles, siendo un problema importante desde el punto de vista de la Salud Pública en el país [66]. Entre los factores protectores de esta enfermedad se encuentran la lactancia materna durante los primeros 4 meses de vida, los hábitos higiénicos adecuados –lavarse las manos y otras medidas de higiene personal- y la conservación adecuada de los alimentos.

En 2008 Ministerio de Protección Social implementó la aplicación de la Vacuna Rotarix en el esquema de inmunización nacional como complemento al PAI para niños con bajo peso al nacer, y en 2009 se acordó la aplicación de un esquema de vacunación consistente en 2 dosis a los niños entre 2 meses y 5 meses y 29 días de nacidos a partir del 1 de Enero de 2009 en el 100% de los municipios del país [66].

Es importante continuar con el fortalecimiento de las acciones de los Sistemas de Vigilancia de GEA, por un lado iniciar un estudio de la carga de la enfermedad por

Rotavirus en menores de 5 años [11], sin embargo también es importante ampliar esto a los otros agentes virales causantes de la enfermedad, tales como Calicivirus Humano, Adenovirus entérico y Astrovirus; porque pese a que Rotavirus es el agente más común ya existe una vacuna contra este agente, los demás no tienen aún método profiláctico de prevención o aún esta en desarrollo. Por otra parte este fortalecimiento permitiría determinar la epidemiología de los patógenos asociados o que se encuentran comprometidos como agentes causales de la enfermedad y orientar de esta forma unas medidas de promoción y prevención de la enfermedad, además de difundir estrategias de información, educación y comunicación dirigidas a toda la comunidad [32], teniendo en cuenta que a las poblaciones de escasos recursos y bajo nivel educativo se les debe explicar de forma práctica y sencilla para generar interés y conciencia.

8. DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA GASTROENTERITIS VIRAL AGUDA.

Generalmente el diagnóstico de GEA depende de la observación que haga el clínico basándose en los síntomas y en la anamnesis del paciente [87]. Tradicionalmente, en investigación se ha utilizado la microscopía electrónica, los ensayos inmunoenzimáticos y las pruebas rápidas de aglutinación en látex [93], además de la inmunocromatografía [92] con la finalidad de detectar los patógenos virales causantes de diarrea principalmente Rotavirus, Norovirus, Adenovirus [93] y Astrovirus [92]. De igual forma, en el área clínica se han empleado estas técnicas para obtener un diagnóstico con una mayor sensibilidad y especificidad, y de esta manera confirmar y determinar cual es el agente etiológico de la enfermedad [87].

8.1 Microscopía Electrónica (ME).

Técnica gold standard para el diagnóstico [76] aunque para algunos investigadores es un poco anticuada, en el ámbito diagnóstico es muy valiosa en cuanto a la vigilancia de enfermedades emergentes. En cuanto al ámbito investigativo mediante esta técnica se ha demostrado como las estructuras virales encajan entre si, se adhieren a otras células, la asimilación durante la replicación, y como se asocian con la maquinaria durante la replicación. Lo que provee información valiosa para el desarrollo de tratamientos o agentes antivirales y de estrategias para la elaboración de vacunas. En el caso de virus gastroentericos es una de las modalidades de diagnóstico que más gusta ya que permite atrapar un número suficiente de el agente causal de la enfermedad [28]. Adicional, es más rápida que la PCR ya que en algunos hospitales, las pruebas de PCR deben ser enviadas a un laboratorio de referencia [28]. En el caso particular colombiano, el mayor limitante para usar este método en el diagnóstico clínico es el alto valor que generaría el procesamiento de una sola muestra.

Sensibilidad de la prueba del 36% al 58% y especificidad de la prueba del 96 al 98% [76].

8.2 Aglutinación de partículas de latex (LA).

Método diagnóstico basado en perlas o beads de látex cubiertas con el Antígeno específico y pueden ser estables por varios meses, generalmente es un método simple, rápido puesto que el resultado sale en 10 minutos, específico y barato. . Es una prueba fácil de hacer además de que no necesita de equipo costoso ni personal técnico especializado [45].

Sensibilidad de la prueba 35% y especificidad de la prueba hasta del 100% [45].

8.3 Ensayo Inmunoenzimático (EIA)

Esta técnica se caracteriza por brindar una mayor sensibilidad en contraste con a observación directa -microscopia electrónica- y una alta especificidad cuando se usan anticuerpos monoclonales específicos para la detección de virus como el HuCV [92].

Sensibilidad de la prueba del 36% al 59% y especificidad de la prueba del 73% al100% [76].

8.4 Pruebas Moleculares (PCR).

La Reacción en Cadena de la Polimerasa -Transcriptasa Reversa (RT-PCR) es una técnica mucho más sensible que las EIA [76,92], caracterizada por ser rápida y confiable para la detección, identificación y tipificación de los agentes virales en muestras tanto clínicas como ambientales [29,44,76,92]. Es una técnica ampliamente utilizada tanto en investigación como en diagnóstico clínico [18,29,44].

Las principales razones para introducir estas técnicas moleculares -PCR- para diagnóstico clínico son: el corto tiempo que se necesita para emitir un resultado y la posibilidad de detectar virus difíciles de cultivar, que en este caso en particular serían la mayoría [93].

En cuanto a la RT-PCR se ha encontrado que se reduce el tiempo de análisis y se aumenta la sensibilidad con la habilidad que posee de detectar un número pequeño de copias del agente viral, sin embargo esta técnica lleva tiempo en su realización que consta de pasos como: la concentración, purificación y extracción de ácidos nucleicos de las muestras; lo que requiere de un gran tiempo de dedicación, de un laboratorio bien equipado –equipo costoso- y de personal especializado para el análisis de resultados [45]. Debido a la cantidad de pasos en la realización de la técnica hay una gran probabilidad de contaminación cruzada [45] o errores en el procesamiento (mezcla incorrecta, defectos en los cicladores térmicos, etc.) puede llevar a generar resultados falsos-negativos o falsos-positivos [29,44] por lo que se requieren altos niveles de calidad y de controles de calidad [45].

De igual forma se utiliza la PCR anidada como prueba diagnóstico esto gracias a su alta sensibilidad para las bajas concentraciones virales, en el caso de NoV, en muestras ambientales, sin embargo aún no hay un control disponible para este ensayo, razón por la cual los resultados no se pueden validar [44].

En cuanto a las pruebas serológicas las limitaciones se dan a causa de que los niveles de IgM luego de la exposición no son lo suficientemente altos como para ser detectados [44].

Sensibilidad de la prueba del 94% al 98% y especificidad de la prueba del 92% al 100% [76].

8.5 Inmuncromatografía (ICG).

La inmuncromatografía muestra una alta sensibilidad los resultados son comparables con los obtenidos por EIA, además es rápido y técnicamente sencillo [92] dado que precisa menor cantidad de muestra, requiere menor entrenamiento por parte del personal que la realiza [18] y representa bajos costos [44]. Razones por las cuales es ampliamente utilizado en la clínica [44].

Sensibilidad de la prueba del 97% y especificidad de la prueba del 84%.

9. PREVENCIÓN DE LA GASTROENTERITIS VIRAL AGUDA.

“Las vacunas encierran enormes posibilidades; la realidad inaceptable es que en el mundo en desarrollo, muchas personas seguirán excluidas de sus beneficios” (UNICEF, 2000)

Se puede reducir el riesgo de transmisión y de infección empleando un frecuente lavado de manos, desinfectando las superficies que puedan tener el agente etiológico con limpiadores a base de cloro; y de igual forma se han desarrollado métodos profilácticos como la vacuna contra *Rotavirus* [87] y aún se encuentra en desarrollo la vacuna contra *Norovirus*[14,26].

Las recomendaciones dadas por el SAGE con respecto a la vacunación contra *Rotavirus* son [57]:

1. En la región de las Américas, los países deberían insistir en la búsqueda de la vacunación de niños contra rotavirus en las edades ya establecidas, las cuales son: por lo general a los 2 y 4 meses ó a los 2, 4 y 6 meses de edad. Este esquema favorece la inmunización temprana de niños con mayor riesgo de morbi-mortalidad por diarrea causada por rotavirus. Sin embargo, puede considerarse la administración de la vacuna en cualquier momento de contacto para inmunización y antes del año de edad, en zonas de acceso difícil o de alta mortalidad por diarrea.
2. El GTA (Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS) pretende que, aquellos países que no han introducido la vacuna anitrotavírica reevalúen la carga de la enfermedad con el fin de considerar la introducción de la vacuna contra rotavirus. Esto en vista de la actual evidencia que demuestra el enorme impacto de administrar la vacuna en la reducción de la morbi-mortalidad por diarrea causada por rotavirus en la región.

El lavado de manos con jabón: ¿una vacuna autoadministrada?, una revisión sugiere que el lavado de manos con jabón podría llegar a reducir la incidencia de diarrea hasta en un 47% y salvar la vida de cerca de un millón de niños en todo el mundo, por el simple hecho de que, esta actividad interrumpe la transmisión de agentes patógenos, por lo tanto puede reducir significativamente la diarrea y otras enfermedades, como las infecciones respiratorias [51]. En el programa de lavado de manos con jabón, se hace referencia a un estudio realizado por Curtis y Caincross en 2003, en el cual se indica que: el lavarse las manos con jabón, sobretodo luego de tener contacto con heces –sea por defecación o por el contacto posterior con las deposiciones de un niño- puede reducir la incidencia de la diarrea entre un 42 y un 47%; lo cual es cierto incluso en aquellas zonas de elevada contaminación fecal y con un saneamiento deficiente [51]. Ya que el lavado de manos puede prevenir la transmisión de diversos patógenos, es posible que sea más eficaz que cualquier vacuna, razón que llevaría a considerarla como una “vacuna automedicada” si se llega a promover como una alternativa a una escala suficientemente amplia [51].

10. TRATAMIENTO DE GASTROENTERITIS VIRAL AGUDA.

Lo más importante es prevenir la pérdida severa de fluidos o deshidratación, por lo cual se recomiendan las sales de rehidratación oral (Terapia de rehidratación oral) [26,40,49,87] en el caso de una deshidratación leve y la administración de líquidos de forma intravenosa en los casos de deshidratación moderada o severa [49].

10.1 Terapia de Rehidratación Oral.

Se ha descrito que se ha observado una disminución considerable en la mortalidad por GEA gracias a las campañas mundiales para tratar la diarrea con Terapia de rehidratación oral (ORT), representando esto una colaboración entre la investigación biomédica básica y la aplicada [40].

La ORT abarca dos fases de tratamiento: 1) fase de rehidratación en la cual se administra agua y electrolitos como sales de rehidratación oral (ORS) con el fin de reemplazar las pérdidas y 2) fase de mantenimiento en la cual se incluye además de la sustitución de fluidos y electrolitos, una alimentación adecuada [40].

Pese a que no se han desarrollado aún antivirales, las estructuras de la polimerasa viral y proteasas son conocidas como sitios de unión con antígenos del grupo histosanguíneo gracias a la cristalografía de rayos-X, se convierten estas dos estructuras en blancos potenciales para el desarrollo de drogas

- Manejo en Casa: El tratamiento con ORS es simple y en casos en que no haya complicación puede ser suministrado en el hogar, independientemente del agente etiológico. La intervención temprana disminuye las complicaciones de la deshidratación y de la desnutrición, además de reducir las visitas a urgencias y hospitalizaciones [40].
 - o Inicio de la terapia: En todas las culturas el tratamiento para la diarrea inicia usualmente en casa. Debe alentarse entonces, a las familias a tener un suministro de ORS en todo momento en su hogar e iniciar la terapia tan pronto la diarrea comience. Pese a que esta solución de rehidratación oral puede hacerse de forma casera con las cantidades adecuadas de glucosa y sodio, se puede incurrir en serios errores; por lo cual, los preparados comerciales son los que se deben recomendar, además de que están disponibles y al alcance de todas las personas. También es importante mantener una dieta apropiada; en cuando a los bebés hay que brindarles alimentación de pecho o de biberón de forma frecuente y en cuanto a los mayores, hay que suministrar una mayor cantidad de líquidos [40].
 - o Evaluación de la gravedad: Los cuidadores deben estar en la capacidad de reconocer los signos de la enfermedad y/o cuando el tratamiento es fallido indicando que es necesaria la intervención médica. Se debe tener en cuenta que los niños con diarrea aguda son mucho más propensos a deshidratarse,

esto debido a que tienen una tasa metabólica mucho más alta y unas reservas de líquidos relativamente más bajas, por este motivo los padres de niños que presenten la enfermedad deben buscar de manera rápida el chequeo por parte del médico. Si hay presencia de fiebre en bebés y niños deben descartarse otras enfermedades graves como la meningitis y la sepsis. El examen clínico del niño evalúa signos vitales, grado de deshidratación y una historia mucho más detallada, además provee a los cuidadores unas instrucciones mucho más claras para el manejo de la enfermedad [40].

- o Referencias para la evaluación: En países desarrollados la decisión de llevar a un niño al consultorio médico para una evaluación generalmente se toma luego de realizar la consulta con el médico por teléfono [40].

De igual forma se debe tener en cuenta el grado de deshidratación para la terapia, son siete los principios básicos para guiar el tratamiento con el fin de que este sea óptimo [40].

1. Soluciones de rehidratación oral pueden ser usadas para la rehidratación.
2. La rehidratación oral debe realizarse rápidamente.
3. Para una rápida re-alimentación, se debe tener en cuenta la edad, y se recomienda una dieta sin restricciones tan pronto logra corregirse la deshidratación.
4. La lactancia no debe discontinuarse en ningún momento.
5. Si los niños son alimentados con fórmula no se recomienda hacer dilución de esta.
6. Las sales de rehidratación oral deben ser administradas por las pérdidas consecuencia de la diarrea.
7. No se deben administrar medicamentos ni pruebas de laboratorio innecesarios.

Cuadro 1. Siete principios de un tratamiento apropiado para niños con diarrea y deshidratación.

TOMADO DE Y MODIFICADO DE KING ET AL, 2003.

Pese a que el primer principio parece ser evidente por si mismo, en una encuesta realizada en los Estados Unidos se observó que los médicos tratan la deshidratación leve directamente con terapia intravenosa. El tratamiento en general debe incluir dos fases, tal y como se señaló previamente, que son la rehidratación y el mantenimiento. En la primera fase, haciendo referencia a la rehidratación el déficit de líquido se sustituye rápidamente, es decir durante 3 a 4 horas, y la hidratación clínica es alcanzada con éxito. En la segunda fase, o la de mantenimiento, deben mantenerse las calorías y los líquidos que se administran [40].

La realimentación rápida debe seguir una rehidratación rápida, esto con el fin de introducir rápidamente una dieta apropiada para el paciente, incluyendo sólidos, sin

restricciones. En caso de ser un bebé la lactancia materna debe ser continúa en todo momento, incluso durante las fases iniciales de rehidratación [40].

La dieta debe aumentarse tan pronto comience a haber tolerancia, esto con el fin de compensar las calorías perdidas durante la enfermedad. En cuanto a la restricción de lactosa, no es muy necesaria, sin embargo puede ser muy útil en el caso de diarrea en niños desnutridos. Los antidiarreicos no se recomiendan en el caso de bebés y niños, y los estudios de laboratorio deben ser estrictamente limitados para orientar la gestión clínica [40].

- Grados de deshidratación:
 - o Mínima: El objetivo del tratamiento para estos pacientes es proveer una dieta adecuada y continúa además de los fluidos adecuados, todo esto dependiendo de la edad del paciente. Se debe tener en cuenta que los pacientes con diarrea tienden a aumentar la ingestión de líquidos con el fin de compensar lo que se está perdiendo y mantener cubierta su necesidad [40].
 - o Leve a moderada: En los niños hay tendencia de pérdida rápida de fluidos por lo cual deben ser rápidamente reemplazados. El estado debe ser reevaluado en forma regular y podría terminar en urgencias. Luego de corregida la deshidratación, el manejo debe ser implementado en el hogar y a los cuidadores entonces, se les enseñan las técnicas para rehidratación en casa incluyendo una alimentación continúa, de igual forma deben comprender que en caso de no observar ningún cambio o si empeoran los síntomas deben regresar al hospital [40].
 - o Severa: Esta constituye una emergencia médica que requiere una inmediata rehidratación intravenosa [40].
- Limitaciones de la ORT: Aunque esta terapia se recomienda a grupos de todas las edades, incluso para diarreas de cualquier etiología, existen ciertas restricciones acerca de su uso. Pues, en niños se puede llevar a un shock hemodinámico por lo cual la administración de soluciones orales podría estar contraindicada, además porque podría haber afección de la vía respiratoria. Sin embargo los niños presentan una buena respuesta a esta [40].
- Elección de ORS: En 1975 la OMS y UNICEF acordaron promover las ORS individuales compuestas por 90mmol/L de Sodio, 20mmol/L de Potasio, 80mmol/L de Cloruro, 30mmol/L de Base y 2% de Glucosa 111. Esta composición fue seleccionada por ser una solución sencilla que puede ser usada en el tratamiento de diarrea causada por diferentes agentes infecciosos y asociarse con diversos grados de pérdida de electrolitos [40].
 - o Nuevas soluciones: Las nuevas recetas han incluido la adición de cotransportadores de sodio como alanina, glutamina y glicina; o complejos carbohidratos sustituyentes para la glucosa como el arroz y otros ORS a base de cereales. Sin embargo las preparaciones con bases de aminoácidos

no han mostrado tener una mayor eficacia sin embargo son mucho más costosas que las tradicionales [40].

Las ORS a base de arroz son bastante recomendables sobre todo si su preparación es casera pudiendo llegar a ser un tratamiento eficaz para deshidratación causada por ejemplo por el cólera. Sin embargo, en países en vía de desarrollo los paquetes de ORS disponibles en el mercado son mucho más seguros por lo cual son la primera opción de la mayoría de los médicos [40].

Otros potenciales aditivos incluyen sustancias capaces de liberar ácidos grasos de cadenas cortas, se presume que su mecanismo de acción es generar un aumento de la absorción sodica en el colón [40].

10.2 Ondansetron.

La ORT se utiliza en niños con deshidratación leve a moderada. En emergencias se escoge la opción intravenosa sobre la ORT cuando el mayor síntoma es el vómito [22]. Los médicos generales son los que emplean más frecuentemente el uso de antieméticos en urgencias para tratamiento de GEA en comparación con los pediatras [49], sin embargo Mehta et al (2006) señala que el uso de antieméticos bien tolerados puede reducir la necesidad de terapia intravenosa y evitar la admisión a hospitalización a causa de la deshidratación.

Este medicamento es una Serotonina antagonista del receptor 5-HT₃ sin presentar actividad antagonista con la Dopamina. Actualmente se recomienda como parte del tratamiento antineoplásico en niños y adultos para prevenir náuseas y vómitos asociados con los quimioterapéuticos; sin embargo los efectos adversos de su uso son Dolores de cabeza, estreñimiento y mareos [49].

Mehta et al (2006) describe dos estudios realizados en población infantil, usando ondansetron con un placebo, como conclusiones se determinó que es necesario un mayor investigación con el fin de evaluar el papel de este medicamento en el tratamiento para GEA, sin embargo, la evidencia actual demuestra algunos de los beneficios que trae su uso sin establecer las circunstancias clínicas en las cuales podría ser indicado. Pese a que este es un antiemético bien tolerado, su uso para la GEA debe seguir siendo un criterio netamente de los médicos tratantes, quienes deben considerar los posibles eventos adversos.

Una simple dosis de ondansetron mejora el éxito de ORT en niños deshidratados con GEA, la dosis oral es bien tolerada y resulta en una reducción de más del 50% en ambas proporciones de niños que vomitaban durante la ORT y la proporción de tratados con fluidos intravenosos [22].

La administración de ondansetron líquido tres veces al día por dos días reduce el vómito en emergencias, el uso de fluidos intravenoso y la necesidad de hospitalización [22].

11. CONCLUSIONES.

- Cabe resaltar que la GEA sigue siendo una enfermedad que afecta a los niños menores de 5 años, tanto a nivel mundial como a nivel Colombia, pues los reportes y la bibliografía revisada demostraba unos niveles altos de esta por lo cual sigue siendo un reto para la salud pública.
- En cuanto al principal agente causal, hay una ambivalencia en los textos consultados puesto que algunos consideran que sigue siendo el Rotavirus mientras que, otros hablan del Norovirus como el principal. Sin embargo, estos son los dos principales agentes ya que presentan una alta incidencia comparado con los otros.
- En cuanto a la información consignada en los informes epidemiológicos revisados se pudo observar que, en todos se hacía referencia a la GEA causada en su mayoría por Rotavirus, y muy pocos informaban la incidencia de Norovirus como agente causal, lo que muestra que a nivel clínico existe una seria falencia en cuanto a la realización y desarrollo de estudios poblacionales en los cuales se determine la frecuencia de agentes virales distintos de Rotavirus como causantes de la enfermedad, para implementar un plan de acción con medidas de promoción y prevención, por otro lado estando pendientes de cualquier avance con respecto a vacunación, para brindar de esta forma a la población infantil un escudo que permita evitar eventos desastrosos que puedan culminar en la muerte de los niños.
- Son varios los factores que juegan un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad (morbid-mortalidad) dentro de los cuales se pueden señalar: 1) El poco y precario acceso a servicios de salud que sean adecuados y satisfagan las necesidades básicas primarias de los usuarios que acuden a ellos; 2) Las falencias en cuanto a necesidades básicas, comprendiendo estas como, acceso a agua potable, en la mayoría de los municipios del país; 3) El desinterés e ineptitud de los entes gubernamentales por brindar soluciones viables para la prevención del desarrollo de la enfermedad.
- En cuanto a las pruebas de diagnóstico, se puede sugerir el uso de métodos de Inmunocromatografía para los diversos virus, gracias a las características del método, sensibilidad y especificidad; lo que permite un resultado en un tiempo corto para implementar un tratamiento o terapia adecuado, evitando el uso innecesario de antibióticos.

12. Referencias.

1. Alvarado-Rios,L. & Castillo-Aguilar,W. (2012) Gastroenteritis por Norovirus en Lima, Revista Medica Herediana, 23, 72-73.
2. Aminu,M. Ahmad,A.A. Umoh,J.U. de Beer,M.C. Esona,M.D. & Steele,A.D. (2007) Adenovirus infection in Children with Diarrhea Disease in Northwestern Nigeria. Annals of African Medicine, 6, 168-173.
3. Amorín, M.B. Schelotto, F. & Chiparelli, H. (1999) Agentes de Diarrea. Gastroenteritis. En: Temas de Bacteriología y Virología para CEFA (pp. 303-322). Montevideo, Uruguay: Librería Médica Editorial.
4. Amorín, M.B. Schelotto, F. & Gadea, M. (2008) Gastroenteritis. En Temas de Bacteriología y Virología para CEFA (pp. 163-188). Montevideo, Uruguay: Librería Médica Editorial.
5. Andreasi,M.S. Cardoso,D.D. Fernandez,S.M. Tozetti,I.A. Borges,A.M. Flaccadori,F.S. Santos,R.A. & Souza,M. (2008) Adenovirus, calicivirus and astrovirus detection in fecal samples of hospitalized children with acute gastroenteritis from Campo Grandes, MS, Brazil. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 103, 741-744.
6. Atmar, R.L. & Estes, M.K. (2001) Diagnosis of noncultivable Gastroenteritis viruses, the Human Calicivirus. Clinical Microbiology Reviews, 14, 15-37.
7. Borges,A.M. Dias e Souza,M. Flaccadori,F.S. & Cardoso,D.D. (2011) Monitoring the circulation of rotavirus among children after the introduction of the Rotarix™ vaccine in Goiana, Brazil. Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz, 106, 499-501.
8. Bucardo,F. Nordgren,J. Carlsson,B. Paniagua,M. Lindgren,P. Espinoza,F. & Svensson,L. (2008) Pediatric Norovirus Diarrhea in Nicaragua. Journal of Clinical Microbiology, 46, 2573-2580.
9. Cáceres, D. Estrada, E. DeAntonio, R. & Peláez, D. (2005) La enfermedad diarreica aguda: un reto para la salud pública en Colombia. Revista Panamericana de Salud Pública, 17, 6-14.
10. Cáceres, D.C. Peláez, D. Sierra, N. Estrada, E. & Sánchez, L. (2006) La carga de la enfermedad por rotavirus en niños menores de cinco años, Colombia, 2004. Revista Panamericana de Salud Publica,20,9–21.
11. Cáceres,D. Velandia,M. Izquierdo,V. Boshell,J. INS (2003) Enfermedad diarreica aguda e infección por rotavirus, Colombia, agosto de 2003. Informe quincenal epidemiológico nacional, 8, 321-332
12. Cermeño,J. Hernández,I. Camaripano,M. Medina,N. Guevara,A. & Hernández,C. (2008) Etiología de diarrea aguda en niños menores de 5 años Ciudad Bolívar, Venezuela. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, 28, 55-60.

13. Dennehy, P. Nelson, S. Spangenberg, S. Noel, J. Monroe, S. & Glass, R. (2001) A Prospective Case-Control Study of the Role of Astrovirus in Acute Diarrhea among Hospitalized Young Children. *The Journal of Infectious Diseases*, 184, 10-15.
14. Dolin, R. (2007) Noroviruses-Challenges to Control. *The New England Journal of Medicine*, 357, 1072-1073.
15. Dominguez, A. Godoy, P. Torner, N. Cardeñosa, N. & Martínez, A. (2009) Las Gastroenteritis Víricas: Un Problema de Salud Pública. *Revista Española de Salud Pública*, 83, 679-687.
16. Enfermedades Diarreicas (2009) Recuperado el día 16 de Marzo de 2012 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/es/index.html>
17. Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas (s.f.) Recuperado el día 7 de Marzo de 2012 de http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/265-gastroenteritis_agudas_viricas.pdf
18. Fariña, N. Galeano, M.E. Martínez, M. Ferreira, R. Vega, M. Espínola, E. Parra, G.I. Fígueredo, L. & Russomando, G. (2008) Sensibilidad y especificidad del método inmunocromatográfico utilizado para el diagnóstico de rotavirus. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 6, 5-10.
19. Finkbeiner, S. Kirkwood, C. & Wang, D. (2008) Complete genome sequence of a highly divergent astrovirus isolated from a child with acute diarrhea. *Virology Journal*, 5, 117.
20. Flewett, T.H. Bryden, A.S. Davies, H. & Morris, C.A. (1975) Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. *The Lancet*, 1, 4-5.
21. Flewett, T.H. Davies, H. Bryden, A.S. & Robertson, M.J. (1974) Diagnostic electron microscopy of faeces. II. Acute gastroenteritis associated with reovirus-like particles. *Journal of Clinical Pathology*, 27, 608-614.
22. Freedman, S. Adler, M. Seshadri, R. & Powell, E. (2006) Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *The New England Journal of Medicine*, 354, 1698-1705.
23. Fullerton, S. Blaschke, M. Coutard, B. Gebhardt, J. Gorbalenya, A. Canard, B. Tucker, P. & Rohayem, J. (2007) Structural and Functional Characterization of Sapovirus RNA-Dependent RNA Polymerase. *Journal of Virology*, 81, 1858-1871.
24. Gabbay, Y.B. Linhares, A.C. Oliveira, D.S. Nakamura, L.S. Mascarenhas, J. Gusmao, R.H. Heinemann, M. Macedo, O. & Leite, J.P. (2007) First detection of a human astrovirus type 8 in a child with diarrhea in Belém, Brazil: comparison with other strains worldwide and identification of possible three lineages. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 102, 531-534.
25. Gallimore, C.I. Barreiros, M.A.B. Brown, D.W.G. Nascimento, J.P. & Leite, J.P.G. (2004) Noroviruses associated with acute gastroenteritis in a children's day care facility in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 321-326.

26. Glass,R. Parashar,U. & Estes,M. (2009) Norovirus Gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*, 361, 1776-1785.
27. Glass,P.J. White,L.J. Ball,J.M. Leparc-Goffart,I. Hardy,M.E. & Estes,M.K. (2000) Norwalk virus open reading frame 3 encodes a minor structural protein. *Journal of Virology*, 74, 6581-6591.
28. Goldsmith,C. & Miller,S. (2009) Modern Uses of Electron Microscopy for Detection of Viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 22, 552-563.
29. Gomez-Santiago,F. Ribas-Aparicio,R.M. & Garcia-Lozano,H.(2012) Molecular characterization of human calicivirus associated with acute diarrheal disease in mexican children. *Virology Journal*, 9, 54.
30. González,G. Liprandi,F. & Ludert,J. (2011) Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela. *Journal of Medical Virology*, 83, 1972-1982.
31. Goodgame,R. (2006) Norovirus Gastroenteritis. *Current Gastroenterology Reports*, 8, 401-408.
32. Guerra,M. Palacio,D. Sibaja,E. Vergara,C. Ruiz,F. Maestre,R. Echeverría, E. Peñaloza,S. (2009) Vigilancia centinela de diarreas causadas por Rotavirus en el departamento del Atlántico de abril-junio 2009. *Informe quincenal epidemiológico nacional*, 14, 249
33. Gutierrez,M.F. Matiz,A. Trespalacios,A.A. Parra,M. Riaño,M. & Mercado,M. (2006) Virus diversity of acute diarrhea in tropical highlands. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 48, 17-23.
34. Gutiérrez,M.F. Urbina,D. Matiz,A. Puello,M. Mercado,M. Parra,M. Ajami,N. Serrano,P. Trespalacios,A.A. (2005) Comportamiento de la diarrea causada por virus y bacterias en regiones cercanas a la zona ecuatorial. *Colombia Médica* 26, (Supl 3), 6-14.
35. Holtz,L. Bauer,I. Rajendran,P. Kang,G. & Wang,D. (2011) Astrovirus MLB1 Is Not Associated with Diarrhea in Cohort of Indian Children. *Plosonem*, 6, e28647.
36. Kapikian, A.Z. (1996) Overview of viral gastroenteritis. *Archives of Virology Supplement*, 12, 7-19.
37. Kapikian, A.Z. Wyatt, R.G. Dolin, R. Thornhill, T.S. Kalica, A.R. & Chanock, R.M. (1972) Visualization by immune electron microscopy of a 27nm particle associated with acute infectious non-bacterial gastroenteritis. *Journal of Virology*, 10, 1075-1081.
38. Kidd, A.H. Jönsson, M. Garwicz, D. Kajon, A.E. Wermenbol, A.G. Verweij, M.W. & De Jong, J.C. (1996) Rapid subgenus identification of human adenovirus isolates by general PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 34, 622-627.
39. Klein,E. Boster,D. Stapp,J. Wells,J. Qin,X. Clausen,C. Swerdlow,D. Braden,C. & Tarr,P.(2006) Diarrhea Etiology in a Children's Hospital Emergency Department: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 43, 807-813.

40. Klinger, C. Klinger, L. Rojas-Sotelo, J. Ojeda, C. Velandia, M. (2009) Informe sobre vacunación contra rotavirus en el departamento del Chocó, septiembre de 2007 a diciembre de 2008. Informe quincenal epidemiológico nacional, 14, 327-332.
41. King, C. Glass, R. Breese, J. & Duggan, C. (2003) Managing Acute Gastroenteritis Among Children: Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy.
42. Koyama, S. Ishii, K. Coban, C. & Akira, S. (2008) Innate immune response to viral infection. Cytokine.
43. Lee, L. Cebelinski, E. Fuller, C. Keene, W. Smith, K. Vinjé, J. & Besser, J. (2012) Sapovirus Outbreaks in Long-term Care Facilities, Oregon and Minnesota, USA, 2002-2009. *Emerging Infectious Diseases*, 18, 873-876.
44. Lee, G.C. Chong, C.K. Lee, C.H. & Lee, S.T. (2008) Cell-culture-based immunochromatography for rapid detection of group A human rotaviruses in aquatic environments. *Environmental Technology*, 30, 37-43.
45. Lee, S. Lee, S. Park, S. Suh, C. Jheong, W. Oh, S. & Paik, S. (2011) Standardized positive controls for detection of norovirus by reverse transcription PCR. *Virology Journal*, 8, 260.
46. Lee, H. Park, Y. Kim, M. Jee, Y. Cheon, D. Jeong, H. & Ko, G. (2010) Development of a Latex Agglutination Test for Norovirus Detection. *The Journal of Microbiology*, 48, 419-425.
47. Lovera, A. & Manquilef, W. (1999) Detección y caracterización de adenovirus entérico en niños con cuadro de diarrea aguda en Santiago. Tesis de grado publicada. Universidad de Chile, Santiago, Chile. Recuperada el día 26 de Octubre de 2011 de http://www.cybertesis.cl/tesis/uchile/1999/lovera_a/pdf/lovera_a-TH.1.pdf
48. Martínez, L. Silva, N. García, N. & Monzón, A. (2006) Prevalencia de *Norovirus* en muestras de heces procedentes del laboratorio del Hospital José Gregorio Hernández. Catia, Caracas. *Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bionálisis Especial*, 9, 43-52.
49. Mehta, S. & Goldman, R. (2006) Ondasetron for acute gastroenteritis in children. *Canadian Family Physician - Le Médecin de famille canadien*, 52, 1397-1398.
50. Montes, M. & Iturriza, Gómara, M. (2008) Pruebas moleculares en el diagnóstico de la gastroenteritis aguda causada por virus. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26, (supl. 9), 81-85.
51. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial & Viceministerio de Agua y Saneamiento (s.f.) Programa Lavado de Manos con Jabón en Colombia.
52. Naficy, A.B. Rao, M.R. Holmes, J.L. Abu-Elyazeed, R. Savarino, S.J. Wierzba, T.F. Frenck, R.W. Monroe, S.S. Glass, R.I. & Clemens, J.D. (2000) Astrovirus diarrhea in Egyptian children. *Journal of Infectious Diseases*, 182, 685-690.

53. Nakagomi, T. Correia, J.B. Nakagomi, O. Montenegro, F.M.U. Cuevas, L.E. Cunliffe, N.A. & Hart, C.A. (2008) Norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. *Archives of Virology*, 153, 957-960.
54. Nusetti, S. Maldonado, A & Bastardo, J. (2001) Comparación de tres métodos diagnósticos para la detección de Rotavirus en heces de niños diarreicos. *Saber, Universidad de Oriente, Venezuela*, 13, 38-41.
55. O’Ryan, M.L. Peña, A. Vergara, R. Díaz, J. Namani, N. Cortés, H. Lucero, Y. Vidal, R. Osorio, G. Santolaya, M.E. Hermosilla, G. & Prado, V.J. (2010) Prospective characterization of norovirus compared with rotavirus acute diarrhea episodes in Chilean children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 29, 855-859.
56. Organización Mundial de la Salud (2012) 10 Datos sobre inmunización. Recuperado el día 11 de Marzo de 2013 de <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/es/index.html>.
57. Organización Panamericana de la Salud (Octubre, 2012) Informe final de la XX Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud realizada en Washington DC. Recuperado el día 11 de Marzo de 2013 de http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862&Itemid=1674&lang=es
58. O’Ryan, M. Hermosilla, G. & Osorio, G. (2009) Rotavirus vaccines for the developing world. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 22, 483-489.
59. O’Ryan, M. Peña, A. Vergara, R. Díaz, J. Mamani, N. Cortés, H. Lucero, Y. Vidal, R. Osorio, G. Santolaya, M.E. Hermosilla, G. & Prado, V. (2010) Prospective characterization of norovirus compared with rotavirus acute diarrhea episodes in Chilean children. *The Pediatric infectious disease journal*, 29, 855-859.
60. Parsa-Nahad, M. Reza, A. Makvandi, M. Reza, S. Jalilian, S. Pirmoradi, R. & Shamsi-Zadeh, A. (2012) Relative Frequency of Sapovirus Among Children Under 5 Years of Age With Acute Gastroenteritis at the Aboozar Hospital, Ahvaz, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 5, 359-361.
61. Parashar, U.D. Bresee, J.S. Gentsch, J.R. & Glass, R.I. (1998) Rotavirus. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 4, 561-570.
62. Parashar, U. Gibson, C. Breese, J. & Glass, R.I. (2006) Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. *Emerging Infectious Diseases*, 12, 304-306.
63. Parashar, U.D. Hummelman, E. Breese, J.S. Miller, M. & Glass, R.I. (2003) Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerging Infectious Diseases*, 9, 5. Recuperado el día 28 de Abril de 2013 de <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/5/02-0562.htm>

64. Parashar, U.D. Li, J.F. Cama, R. DeZalia, M. Monroe, S. Taylor, D. Figueroa, D. Gilman, R. & Glass, R. (2004) Human Caliciviruses as a Cause of Severe Gastroenteritis in Peruvian Children. *The Journal of Infectious Diseases*, 190, 1088-1092.
65. Prasad, B.V.V. Hardy, M.E. Dokland, T. Bella, J. Rossman, M.G. & Estes, M.K. (1999) X-ray crystallographic structure of the norwalk virus capsid. *Science*, 286, 287-290.
66. Silva, P.A. Santos, R.A. Costa, P.S. Teixeira, J.M. Giugliano, L.G. Andreasi, M.S. Leite, J.P. Schreier, E. & Cardoso, D.D. (2009) The circulation of human astrovirus genotypes in the Central West Region of Brazil, 104, 655-658.
67. Ramírez, C. Castillo, J. Rodríguez, J. Peláez, D. (2009) Características epidemiológicas de casos de gastroenteritis por rotavirus en menores de 5 años. Medellín, Barranquilla, Neiva y Bogotá, 2009. Resultados de la vigilancia centinela. Informe quincenal epidemiológico nacional, 14, 337-345.
68. Ramírez, C. (2010) Enfermedad diarreica aguda causada por rotavirus, Colombia, enero a junio, 2010. Informe quincenal epidemiológico nacional, 15, 375-380.
69. Rivera, F.P. Ochoa, T.J. Ruiz, J. Medina, A.M. Ecker, L. Mercado, E. Gil, A.L. Huicho, L. & Lanata, C.F. (2011) Norovirus prevalence in "pathogen negative" gastroenteritis in children from periurban areas in Lima, Peru. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105, 734-736.
70. Rohayem, J. (2009) Norovirus seasonality and the potential impact of climate change. *Clinical Microbiology and Infection*, 15, 524-527.
71. Román, E. Barrio, J. & López, M.J. (2010) Diarrea Aguda. En Asociación Española de Pediatría & Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Eds). *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición* (pp. 11-20). España: Ergón S.A57
72. Romani, S. Azimzadeh, P. Reza, S. Majidzadeh, S. Zali, N. & Jadali, F. (2012) Prevalence of sapovirus infection among infant and adult patients with acute gastroenteritis in Tehran, Iran. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 5, 43-48.
73. Rua, L. Souto de Oliveira, R. Goncalves, D.M. Werneck, K. Gagliardi, J.P. Pereira, M. & Cruz, L. (2008) Hospitalization due to norovirus and genotypes of rotavirus in pediatrics patients, state of Espírito Santo. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 103, 201-206.
74. Salazar-Lindo, E. Méndez, S. & Alcántara, J. (s.f.) Norovirus, El Agente Etiológico más Frecuente de Diarrea Aguda Acuosa en Niños Menores de 3 Años en Lima-Perú. Recuperado el día 30 de Abril de 2012 de <http://www.dsconsultsac.com/images/norovirus.lima.preliminar.04.03.08.pdf>

75. Shaw, A. (2006) The Rotavirus Vaccine Saga. *Annual Review of Medicine*, 57, 167-180.
76. Sommer, C. Mueller, W. & Resch, B. (2009) Two nosocomial norovirus outbreaks in the neonatal intensive and intermediate care unit. *Europe Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 18, 1133-1136.
77. Tavares, P. Sócrates, J.M. Sucasas, P. Gimenes, L. Souza, F. de Carvalho, R. Elsner, W. Gagliardi, J.P. & Dores, D. (2006) Detection of calicivirus from fecal samples from children with acute gastroenteritis in the West Central region of Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 101, 721-724.
78. Takeuchi, O. & Akira, S. (2009) Innate immunity to virus infection. *Immunological Reviews*, 227, 75-86.
79. UNICEF (2000) El poder de la Inmunización. En *El progreso de las naciones 2000*. Recuperado el día 11 de Marzo de 2013 de <http://www.unicef.org/spanish/pon00/>
80. UNICEF (2012) ESTADO MUNDIAL DE LA INFANCIA 2012. Recuperado el día 11 de Marzo de 2013 de http://www.unicef.org/lac/SOWC_2012-Main_Report_SP.pdf
81. Urbina, D. Young, G. & Arzuza, O. (2008) Viral gastroenteritis and diversity of rotavirus strains in Colombian children: a systematic review. *The Journal of infection in Developing Countries*, 2, 99-105.
82. Uhnoo, I. Wadell, G. Svensson, L. & Johansson, M.E. (1998) Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *Journal of Clinical Microbiology*, 20, 365-372.
83. Vacunas contra el Rotavirus (s.f.) Recuperado el día 6 de Mayo de 2012 de <http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Documents/ROTAVIRUS.pdf>
84. Vidal, R. Roessler, P. Solari, V. Vollaire, J. Jiang, X. Matson, D. Mamani, N. Prado, V. O’Ryan, M. (2006) Novel Recombinant Norovirus causing Outbreaks of Gastroenteritis in Santiago, Chile. *Journal of Clinical Microbiology*, 2271-2275.
85. Vieira, S.C. Gurgel, R.Q. Kirby, A. Barreto, I.P. Souza, L.D. Oliveira, O.C. Correia, Jde.B. Dove, W. Cunliffe, N.A. & Cuevas, L.E. (2011) Acute diarrhoea in a community cohort of children who received an oral rotavirus vaccine in Northeast Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 106, 330-334.
86. Vila, J. Álvarez, Martínez, M. Buesa, J. & castillo, J. (2009) Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27, 406-411.
87. Viral Gastroenteritis (25 de Febrero de 2011) Recuperado el día 25 de Mayo de 2012 de <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/faq.htm>.
88. Walter, J.E. Mitchell, D.K. Guerrero, M.L. Berke, T. Matson, D.O. Monroe, S.S. Pickering, L.K. & Ruiz-Palacios, G. (2001) Molecular epidemiology of human

