
Características clínicas y epidemiológicas de la infección por rotavirus en niños de Cumaná, Venezuela.

Antonio Maldonado¹, María C. Franco¹, Alberto Blanco¹, Luz Villalobos de B¹, Rosa Martínez¹, Isabel Hägel², Rosabel González² y Jesús W. Bastardo¹.

¹Grupo de Gastroenteritis Infecciosa, Postgrado en Biología Aplicada, Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Cumaná e

²Instituto de Biomedicina, Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

Palabras clave: rotavirus, diarrea, epidemiología, vacuna.

Resumen. Se estudió la tasa de detección de rotavirus humano del grupo A (RVH-A), así como su asociación con la clínica y epidemiología, en niños menores de 5 años con diarrea aguda que acudieron al Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, Venezuela, entre marzo de 2006 y septiembre de 2007. De 241 muestras fecales colectadas en este estudio, 47 (19,5%) resultaron positivas a RVH-A por ensayo inmunoenzimático y estuvieron presentes durante los 19 meses de estudio, con picos de mayor tasa de detección en los meses de marzo, abril y mayo (30,0%, 28,6% y 43,8%, respectivamente) de 2006 y septiembre (37,5%) de 2007. El 34% de los casos ocurrió en el grupo etario de 7 a 12 meses, y los varones fueron los más afectados (55,3%), así como las clases socioeconómicas obrera y marginal (72,4%). Los niños que recibieron alimentación no materna fueron mayormente infectados por RVH-A (61,7%). Se observó que la mayoría de los niños (72,3%) presentaron de 1 a 4 evacuaciones diarias, casi todas (83,0%) entre semilíquidas y líquidas, pero con pocos vómitos (38,2%) y muy pocos casos con fiebre (10,6%), sin embargo la deshidratación si resultó ser un síntoma significativo (OR=6,307; IC-95%=2,337-21,4; p = 0,0001) en los niños enfermos. Al comparar estos resultados con los de otros trabajos previos en la misma zona, se notó una disminución de la tasa de detección de RVH-A de más del doble, y los síntomas clínicos de la enfermedad rotaviral son los mismos reportados por otros autores. De 32 niños vacunados contra rotavirus, en 30 (93,8%) no se les detectó RVH-A en sus heces, y hubo una asociación significativa (OR=0,02434, IC-95%=0,0377-0,9171; p=0,037) entre los niños vacunados y la protección.

Clinical and epidemiological characteristics of rotavirus infection in children of Cumaná, Venezuela.

Invest Clin 2010; 51(4): 519 - 529

Key words: rotavirus, diarrhea, epidemiology, vaccine.

Abstract. The detection rate of group A human rotavirus (HRV-A), as well as its association with clinical and epidemiological parameters, was studied in children younger than 5 years old with acute diarrhea attending to the University Hospital "Antonio Patricio de Alcalá" of Cumaná, between march 2006 and september 2007. Of 241 fecal samples collected in this study, 47 (19.5%) were positive to HRV-A by immunoassay. Rotavirus were present throughout the study and the major detection rates were on march, april and may of 2006 (rates were 30,0%, 28,6% y 43,8%, respectively) and september of 2007 (37,5%). Thirty four percent of cases with HRV-A occurred in children of 7 - 12 months and males were the most affected (55.3%), as well as the worker and marginal socioeconomic classes (72,4%). Children that not received maternal feeding were the group mainly infected by HRV-A (61.7%). Most of the children (72.4%) had one to four evacuations/day, with few vomits (38.2%) and fever (10.6%). Almost all the feces (83.0%) had a liquid or semi-liquid aspect. When these results were compared with previous data of the same geographic area, we observed a two-fold decrease of the detection rate of HRV-A and the clinical symptoms were the same as reported by other authors. Of 32 children vaccinated against rotavirus, 30 (93.8%) did not have HVR-A in their feces and there was a significant association between the vaccinated children and protection.

Recibido: 07-09-09. Aceptado: 02-07-10.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la infancia y actualmente se considera uno de los principales problemas de salud pública infantil en todo el mundo (1). Se estima que, a escala mundial, hay 1,5 billones de casos de diarrea aguda cada año, y de 1,5 a 2,5 millones de muertes anuales en la población infantil menor de 5 años (2, 3).

El rotavirus humano del grupo A es la causa más frecuente de diarrea aguda que puede conducir a deshidratación grave y que potencialmente puede poner en peligro la vida de niños menores de dos años de

edad (4). Los rotavirus, clasificados como un género dentro de la familia Reoviridae, poseen simetría icosaédrica, no tienen envoltura lipídica y dentro de su triple cubierta proteica se encuentra su genoma de once segmentos de RNA bicatenario (5).

Cada año los rotavirus causan 138 millones de episodios diarreicos, dos millones de hospitalizaciones, y entre 454.000 y 705.000 muertes, de los cuales el 80% de estas muertes ocurre en países en desarrollo (1); y aproximadamente 1 de 295 niños mueren de esta enfermedad antes de los 5 años (4). Se calcula que al llegar a los cinco años de edad casi todos los niños habrán sufrido al menos una infección por rotavirus,

sin consideración de raza, o estatus socioeconómico (6).

En Venezuela los rotavirus han sido la causa más frecuente (30%-50%) de las consultas y hospitalizaciones por gastroenteritis, y en estudios basados en comunidades locales se ha estimado que ocurren 0,16 episodio/niño/año (7).

El principal objetivo del presente estudio fue relacionar la clínica y los datos epidemiológicos con la presencia de rotavirus humano en la población infantil menor de 5 años con diarrea aguda que asistieron al servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de Cumaná, Venezuela durante el período marzo de 2006 a septiembre de 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Como parte de un estudio multicéntrico nacional se realizó una investigación epidemiológica de tipo retro y prospectiva. Para su ejecución se tomaron en cuenta las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en grupos humanos y la declaración de Helsinki.

Población de estudio

La ciudad de Cumaná se encuentra ubicada en el estado Sucre, al Nor-oeste de Venezuela, con una población de 786.600 habitantes y una población infantil menor de cuatro años de 88.462. En este grupo etario se ha venido estudiando las gastroenteritis aguda infantil por RVH desde 1992, en el mismo centro hospitalario de la ciudad, motivo por el cual en esta nueva investigación se decidió incluirla nuevamente para fines de comparación y de establecimiento del efecto de la vacunación contra esta infección.

La población estudiada estuvo conformada por 241 niños menores de cinco años

que cursaron con diarrea aguda y acudieron al Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de Cumaná, Venezuela, entre marzo de 2006 y septiembre de 2007, y cumplieron con los criterios de (a) tres o más evacuaciones líquidas, semilíquidas, o una evacuación con sangre en el transcurso de 24 horas, y (b) una duración no mayor de 14 días.

No se incluyeron niños igual o mayores a 5 años de edad, con diagnóstico compatible con diarrea crónica, que estuvieran severamente desnutridos o con patología congénita diagnosticada, y pacientes cuyos representantes no autorizaron la realización del estudio en el niño.

Evaluación del paciente y toma de muestra

Después de informar al representante del niño de los objetivos y características del estudio y de obtener su consentimiento, se procedió a solicitar información del paciente a través de encuestas diseñadas para tal fin, con el objeto de recabar información epidemiológica (edad, sexo, estrato social, desnutrición y tipo de alimentación) y manifestaciones clínicas, (fiebre, deshidratación, número de evacuaciones, número de vómitos).

Se recolectaron 241 muestras de heces de igual número de niños, las cuales se mantuvieron en refrigeración hasta su llegada al laboratorio, donde se diluyeron al 10% (p/v) en buffer fosfato salino (PBS) y se congelaron a -70°C hasta el momento del análisis.

Identificación de los rotavirus humanos

La identificación de rotavirus del grupo A se realizó mediante el inmunoensayo enzimático (ELISA) pre/post de la casa comercial FUVESIN de Caracas, Venezuela.

El sistema de ELISA pre-post utiliza controles para reacciones inespecíficas al

incubar la muestra simultáneamente con un suero de un animal no infectado (suero pre) y un suero hiperinmune del mismo animal (suero post), lo que permite identificar los falsos positivos (o reacciones inespecíficas) cuando hay desarrollo de color con ambos sueros, pre y post.

Brevemente, el procedimiento consistió en: (a) sensibilización de la placa con los sueros pre y post, y su incubación en cámara húmeda a 4°C; (b) lavado de la placa y adición de la muestra de heces previamente diluida al 10% en PBS, el control positivo y el control negativo; incubación en cámara húmeda a 37°C (c) lavado de la placa y adición del conjugado IgG de conejo anti-rotavirus; incubación en cámara húmeda a 37°C; (d) lavado de la placa y adición del sustrato TMB para el desarrollo del color; (e) detención de la reacción con H₂SO₄ (2,4 N); (e) lectura de las reacciones en un microlector de ELISA.

Los resultados colorimétricos se obtuvieron de la siguiente manera: **Positivo:** DO pozos post / DO pozos pre ≥ 2 y DO pozos post – DO pozos pre $\geq 0,1$. **Negativo:** DO pozos post / DO pozos pre < 2 y DO pozos post – DO pozos pre $< 0,1$. **Indeterminado:** a) DO pozos post / DO pozos pre ≥ 2 y DO

pozos post – DO pozos pre $< 0,1$; b) DO pozos post/DO pozos pre < 2 y DO pozos post – DO pozos pre $\geq 0,1$.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos durante el estudio, se presentaron en tablas de distribución porcentual y se analizaron mediante estadística descriptiva.

Para asociar la positividad de rotavirus humano con los síntomas clínicos de la enfermedad y con las variables epidemiológicas, se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrado (χ^2) con corrección de Yates, considerándose estadísticamente significativo a un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

De 241 pacientes con gastroenteritis aguda, se detectó rotavirus humano del grupo A (RVH-A) en 47 (19,5%) por ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Los RVH-A estuvieron presentes en 17 meses de los 19 que duró el estudio (Fig. 1), mostrando las mayores tasas de detección en los meses de marzo (30,0%), abril (28,6%) y mayo (43,8%) de 2006 y septiembre (37,5%) de 2007. Se observó una

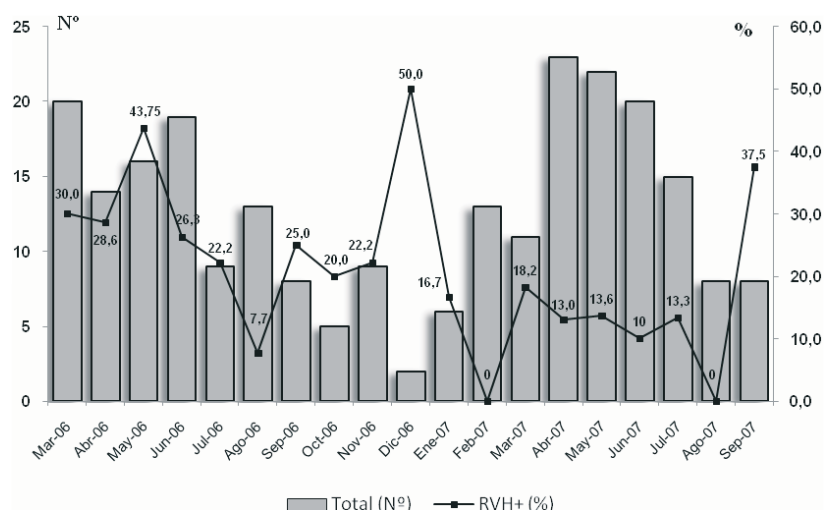


Fig. 1. Distribución mensual de los pacientes menores de 5 años con síndrome diarreico agudo y positivos a RVH-A.

disminución de la tasa de detección de RVH-A en los meses de abril a julio de 2007 a pesar de que el número de casos fue mayor que el del año 2006. En diciembre de 2006 la tasa de infección aumentó a un 50% pero fue debido a que solamente se colectaron dos muestras y una de ellas resultó positiva a RVH-A.

Con fines epidemiológicos, la positividad a rotavirus se relacionó con la edad, el sexo, el tipo de alimentación, estado socioeconómico y el estado nutricional de los pacientes pediátricos.

El grupo etario mayormente afectado por los RVH-A fue el de 7 a 12 meses (Fig. 2) con una tasa de detección de 34,0%, seguido por el de 13 a 24 meses con 23,4%. Se observó una diferencia significativa ($OR=7,086$; $IC-95\%=1,249-152$; $p=0,02743$) de la tasa de infección por rotavirus entre el grupo etario de 7 a 12 meses con el resto de los grupos etarios de la población infantil.

Aun cuando la tasa de infección en los varones estuvo 10,6% por encima de la tasa de infección en las hembras, no se encontró asociación estadística significativa entre ambos sexos cuando se compararon con los niños no infectados. Los tipos de alimentación que predominaron en los pacientes infectados por rotavirus fueron el de "leche no materna más otros alimentos" (61,7%) y el de "leche materna más otros alimentos" (19,1%), igual tendencia se observó en los pacientes no infectados. En estos dos tipos de alimentación los grupos etarios mayormente afectados fueron el de 7 a 12 meses (34,5%) y el 13 a 24 meses (88,9%), respectivamente (datos no mostrados). Solamente el 8,5% de los niños rotavirus positivo y el 7,2% de los niños rotonegativos resultaron eutróficos (Tabla I).

Los niños infectados (RVH+) y no infectados (RVH-) con rotavirus pertenecientes a la clase obrera, estrato IV según la clasificación de Graffar, fueron los más afecta-

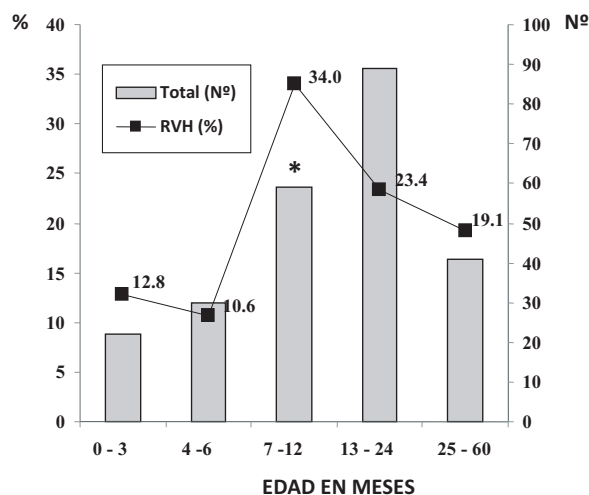


Fig. 2. Distribución por edad de los pacientes menores de 5 años con síndrome diarreico agudo y positivos a RVH-A.

dos (51,1% y 46,5%, respectivamente), y los pertenecientes a la clase media baja y marginal ocuparon el segundo lugar (Tabla I).

La presencia de rotavirus también se relacionó con los signos y síntomas clínicos más importantes de los niños diarreicos (Tabla II).

Del total de niños infectados con rotavirus 18 (38,2%) tuvieron vómitos y 34 (72,3%) presentaron entre 1 y 4 evacuaciones diarias. La fiebre no fue un signo significativo en los niños enfermos, sin embargo la deshidratación sí ($OR=6,307$; $IC-95\%=2,337-21,4$; $p=0,0001$).

Los tipos de heces predominantes en los niños que participaron en el estudio fueron las semilíquidas (42,6%) y las líquidas (40,4%) y la mayoría de ellas (57,4%) con moco, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas de estos signos con los de los controles.

La información sobre la vacuna anti-rotavirus (Rotarix®) aplicada a los niños fue suministrada por las madres (222) notándose que de 32 (14,4%) niños que recibieron al menos una dosis, 30 (93,8%) de ellos no presentaron rotavirus en sus heces. El análisis estadístico realizado entre los niños va-

TABLA I
POSITIVIDAD A ROTAVIRUS Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS EPIDEMIOLÓGICOS

Parámetros	RVH+ (%) n=47	RVH- (%) n=194	Valor de p*	Odds Ratio (IC 95%)
Desnutrición	4 (8,5)	14 (7,2)	p = 0,4974	0,8368 (0,2729-3,084)
Tipo de Alimentación				
Leche materna exclusiva	0	0		
Leche materna + agua	4 (8,5)	13 (6,7)		
Leche materna + alimentos	9 (19,5)	28 (14,4)	p = 0,5240	
Leche materna + leche no mat.	5 (10,6)	11 (5,6)		
Leche no materna	0	2 (1,0)		
Leche no materna + alimentos	29 (61,7)	140 (72,2)		
Sexo				
Femenino	21 (44,7)	84 (43,3)	p = 0,4970	1,057
Masculino	26 (55,3)	110 (56,7)		(0,5513-2,014)
Estrato social				
Clase Alta (I)	0	0		
Media Alta (II)	3 (6,4)	10 (5,1)		
Media Baja (III)	10 (21,3)	46 (23,7)	p = 0,9042	
Obrera (IV)	24 (51,1)	90 (46,4)		
Marginal (V)	10 (21,3)	48 (24,7)		

* = Chi cuadrado con corrección de Yates.

cunados y no vacunados versus presencia o ausencia de rotavirus (Tabla III) resultó significativo (OR=0,02434, IC-95%=0,0377-0,9171; p=0,037), lo que indica una asociación entre los niños vacunados y la protección contra rotavirus.

DISCUSIÓN

La OMS reportó para el año 1999 una tasa de detección de los rotavirus de 34% a 52% en países desarrollados y de 20% a 40% en países en vías de desarrollo (8).

En el presente trabajo, 241 muestras de heces fueron colectadas en un período de 19 meses y al investigar la presencia de

rotavirus por ensayo inmunoenzimático (ELISA), se detectaron 47 casos positivos, representando una tasa de detección de 19,5% de enfermedad rotaviral en niños menores de cinco años con diarrea aguda. Este resultado está dentro de lo señalado por la OMS y por la mayoría de investigadores en países en vías de desarrollo (9, 10). Sin embargo, difiere de trabajos realizados años atrás en Cumaná (11, 12) en los cuales se reportan tasas de detección de rotavirus superiores al tope de 40% señalado por la OMS para estos países.

Al comparar las tasas de detección reportadas por estos autores en los años 90 ($\geq 45,8\%$) con la obtenida en este estudio

TABLA II
Características clínicas de la Infección por rotavirus en pacientes pediátricos

Clínica	RVH+ (%) n=47	RVH- (%) n=194	Valor de p*	Odds Ratio (IC 95%)
Fiebre	5 (10,6)	25 (12,9)	p = 0,4315	1,242 (0,4678-3,839)
Deshidratación	4 (31,4)	72 (37,1)	p = 0,0001	6,307 (2,337-21,4)
Nº de Evacuaciones (años)				
1-4	34 (72,3)	119 (61,3)		
5-8	10 (21,3)	69 (35,6)	P = 0,2010	
9-12	2 (4,3)	5 (2,6)		
> 13	1 (2,1)	1 (0,5)		
Nº de vómitos				
0	29 (61,7)	113 (58,2)		
1-2	8 (17,0)	39 (20,1)	p = 0,7432	
3-4	5 (10,6)	28 (14,4)		
> 5	5 (10,6)	14 (7,2)		
Moco y sangre				
Ausencia	16 (34,0)	53 (27,3)		
Moco	27 (57,4)	114 (58,8)	p=1,955	
Sangre	0	4 (2,1)		
Moco y Sangre	4 (8,5)	23 (11,9)		

* = Chi cuadrado con corrección de Yates.

TABLA III
Relación entre Vacuna Antirotaviral y Frecuencia de Infección por Rotavirus

Vacuna	RVH+	%	RVH -	%	Total	Valor de p*	Odds Ratio (IC 95%)
Sí	2	6,25	30	93,75	32	p = 0,03688	0,02434
No	41	21,58	149	78,42	190		(0,0377-0,9171)
Total	43	19,37	179	80,63	222**		

* = Chi cuadrado con corrección de Yates. ** = 222/241pacientes (19 madres no supieron si se le aplicó o no la vacuna sus hijos).

(19,5%) se pudo constatar que las consultas hospitalarias de diarreas en Cumaná disminuyó más de la mitad. Esta disminución de los casos quizás fue debido a, primero, el uso generalizado del suero oral en niños diarreicos, el cual permitió a la madre re-

solver la situación en su hogar evitando así el traslado del niño al centro hospitalario, segundo, la creación y/o acondicionamiento de algunos ambulatorios en la ciudad de Cumaná permitiendo atender más oportunamente los casos diarreicos y evitando que

el niño acudiese al hospital para ser ingresado y finalmente registrado en el mismo, tercero, la aplicación de la vacuna antirotavirus, que se inició en abril de 2006 por parte del Ministerio de Salud, lo cual coincidió con el comienzo de este estudio.

Los rotavirus estuvieron presentes durante 17 de los 19 meses que duró el estudio, presentando las mayores tasas de detección en marzo, abril y mayo de 2006 y septiembre de 2007. Además, también se observó una disminución de la tasa de detección en los meses de abril a julio de 2007 en comparación al del año anterior. Este resultado difiere un poco de los encontrados por otros autores en esta misma región, en donde se encontró la mayor tasa de detección en los meses de septiembre y octubre de 1987 (13), en enero, julio y diciembre de 1993 (12) y en los meses de enero y abril de 1994 (11). Este perfil de distribución epidemiológica de los rotavirus, irregular en el tiempo, es común en los países tropicales, en los que la mayor tasa de detección de la infección por rotavirus puede aparecer en cualquier mes del año, y no ser influenciada por la escasa variación de la temperatura que ocurre en estos países durante todo el año, a diferencia de lo que se observa en los países templados (8, 10).

En este trabajo, el grupo etario mayormente afectado fue el de 7 a 12 meses seguido por el de 13 a 24 meses, resultados que están dentro del grupo de edades (3 a 24 meses) reportados en otros países del mundo (10, 14-16) y en otros estudios venezolanos (7, 11, 17, 18),

El haber encontrado pocos casos de diarrea aguda en el grupo etario de 0 a 3 meses podría estar indicando que éstos niños tienen resistencia contra rotavirus gracias a los anticuerpos maternos que los protegen durante los primeros meses de vida, pero el riesgo de infección aumenta a medida que dichos anticuerpos disminuyen (19, 20).

Es evidente que niños de ambos sexos son susceptibles al síndrome diarreico agudo por rotavirus, y aunque en algunos estudios no se ha observado una diferencia significativa entre la tasa de detección de la infección por rotavirus y el sexo de niños hospitalizados con síndrome diarreico agudo, otros han encontrado que la incidencia de infección por estos virus es ligeramente más elevada en los varones que en las hembras (10, 11, 14, 21). Resultados similares se pudieron apreciar en el presente estudio donde la presencia de rotavirus en relación al sexo de los niños diarreicos no fue significativa, aun cuando se observó un ligero aumento de la tasa de infección en los varones que en las hembras. Por otro lado, Thompson y col. (22) y Bazabe y col. (23) plantean que la mayor susceptibilidad de los varones a las infecciones está ligada al cromosoma X, ya que en él se encuentran los genes responsables del control del nivel de las inmunoglobulinas M.

El porcentaje de niños rotapositivos que recibieron el tipo de alimentación "*leche no materna más otros alimentos*" fue el mayor de todos. Quizás porque cuando la madre no amamanta a sus hijos sino, por el contrario, les proporciona leche artificial u otro tipo de alimento, esto podría constituirse en un vehículo importante de agentes etiológicos de la enfermedad diarreica (13).

El 51,1% de los niños que asistieron al centro hospitalario por diarrea aguda por rotavirus pertenecieron a la clase marginal (clase V), y alcanzó el 72% cuando se sumó a los de la clase obrera (clase IV). A pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre la presencia de rotavirus y el estado socioeconómico, este hallazgo indica que el riesgo a enfermarse es mayor en las poblaciones más pobres (11, 24) y son los que utilizan con mayor frecuencia los servicios públicos de salud (6, 25, 26).

La infección por rotavirus ocurrió con mayor frecuencia en niños que se encontra-

ron dentro de un rango normal de nutrición (eutróficos). Resultados similares se obtuvieron en estudios realizados en Cumaná en años anteriores (11). Otros estudios realizados en Israel detectaron rotavirus en niños con diarrea, en proporciones similares en desnutridos y bien nutridos (14). Estos resultados permiten inferir que la desnutrición no es una condición indispensable para que ocurra la infección por rotavirus, sino una consecuencia de ésta. Motivo por el cual la OMS ha propuesto que mientras más episodios de diarrea sufra un niño al año, más desnutrido y mayor retardo de crecimiento tendrá. Además, el riesgo de morir de un episodio de diarrea persistente o disentería es mucho mayor cuando el niño está desnutrido (27, 28).

Al comparar la tasa de infección por rotavirus con la aparición y duración de algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad diarreica, se observó que la mayoría de los niños (72,3%) presentaron de 1 a 4 evacuaciones diarias, casi todas (83,0%) entre semilíquidas y líquidas, pero con pocos vómitos (38,2%) y muy pocos casos con fiebre (10,6%). Estos datos difieren de los reportados anteriormente en la misma región (11), donde los vómitos y la deshidratación alcanzaron el 70,0% y 89,0%, respectivamente, y la fiebre el 20,0%.

Es notorio que estas manifestaciones clínicas hayan disminuido en el tiempo, lo que podría estar indicando un mejor manejo de las diarreas en esta región del país. Sin embargo, la presencia de fiebre moderada, los vómitos, la deshidratación y la consistencia semilíquida-líquida de las heces, siguen siendo consideradas como rasgos clínicos comunes del síndrome diarreico agudo por rotavirus (14, 21).

La vacuna anti-rotavirus (Rotarix®) fue incluida en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) del Ministerio de Salud en el año 2006, justo cuando comenzó este estudio, y se aplicó masivamente en nuestro

país logrando una cobertura de un 20-30% del total de niños (26). En el presente trabajo, 32 niños recibieron al menos una dosis de la vacuna anti-rotavirus y en 30 (93,8%) de ellos no se detectó rotavirus en sus heces. Este hecho podría estar indicando que la protección ofrecida por la vacuna está siendo eficiente, por lo menos en este primer periodo de estudio, y podría explicar el descenso de la tasa de detección en el segundo trimestre del año 2007. Sin embargo, se tendría que seguir con los programas de vigilancia epidemiológica, como lo recomienda la OPS/OMS, para estimar mejor el impacto de la vacuna en estos niños. Además, permitiría monitorear las cepas de rotavirus que circulen en la zona, detectando con tiempo la entrada de un nuevo serotipo que pueda iniciar nuevos brotes.

AGRADECIMIENTO

Al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Investigación (FONACIT) por el financiamiento del estudio a través del Megaproyecto Nacional N° G-2005000371, en el marco del Programa de Apoyo Directo a Grupos de Investigación en Venezuela.

REFERENCIAS

1. **Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI.** Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:304-306.
2. **Kosek M, Bern C, Guerrant RL.** The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003; 81:197-204.
3. **Black R, Morris S, Bryce J.** Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361:2226-34.
4. **Parashar U, Hummelman E, Bresee J, Miller M, Glass R.** Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5):565-72.

5. **Estes M, Kapikian A.** Rotaviruses. In: Fields Virology. Knipe D, Howley P, Griffin D, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, and Straus SE. eds. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business. 2007; pp.1917-1974.
6. **Estes M, Kapikian A.** Rotaviruses. In: Fields Virology. Knipe D, Howley P, Griffin D, *et al.* eds. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business. 2007; pp.1917-1974.
7. **Huttly S, Morris S, Pisani V.** Prevention of diarrhea in young children in developing countries. *Bull World Health Organ.* 1997; 75(2):163-174.
8. **Urrestarazu M, Liprandi F, Pérez E, Gonzalez R, Pérez-Schael I.** Características etiológicas, clínicas y sociodemográficas de la diarrea aguda en Venezuela. *Rev Panam Salud Pública* 1999; 6(3):149-156.
9. **World Health Organization (WHO).** Rotavirus vaccine: WHO position paper: *Wkly Epidemiol Rec.* 1999; 74: 33-38.
10. **Carvalho-Costa F, Assis R, Fialho A, Bóia M.** Detection and molecular characterization of group A rotavirus from hospitalized children in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 101: 291-294.
11. **Chaparro A, Matiz A, Mercado M, Trespacios A.** Estimación de la prevalencia de rotavirus a en población infantil de Facatativa Cundinamarca de enero a diciembre de 2002. *Universitas Scientiarum* 2004; 9: 15-22.
12. **Maldonado A, Bastardo J.** Epidemiología de los rotavirus humanos del grupo A en niños con diarrea aguda en Cumaná, Estado Sucre, Venezuela. *Saber* 1997; 9(2):62-69.
13. **Maldonado A, Bastardo J.** Prevalencia de subgrupos, serotipos y electroferotipos de rotavirus humano en Cumaná, Venezuela. *Invest Clin* 2003; 39(1):39-51.
14. **Maldonado A, Bastardo J.** Epidemiología molecular de rotavirus humano en Cumaná, Venezuela. *Acta Cien Venez* 1992; 43: 368-372.
15. **Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Calva Mercado J.** Pronóstico de la diarrea por rotavirus. *Salud Publica Mex* 2001; 43:524-528.
16. **Shariff M, Singh R.** A study of diarrhea among children in eastern Nepal with special reference to rotavirus. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21(2):87-90.
17. **Saravanan P, Ananthan S, Ananthasubramanian M.** Rotavirus infection among infants and young children in Chennai, South India. *Indian J Med Microbiol* 2004; 22(4):212-221.
18. **Pérez-Schael I, Rojas AM, Flores J.** Desarrollo de una vacuna anti-rotavirus. Pruebas de campo en Venezuela. *Act Cien Venez* 1991; 42:296-312.
19. **Pérez-Schael I.** The impact of rotavirus disease in Venezuela. *J Infect Dis.* 1996; 174 (Suppl.1):S19-21.
20. **Mata L, Simhon A, Urrutia J, Kronmal R, Fernández R, García B.** Epidemiology of rotaviruses in a cohort of 45 Guatemalan Mayan indian children observed from birth to the age of three years. *J Infect Dis* 1983; 148:452-461.
21. **Zheng B, Ma G, Tam J, Lo S, Hon M, Lam B, Yeung C.** The effects of maternal antibodies on neonatal rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:865-868.
22. **Bastardo J.** Epidemiología de la gastroenteritis aguda por rotavirus en Venezuela. En: Rotavirus y gastroenteritis. Publicaciones del Rectorado de la Universidad de Oriente. 1993; pp 29- 36.
23. **Thompson M, Mc Innes R, Willar H.** Genetics in Medicine. In: Genetics of the immune system. Fifth edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1991; p 337-347.
24. **Bazabe M, Sánchez H, Galindo E, Rodríguez M.** Enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años hospitalizados en el Hospital Santa Bárbara Integrado. Santa Bárbara. Honduras. Marzo-Abril 2007. *Temas de Investigación en Salud.* 2008; 2(1):1-6.
25. **Pérez M, Glass R, Alvarez G, Pericchi L, González R, Kapikian A, Pérez-Schael I.** Rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine is efficacious despite age, socioeconomic conditions and seasonality in Venezuela. *Vaccine* 2001; 19:976-981.
26. **Rao R, Vijaylakshmi N, Amarnath S, Ramesh I.** Viral gastroenteritis: A review. *Indian J Med Microbiol* 1994; 12(1):1-8.

-
27. **Pérez-Schael I, Salinas B, Materán M, Tomat M.** ¿Por qué una vacuna contra rotavirus? *Salus* 2007; 11(1):3-4.
 28. **World Health Organization (WHO).** Diarrhoea and nutrition. In *Medical education: Teaching medical students about diarrhoeal diseases*. Unit 7. 1995; pp 159.
 29. **Patwari A.** Diarrhoea and malnutrition interaction. *Indian J Pediatr* 1999; 66(1 Suppl.):S124-134.