

Síndrome diarreico por rotavirus en niños menores de 5 años inmunizados y no de la ciudad de Maracaibo, estado Zulia, Venezuela

Diarrheic Syndrome Due to Rotavirus in Immunized and Non-Immunized Children Under 5, in the City of Maracaibo, State of Zulia, Venezuela

**Atencio, R.^{1*}; Bracho, A.¹; Porto, L.¹;
Callejas, D.¹; Costa, L.¹; Monsalve, F.¹;
Villalobos, R.²; Atencio, MV.²; Osorio, S.²**

¹Escuela de Bioanálisis

²Escuela de Medicina

ratencio40@yahoo.com

Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

Resumen

La diarrea aguda es la causa más común de morbi-mortalidad infantil, donde el Rotavirus es uno de los principales agentes involucrados en las diarreas severas en niños menores de 5 años. El presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de rotavirus en una población infantil con cuadros diarreicos, vacunados y no vacunados que acuden a observación pediátrica del Hospital de Niños y Hospital Universitario de Maracaibo, estado Zulia en el período de Abril 2011 hasta Abril 2012, para ello se recolectaron 100 muestras de heces y para el diagnóstico se utilizó la técnica de Aglutinación Directa en partículas de Látex. Resultaron positivos un 43,6% (24/55) de niños no vacunados y 33,3% (10/30) de niños vacunados afectando principalmente a los menores de 1 año con predominio del sexo masculino con un 65,9% sobre el sexo femenino con 40%, la diarrea por el agente viral estudiado representó casi la mitad de las hospitalizaciones por gastroenteritis, encontrándose una diferencia estadística significativa de $p= 0.027$ en el número de evacuaciones del cuarto día, entre niños no vacunados (5) y vacunados (3). Los resultados de esta investigación muestran la circulación de rotavirus en niños vacunados y no vacunados, es por ello importante considerar que el presente reporte tiene como fin último alertar a la comunidad médica a considerar en todo niño con gastroenteritis la posibilidad de que se trate de un cuadro por RV.

Palabras clave: Rotavirus, Diarrea Aguda, niños.

Recibido: 06-02-13 / Aceptado: 06-05-13

Abstract

Acute diarrhea is the most common cause of morbidity and mortality in infants, where rotavirus is one of the main agents involved in severe diarrhea for children under five years. The present study aims to determine the presence of rotavirus in a vaccinated and unvaccinated pediatric population with acute diarrhea that came to the Children's Hospital and the University Hospital of Maracaibo, State of Zulia, for observation from April 2011 to April 2012. One-hundred stool samples were collected and direct agglutination of latex particles was used for diagnosis. 43.6% of the unvaccinated children were positive (24/55) as were 33.3% (10/30) of the vaccinated children. Principally, children under 1 year were affected, predominantly males with 65.9% and females with 40%. Diarrhea due to the viral agent under study accounted for nearly half the hospitalizations for gastroenteritis. A statistically significant difference of $p = 0.027$ was found between the number of evacuations on the fourth day in unvaccinated (5) and vaccinated (3) children. Results of this research show rotavirus circulating in vaccinated and unvaccinated children. Therefore, the purpose of this report is to alert the medical community to consider that every child with gastroenteritis could possibly have RV.

Key words: Rotavirus, acute diarrhea, children.

Introducción

La diarrea es una de las enfermedades más comunes en los niños a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo (1), siendo responsable de tres a cinco millones de muertes al año (2). Durante los primeros seis años de vida los infantes son vulnerables a diversas enfermedades (3), varios informes demuestran que las bacterias, los parásitos y virus están implicados en la carga de esta enfermedad (4).

Los rotavirus (RV) son una causa importante de gastroenteritis o "diarrea aguda infantil". Presentan una distribución mundial y se observan en todas las razas, áreas geográficas, climas y estratos socioeconómicos (5). Es el principal agente viral causante de diarrea aguda en niños menores de 5 años y es responsable de aproximadamente el 6% de las muertes en este grupo etario (6).

El RV presenta fuerte asociación con la enfermedad grave, principalmente entre los 6 meses hasta los 5 años de edad (7,8). En Venezuela, la gastroenteritis por rotavirus constituye la primera causa de muerte infantil por

diarrea. Aproximadamente 300 niños menores de 5 años mueren cada año por rotavirus (9). Callejas y cols. (10) entre los años 1993 y 1995 reportaron en el estado Zulia, un 16,4% de rotavirus en muestras diarreicas en niños de diversos centros hospitalarios del estado; un 9,7% en el grupo control así como también 21,5% de incidencia en los niños menores de un año de edad. En el 2006, se registraron en el Estado Zulia un total de 231 muertes a lo largo del año (11) y en el 2008, semanalmente se reportaron entre 1900 y 8600 casos (12); sin embargo, el conocimiento de los agentes virales causales de diarreas y la etiología de los mismos es escasa en el estado, estos factores son sumamente importantes para establecer medidas acordes a la situación socio-económica de la población en estudio (13). Recientemente investigaciones realizadas en Ciudad Bolívar por Godoy y cols. (14), reportaron un 11,7% de positividad para RV en niños menores de 5 años.

Debido al gran impacto de este ente infeccioso en la población infantil, surgió la necesidad imperiosa del desarrollo de una vacuna para disminuir las tasas alarmantes de

mortalidad infantil asociadas a este virus. Se han descrito una gran cantidad de vacunas contra rotavirus (15,16).

En la actualidad existen dos vacunas altamente eficaces y seguras que podrían disminuir en forma significativa la mortalidad por esta enfermedad. La primera es Rotarix®, monovalente, desarrollada por GlaxoSmithKline (GSK) que contiene la cepa humana atenuada 89-12 (RIX4.414), con especificidad G1 P1A, siendo México el país de origen (12), fue autorizada para ser incluida en la cartilla nacional de vacunación en Abril del 2006 en nuestro país, mediante el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) para su aplicación masiva ya que contiene el serotipo G1(17), el cual se ha reportado que es el más común en Latinoamérica (18) y representa el 53% de las cepas productoras de diarrea (11). Estudios realizados en Finlandia y tres países latinoamericanos (México, Brasil y Venezuela) muestran los siguientes resultados en base a su eficacia: 86% contra los episodios severos de diarrea, 93% contra hospitalizaciones y 73% contra los serotipos G9 (19).

La segunda es Rotateq®, vacuna pentavalente desarrollada por MerckSharp &Dohme (MSD), que contiene 5 cepas re-arregladas a partir del virus WCR (G6P) y las cepas humanas con las especificidades G1, G2, G3, G4 y P, siendo Estado Unidos el país de origen (16), vacuna recombinante pentavalente desarrollada de rotavirus bovino-humano, usa la cepa de rotavirus bovino WC3 y contiene cinco cepas recombinantes que expresan la proteína de superficie VP7 de los rotavirus humanos de los serotipos G1, G2, G3 y G4, y la proteína VP4 del rotavirus humano correspondiente al genotipo (20); obteniendo finalmente un rotavirus de 5 serotipos de rotavirus humano; requiere 3 dosis, la primera al segundo mes de vida, la segunda al cuarto mes y la tercera al sexto mes (21); es impor-

tante señalar que esta vacuna solo está disponible en el sector privado (22).

En la actualidad, son escasos los trabajos que evidencian las prevalencias de agentes virales en heces, como es el caso de Rotavirus®. Sin embargo, Rivero y cols. (23) al estudiar enteroparásitos, rotavirus y adenovirus en una población de niños menores de 5 años aparentemente sanos, encontraron un 2,86% de Rotavirus mediante técnica de ELISA y aún más recientemente Maldonado y col (24) en un estudio realizado en Cumaná, Venezuela, reportan porcentajes mayores (19,5%) de positividad para rotavirus en niños con diarrea.

Por todo lo antes expuesto, se llevó a cabo este estudio, con el objetivo de determinar la presencia de Rotavirus en una población infantil con cuadros diarreicos, vacunados y no vacunados que acuden al Hospital de Niños y al Servicio Autónomo del Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM); aportando así conocimientos y cifras reales que permitan establecer planes de manejo para la prevención y corrección de las enfermedades gastrointestinales en esta región y por ende, mejorar la calidad de vida de la población.

Materiales y métodos

Población y muestra

La investigación se realizó en una población de niños menores de 5 años con síndrome diarreico vacunados y no vacunados contra Rotavirus, en el periodo Abril 2011- Abril 2012. Se recolectaron 100 muestras de heces, de las cuales 55 fueron de niños no vacunados y 30 de niños vacunados, tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión: menores de 5 años, de ambos sexos, con síndrome diarreico, que fuesen asistidos en el área de observación pediátrica del Hospital de Niños y Hospital Universitario de Mara-

caibo. Y como criterio de exclusión se tomó en cuenta: niños mayores de 5 años, sin síndrome diarreico, tratados con algún medicamento antidiarreico, antibiótico y/o antiparasitario. Como grupo control se seleccionaron 15 muestras de niños menores de 5 años sin diarrea, en las comunidades del Barrio San José y Milagro Sur, ambas comunidades del municipio Maracaibo con bajos recursos económicos y deficientes condiciones de saneamiento ambiental.

A todos los pacientes se les elaboró una encuesta en la que se definieron características clínicas, epidemiológicas, presencia de factores de riesgos de infección y nivel socioeconómico. Los padres o tutores legales de todos los pacientes pediátricos dieron su consentimiento informado por escrito según las Normas del Código de Bioética y Bioseguridad (25). Todos los procedimientos fueron realizados siguiendo los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigación en humanos (26).

Las muestras fecales de pacientes y controles se recolectaron en envases plásticos grandes, estériles, que fueron transportados en refrigeración y guardadas a temperaturas -20°C , para ser analizados posteriormente en el Laboratorio Regional de Referencia Viroológica de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

Metodología de Laboratorio

Detección de antígeno de RV grupo A en muestras fecales por el método inmunológico de Aglutinación directa en partículas de látex:

Se utilizó un reactivo comercial (Rotaviruses Latex) de Plasmatec Laboratory Products Ltd. U.K, el cual está compuesto por partículas de látex sensibilizadas con anticuerpo que permiten la detección del antígeno por aglutinación. El kit comercial posee

todos los reactivos necesarios para realizar la prueba como son, el control positivo (listo para su uso) y el buffer de extracción, así como los implementos necesarios (Láminas de Aglutinación, pipetas y mezcladores) (27).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis porcentual de las variables, donde los datos estadísticos obtenidos se ingresaron en una base de datos Excel para su posterior análisis en el programa SPSS versión 14.0 para Windows. Se calcularon los promedios, mediana, desviación standard y Ji cuadrado (χ^2) cuando correspondiese. Se determinó significancia estadística con una $p \leq 0.05$.

Resultados

Del total de niños estudiados, el 43,6% (24/55) de niños no vacunados y 33,3% (10/30) de niños vacunados resultaron positivos a la prueba de aglutinación en partículas de látex, mientras que los controles resultaron en su totalidad negativos a dicha prueba.

La Tabla 1 muestra la distribución por edad y sexo de niños positivos y negativos para Rotavirus, en la cual se observa un predominio en el grupo de 0-1 año de los niños no vacunados con un 36,2% sobre los vacunados con un 29,4%. En cuanto al sexo, el sexo masculino predominó sobre el femenino en ambos grupos (vacunados y no). Los niños controles resultaron todos negativos a Rotavirus, sin ninguna relación estadística en las variables observadas.

En cuanto a los síntomas clínicos, todos los niños positivos a Rotavirus presentaron diarrea, 54,2% de niños no vacunados y 30% de niños vacunados tuvieron vómito, 62,5% de niños no vacunados y 50% de niños vacunados presentaron fiebre y el 8,3% de niños no vacunados y 10% de niños vacunados neumonía. Al

Tabla 1. Distribución de la muestra por edad, género y prueba de aglutinación de niños no vacunados, vacunados y controles.

	Sexo	Edad												Total
		0 a 1				2 a 3				4 a 5				
		+	%	-	%	+	%	-	%	+	%	-	%	
No Vacunados	Femenino	6	12,8	14	29,8	1	14,3	1	14,3	1	100	0	0	23
	Masculino	17	36,2	15	31,9	0	0	0	0	0	0	0	0	32
Vacunados	Femenino	4	23,5	6	35,3	0	0,0	2	15,4	0	0	0	0	12
	Masculino	5	29,4	10	58,8	1	7,69	2	15,4	0	0	0	0	18
Controles	Femenino	0	0	3	37,5	0	0	1	33,3	0	0	3	75	7
	Masculino	0	0	5	62,5	0	0	2	66,7	0	0	1	25	8

Tabla 2. Promedio de evacuaciones diarias en niños no vacunados y vacunados con resultados positivos para la prueba de aglutinación.

Días	Promedio de Evacuaciones en Niños No Vacunados	Promedio de Evacuaciones en Niños Vacunados
1	6	5
2	6	5
3	6	4
*4	5	3
**5	4	2

* p = 0,027 Significancia estadística.

**p = 0,0001 Significancia estadística.

aplicarle el programa estadístico se observó que no hubo significancia estadística.

En la Tabla 2 señala el número de evacuaciones en promedio en los niños vacunados y no, donde se observa menos evacuaciones diarreas en los niños vacunados que en los no vacunados; el cual fue estadísticamente significativo la disminución de la diarrea al cuarto día con una $p \leq 0,027$ y altamente significativo al quinto día ($p = 0,0001$) en aquellos niños vacunados.

Al observar los resultados respecto a la deshidratación en niños no vacunados y vacunados positivos a la prueba de aglutina-

ción, se observa que el 66,7% (16/24) de niños no vacunados y el 10% (1/10) de niños vacunados presentaron deshidratación. Observándose significancia estadística ($p \leq 0,050$) entre las variables deshidratación y no vacunado (Tabla 3).

Entre los factores asociados a la infección por RV está la disposición de excretas. Es por eso que esta variable fue incluida en este estudio, encontrando que la principal vía de eliminación de excretas relacionada con la diarrea por Rotavirus estuvo representada por la red de cloacas. En niños no vacunados con un 49,1% disponían de red de cloacas (de

Tabla 3. Distribución de la muestra según la deshidratación en niños no vacunados y vacunados positivos a la prueba de aglutinación.

Deshidratación	No Vacunados	%	Vacunados	%
*Sí	16	66,7	1	10
No	8	33,3	9	90

* p=0,050 Significancia estadística.

Tabla 4. Distribución de la muestra según el control de las excretas y resultados para la prueba de aglutinación en niños no vacunados, vacunados y controles.

Disposición de Excretas	NV		Técnica de Aglutinación				V		Técnica de Aglutinación				C		Técnica de Aglutinación			
	n	%	+	%	-	%	n	%	+	%	-	%	n	%	+	%	-	%
Letrinas	15	27,3	5	33,3	10	66,7	2	6,7	0	0	2	100	1	7	0	0	1	100
Campo abierto	13	23,6	5	38,5	8	61,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Red de cloacas*	27	49,1	14	51,9	13	48,1	28	93,3	10	35,7	18	64,3	14	93,3	0	0	14	100

(NV: No vacunados; V: vacunados; C: controles).

* p≤0,05 Significancia estadística.

los cuales el 52% fueron positivos). En niños vacunados el 93,3% disponían de red de cloacas (35,7% de positividad) y en los niños controles, el 92,9% disponían de esta red (ninguno resultado positivo a la Prueba de Aglutinación). Hay diferencia significativa en la presencia de diarrea, dependiente del tipo de disposición de excretas, siendo más frecuente en los niños en cuyos hogares tenían red de cloacas. Ver Tabla 4.

Discusión

En la presente investigación se obtuvo un 43,6% de niños no vacunados que resultaron positivos a Rotavirus mediante la prueba de aglutinación en partículas de látex. En el 2006 Gutiérrez y cols. en Bogotá, Colombia (4), realizaron una investigación mediante la técnica de ELISA y PCR, obteniendo como resultado que de 300 muestras diarreicas de niños menores de 5 años no vacunados y con síndrome diarreico, el 40% resultó positivo a

Rotavirus, lo cual se acerca mucho más a los resultados obtenidos en la presente investigación (43,6%); a diferencia de Godoy y cols. en Ciudad Bolívar donde encontraron un 11,7% mediante técnicas de aglutinación (14).

La razón fundamental de la vacunación se basa en los estudios que han demostrado que la infección natural por rotavirus confiere una protección contra cuadros graves y reduce la frecuencia de los ataques de diarrea. Se ha señalado que, después de dos infecciones, prácticamente todos los niños quedan protegidos contra infecciones severas (28) y muchos quedan protegidos contra cualquier infección producida por rotavirus (29). Estas primeras exposiciones inducen una respuesta inmunológica no sólo contra las cepas específicas involucradas (inmunidad homotípica), sino que también proporcionan inmunidad contra otros serotipos de rotavirus (inmunidad heterotípica) (30).

El presente estudio reveló 10 casos (33,3%) de niños vacunados, positivos a RV

mediante la técnica de aglutinación. Este importante hallazgo puede deberse a problemas en la calidad de la vacuna, esto se infiere, porque las vacunas son termolábiles y por tanto se debe garantizar su inmunogenicidad y eficacia protectora, manteniendo la red de frío. El elemento fundamental de esta cadena es el personal responsable de las vacunas que debe conocer las características de cada preparado con la finalidad de evitar errores en su manipulación (31), para esto se debe comparar diariamente la temperatura, vigilar que el almacenamiento se realiza de manera adecuada, revisar periódicamente el espesor de la capa de hielo del congelador (no debe superar los 5mm), controlar la fecha de caducidad de cada lote y comprobar la tarjeta de temperatura en el momento de recepción de las vacunas (32).

Teniendo en cuenta la eficacia de la vacuna para la prevención de la infección causada por RV, el 33,3% de niños vacunados positivos se puede atribuir probablemente a un mal manejo de la red de frío, la circulación de un serotipo no cubierto por la vacuna o a que no hubo seroconversión en los niños vacunados, lo cual concuerda con un estudio realizado por Reyes y col en el año 2009 (30), en Oaxaca México, donde reportaron 10 casos de lactantes quienes presentaron gastroenteritis por rotavirus y habían sido previamente inmunizados con dos dosis de Rotarix por el sistema Nacional de Salud, los cuales fueron diagnosticados mediante la técnica de aglutinación en partículas de látex (Rotaquick).

El rotavirus afectó mayormente a niños menores de 5 años, principalmente en edades comprendidas entre 0 y 1 año (no vacunados 36,2% y 29,4% vacunados) y del sexo masculino, lo cual concuerda con lo publicado por Reyes y col. (30) en Oaxaca México el cual indicó que de los resultados positivos el 70%

fue del sexo masculino y el grupo de edades que predominó fue el de menor de un año. De igual forma Maldonado y cols. (24) en el año 2010; encontraron que de 241 muestras fecales colectadas, 47 resultaron positivas a Rotavirus por la Técnica de ELISA, en donde los varones fueron los más afectados. Thompson y cols. (33) plantean que la mayor susceptibilidad de los varones a la infección está probablemente ligada al cromosoma X, ya que en él se encuentran los genes responsables del control del nivel de la IgM.

Resulta importante destacar que la gastroenteritis producida por RV es una enfermedad autolimitada con una duración promedio de aproximadamente 5 días. La gran morbimortalidad asociada a esta enfermedad se debe a la severa deshidratación (34) producto de la pérdida de líquido por diarreas severas, vómito y fiebre, llevando al niño a un desequilibrio hidroelectrolítico que provoca la infección, de allí la importancia de la vacunación contra este virus, lo cual protege contra las cepas naturales G1, G3, G4, G9 y posiblemente G2 (35) y disminuye la posibilidad de deshidratación, lo cual puede deberse al menor número de evacuaciones y de vómito. En esta investigación se determinó una reducción importante de este síntoma en niños previamente vacunados (10%) y el mayor porcentaje (66,7%) en niños no vacunados, lo que concuerda con lo publicado por Urrestarazu y cols. (36) y Gonzales y cols. (37), quienes reportaron deshidratación en un 58% y 40% respectivamente.

La disposición de excretas constituye un factor de suma importancia para la transmisión de rotavirus, principalmente en las familias de escasos recursos económicos donde no se dispone de un control adecuado de excretas y tienen la necesidad de la utilización de letrinas (27,3% niños no vacunados) y campo abierto (23,6% niños no vacunados),

donde sin duda alguna aumenta la posibilidad de infección por este agente viral. Sin embargo, el mayor porcentaje de niños disponen de red de cloacas (49,1%), indicando esto falta de higiene personal que incluye el lavado de las manos antes de preparar los alimentos, después de cambiarle el pañal al niño e ir al baño, aun cuando los representantes en su mayoría señalaron tener una adecuada higiene de las manos.

Los resultados de este estudio muestran la circulación de rotavirus en niños vacunados y no vacunados es por ello importante considerar que el presente reporte tiene como fin último alertar a la comunidad médica a considerar en todo niño con gastroenteritis la posibilidad de que se trate de un cuadro por RV, aun cuando tenga las dos dosis de Rotarix, con el fin de mostrar un estrecho seguimiento de los casos y detectar tempranamente las complicaciones para así disminuir la morbi-mortalidad y evitar la mortalidad, también se hace necesario investigar los serotipos que están circulando actualmente en Venezuela, ya que pueden ser diferentes al G1.

Agradecimientos

Al CONDES, quien financió la presente investigación, aprobado bajo el número CC-0683-10.

Referencias Bibliográficas

- (1) Sengupta P. Rotavirus: The Challenges Ahead. *Indian J Community Med* 2009; 34:279-282.
- (2) Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Calva-Mercado J, Arias C, Padilla-Noriega L, *et al.* Pronóstico de la diarrea por rotavirus. *Salud Pública de Méx.* 2001; 43:524-528.
- (3) Velásquez FR, García H, Rodríguez E, Cervantes I, Gómez A, Melo M. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:149-55.
- (4) Gutiérrez M, Matiz A, Trespalacios A, Parra M, Riaño M, Mercado M. Diversidad del virus de la diarrea aguda en montañas tropicales. *Rev Latinoamericana de Microbiología.* 2006; 48:17-23.
- (5) Castillo-Solórzano C, Andrus J, Periago M. El desarrollo de nuevas vacunas: generación de información para la toma de decisiones. *Rev Panam Salud Pública.* 2004; 15:1-3.
- (6) Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Level M, Bédard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine.* 2004; 22:2013-2017.
- (7) Dormitzer P. Rotaviruses. Capítulo 146. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 6.a ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005; p 1902-13.
- (8) Salinas B, González GG, González R, Escalona M, Materán M, Pérez Schael IP. Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:161-167.
- (9) Pérez-Schael I. The impact of rotavirus disease in Venezuela. *J Infect Dis.* 1996; 174:519-521.
- (10) Callejas D, Estévez J, Porto-Espinoza L, Monsalve F, Costa-León L, Blitz L, *et al.* Influencia de los factores climatológicos en la epidemiología de la infección por rotavirus en los niños menores de 5 años de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 1999; 40:81-94.
- (11) Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Anuario de Mortalidad 2006. Gobierno Bolivariano de Venezuela. 2007-a. pp. 366.
- (12) Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Boletín Epidemiológico Semanal. Semana Epidemiológica No. 53. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Año LVII. 2009. pp 22.

- (13) Wildermann N, Porto L, Moronta R, Bracho M, Costa L, Callejas D. Detección molecular mediante RT-PCR de calicivirus y enterovirus en niños menores de 6 años con síndrome diarreico. *Rev Soc Vzolana Microb.* 2010; 30:145-150.
- (14) Godoy G, Cermeño J, González C, Hernández I. Rotavirus y Adenovirus en heces diarreas de niños menores de 5 años, en Ciudad Bolívar, Venezuela. *Saber.* 2012; 24:56-61.
- (15) Arguedas-Arguedas O. Vacunas contra Rotavirus. *Acta Pediatr Costarric.* 2008; 20:88-91.
- (16) Pérez I. Aplicación universal de la vacuna del rotavirus: impacto en la mortalidad y hospitalizaciones por diarrea. *Rev Soc Vzolana Microb.* 2011; 31:97-103.
- (17) Ruiz Palacios GM, Pérez Schael I, Velázquez FR, Abate H, Brevier T, Clemens SC, *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe Rotavirus gastroenteritis. *J Med* 2006; 354:11-22.
- (18) Castell E, Reyes D, Reyes U, Ávila F, López G, Reyes K, Martínez A. Gastroenteritis por rotavirus en el recién nacido, reporte de 12 casos adquiridos en la comunidad. *Enf Inf Microbiol.* 2012; 32:108-113.
- (19) De Vos Vesikari T, Linhares Ac, Salinas B, Pérez Schael I, Ruiz Palacios GM. A Rv vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 179-182
- (20) Riechmann R. Vacunación contra rotavirus. *Bol Soc Pediatr Asturias Cantabria.* 2006; 46:185-191.
- (21) Rotavirus Vaccine program. Rotavirus Facts. Disponible en: <http://www.rotavirusvaccine.org>.
- (22) Panvini J, González G, Pérez Y, Santos S, Sarmiento A, Nogal B. Las vacunas en el niño sano. *Vitae.* 2012; 50:1-26.
- (23) Rivero de R Z, Maldonado A, Bracho A, Castellanos M, Torres Y, Costa-León L, *et al.* Prevalencia de enteroparásitos, rotavirus y adenovirus en niños aparentemente sanos. *Kasmera.* 2009; 37:62-73.
- (24) Maldonado A, Franco C, Blanco A, Villalobos L, Martínez R, Hagel I, *et al.* Características clínicas y epidemiológicas de la infección por rotavirus en niños de Cumaná, Venezuela. *Invest Clin.* 2010; 51:519-529.
- (25) Briceño E; Pérez; Villalón, M; Aguilera M; Feliciangeli, D; Godoy y col 2008. Código de Bioética y Bioseguridad, Capítulo 1 y 2. Ministerio de Ciencia y Tecnología (FONACIT). 3ra. Edición. Venezuela.
- (26) World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. Declaration of Helsinki. 2008;1-5.
- (27) Sanders C, Campbell D, Jenkins D. Routine detection of human Rotavirus by latex agglutination: Comparison with enzyme linked immunosorbent assay, electron microscopy and polyacrylamide gel electrophoresis. *J Virol Methods.* 1986; 13:285-290.
- (28) Gómez N, Castagnaro N, Espu C, Borsa R, Glass R. En anticipación de una vacuna antirrotavirus: revisión de estudios epidemiológicos sobre la diarrea por rotavirus en la Argentina. *Rev Panam Salud Pública.* 1998; 3:375-384.
- (29) Quián J. Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación. Perspectivas a futuro en vacunación en la niñez. *Arch Pediatr Urug.* 2010; 81:1.
- (30) Reyes U, Ramírez B, Reyes U, Hernández I, Reyes D, Martínez A. Gastroenteritis por rotavirus en lactantes previamente inmunizados. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2009; 23:8-12.
- (31) Ortega MP. Cadena de frío para la conservación de las vacunas en un centro de atención primaria en un área de Madrid: Mantenimiento y nivel de conocimientos. *Rev Esp Salud Pública.* 2002; 76:333-346.
- (32) Picazo JJ. Guía de vacunaciones. Centro de Estudios de Ciencias de la Salud. Madrid 2002.
- (33) 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.
- (34) Wobudeya E, Hanifa B, Karamagi Ch, Kalyango J, Mutebi E, Wamani H. Breastfeeding and the risk of rotavirus diarrhea in hospitalized infants in Uganda: a matched case control study. *BMC Pediatrics.* 2011;11:17.

- (35) O'Ryang M. Vacuna antirotavirus: al fin una realidad. *Rev Chil Infect* 2005; 22:345-354.
- (36) Urrestarazu L, Liprandi F, Pérez E, González R, Pérez Schael I. Características etológicas, clínicas y sociodemográficas de la diarrea aguda en Venezuela. *Rev Panam Salud Pública*. 1999; 6:149-156.
- (37) Gonzáles R, Maronsky S, Balebona E. Estudio epidemiológico y clínico de las diarreas por rotavirus en niños menores de 5 años atendidos en centros asistenciales del estado Miranda-Venezuela. *Invest Clín*. 2008; 49:499-510.