



Enfermedades diarreicas agudas asociadas a rotavirus

Carla Romero ¹, Nataniel Madani ¹, Kjetil Halvorsen ², Volga Iñiguez ³

Resumen

Un total de 1163 muestras de heces fueron recolectadas de niños, menores de 5 años, con enfermedades diarreicas agudas (EDA) del hospital Albina Patiño y otros centros de salud de la ciudad de Cochabamba en el período 2001-2002. La infección por rotavirus presentó una prevalencia general del 19% (220) presentándose en un 24% (77) en pacientes hospitalizados y en el 17% (143) en ambulatorios. Las infecciones por rotavirus se presentaron a lo largo de todo el período de estudio. Las frecuencias más altas de infección se observaron en los meses de invierno: abril (24%), mayo (34%) y junio (28%) y las más bajas (8 a 15%) en los meses de febrero, agosto y septiembre. El análisis de asociación de la infección por rotavirus con parámetros climáticos mostró que los picos más altos de infección se correlacionan con la época más seca y fría. El mayor número de casos de infección por rotavirus se presentó en niños entre 7 y 12 meses de edad (36,3%). Los síntomas clínicos más comúnmente asociados a la diarrea rotaviral fueron: la deshidratación moderada, seguida de vómitos y fiebre. Siendo la primera más frecuente en pacientes hospitalizados que en ambulatorios. El análisis de la distribución de genotipos G y P mediante el ensayo de reverso transcripción (RT-PCR) reveló la presencia de los genotipos G1 (44%), G2 (6%) y P[8] (24%), P[6] (15%). Se observó una coinfección P[8]P[6] en tres muestras (4%) y asociación del genotipo P[6] con los casos de procedencia ambulatoria. En conjunto, estos hallazgos resaltan la importancia del rotavirus como causa de las EDA y permiten inferir que las vacunas antirrotavirales actualmente vigentes brindarían protección contra las cepas circulantes encontradas en la ciudad de Cochabamba.

Palabras clave: DIARRREA
ROTAVIRUS
INFECCIONES POR ROTAVIRUS
GENOTIPO

Summary

In the period of 2001-2002, a total of 1.163 fecal samples were collected from children less than five years of age with diarrhea, at the hospital Albina Patiño and other health centers in Cochabamba city. Rotavirus infection general prevalence was 19% (220), distributed among hospitalized children 24% (77) and outpatients 17% (143). Rotavirus infections were observed along the whole study period, with highest prevalence in coldest months: April (24%), May (34%) and June (28%), and lowest frequencies (8-15%) in February, August, and September. Major rotavirus outbreak was significantly associated with the driest and colder season. The highest percentage of rotavirus infections (36,3%) was found among children between 7-12 months of age. Moderate dehydration, vomits and fever were the clinical symptoms more frequently associated with rotavirus acute gastroenteritis, being dehydration more common in hospitalized patients. The distribution of P and G genotypes analyzed by RT-PCR was: G1 (44%), G2 (6%), P[8] (24%) and P[6] (15%). A co-infection P[8]P[6] was observed in 3 samples (4%). Genotype P[h] was found associated to outpatients. These findings highlight that rotavirus is an important cause of acute gastroenteritis and that any of the currently available vaccines would potentially be protective against circulating strains found in the city of Cochabamba.

Key words: DIARRHEA
ROTAVIRUS
ROTAVIRUS INFECTIONS
GENOTYPE

1. Lic. Biología.

2. Lic. en Estadística.

3. Ph.D. Biología.

Instituto de Biología Molecular y Biotecnología, Unidad de Biología Molecular de Enteropatógenos, Carrera de Biología, Facultad de Ciencias Puras y Naturales. Universidad Mayor de San Andrés.

Artículo recibido 10/7/05, fue aprobado para publicación 2/9/05

Rev Soc Bol Ped 2005; 44 (2): 75-82

Introducción

Mundialmente, las enfermedades diarreicas agudas (EDA) son la causa más común de morbimortalidad infantil, siendo responsables de 2 millones de muertes anualmente en niños menores a 5 años, lo que equivale entre 1.400 a 1.900 episodios de diarrea y 5 muertes por minuto^(1,2).

En Bolivia, las EDA se presentan en alrededor del 30% de la población total de niños menores a 5 años⁽³⁾, produciéndose anualmente más de 12.000 muertes. En la ciudad de Cochabamba, similar a otras regiones de Bolivia, las EDA son una de las principales causas de consulta y hospitalización en la población infantil. Así, en el año 2002 se registraron casos de diarreas en 36% de los niños menores a 5 años y 1.395 hospitalizaciones por esta causa⁽³⁾.

Entre los patógenos asociados a la diarrea, los rotavirus humanos representan la causa más común de gastroenteritis infantil en todo el mundo. Se ha estimado que anualmente causan 111 millones de episodios diarreicos en pacientes ambulatorios, 2 millones de hospitalizaciones y entre 352.000 a 592.000 muertes en niños menores a 5 años. Hasta los 5 años de edad, todos los niños han tenido por lo menos un episodio de gastroenteritis causada por rotavirus, estimándose que 1.205 niños mueren diariamente a causa de este virus, más del 82% de los cuales provienen de países pobres^(4,5).

Los rotavirus son miembros de la familia *Reoviridae*, presentan un genoma que consiste de 11 segmentos de RNA de doble cadena (RNAdc) y tres capas concéntricas de proteínas que engloban al genoma viral. Estos virus están clasificados en grupos, subgrupos y serotipos de acuerdo a propiedades de las proteínas de la cápside. La clasificación en serotipos está basada en las diferencias antigénicas y producción de anticuerpos neutralizantes de las proteínas VP7 y VP4 de la cápside externa. VP7 es una glicoproteína codificada por el gen 9 que determina la especificidad del serotipo específico G. VP4 es, a su vez, una proteína codificada por el gen 4, que determina el genogrupo P^(6,7). VP7 y VP4 inducen respuesta inmunológica serotipo-específica (homotípica), además de reacción cruzada (heterotípica)⁽⁸⁾.

Existe alta diversidad de serotipos G y P en humanos y animales que comprende al menos 15 tipos G⁽⁹⁾ y 20 tipos P^(10,11). Los serotipos G1 a G4 son los más prevalentes en humanos, lo mismo que los genogrupos P[8] y P[4]⁽¹²⁾. La genotipificación de las proteínas de la cápside externa del rotavirus es importante para definir la diversidad de cepas circulantes en una región determinada, previa y posteriormente a la introducción de una vacuna.

Actualmente dos vacunas contra rotavirus: *Rotarix* y

Rotateq están registrando su licencia en varios países, después de haber sido analizadas en pruebas de fase 3 en alrededor de 70.000 niños: *Rotarix*TM (GSK) vacuna monovalente humana y *Rotateq*TM (Merck), vacuna pentavalente bovino-humana.

Por la alta prevalencia de las EDA en Bolivia, y al ser este un país elegible para el apoyo de la alianza global para la vacunación e inmunización (GAVI), es imperante generar información sobre la diarrea asociada a rotavirus en diferentes regiones geográficas.

Material y método

Definición de caso

Se incluyeron en el estudio 1.163 niños menores a 5 años (hospitalizados o que acudieron a consulta externa al hospital) con diarrea aguda, definida como tres o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en las últimas 24 horas (OMS) en el período de octubre de 2001 a octubre de 2002.

Recolección de muestras

Las muestras diarreicas se recolectaron de 1.042 pacientes del hospital Albina Patiño y 121 pacientes de diferentes centros de salud y clínicas privadas.

Una vez recolectadas, las mismas fueron conservadas a 20°C hasta su traslado para el diagnóstico y caracterización molecular en el Instituto de Biología Molecular y Biotecnología de la Carrera de Biología de la Universidad Mayor de San Andrés de la ciudad de La Paz.

Extracción y PAGE del KNA viral

Un volumen de 100 µl de muestra fue suspendido en 200 µl de solución de lisis (SDS 0,5%; acetato de Na 0,1 M; Beta-mercaptoetanol 0,25%; tritón 1%), seguido de la adición de 200 µl de fenol/cloroformo. La suspensión fue precipitada por centrifugación (12.000 g/5 min.). Luego de la extracción, el RNA viral fue separado en geles de poliacrilamida al 7% (acrilamida 30% y bis-acrilamida 0,8%) a 30 voltios durante 12 horas a temperatura ambiente y visualizado con tinción de nitrato de plata⁽¹³⁾.

Genotipificación por reversotranscripción mediante 13 KT-PCR

La purificación del RNAdc⁽¹⁴⁾ se llevó a cabo a partir de 10 a 20 µl de muestra. Posteriormente se realizó el ensayo de RT-PCR para los genotipos G y P, acorde al protocolo descrito por Gouvea et al (1990 y 1994) y Gentsch et al (1992).

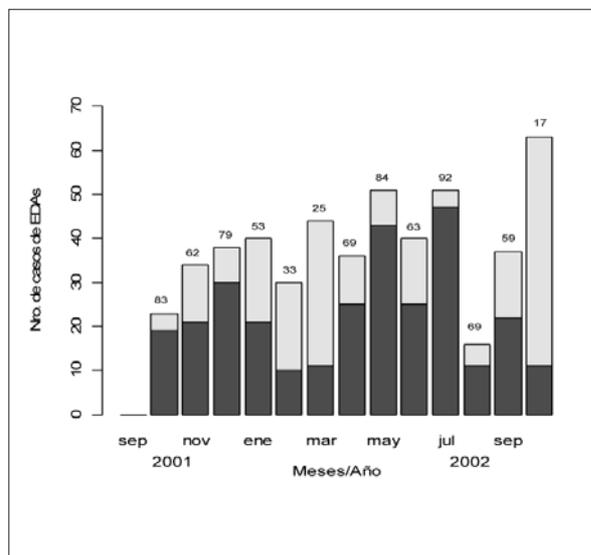


Figura 1a. Distribución mensual del porcentaje de casos analizados (negro) en relación al número total de casos de EDA (gris) registrados en pacientes hospitalizados.

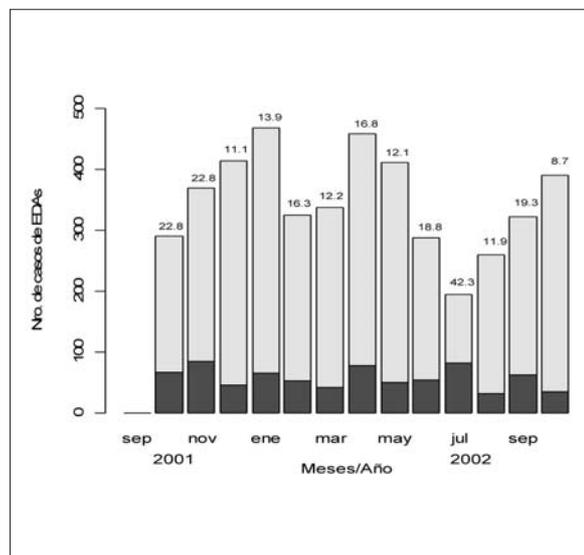


Figura 1b. Distribución mensual del porcentaje de casos analizados (negro) en relación al número total de casos de EDA (gris) registrados en pacientes ambulatorios.

Recolección de datos

La información clínica epidemiológica del estudio se recolectó a través de una ficha que incluía, por una parte, datos de los pacientes del estudio, en cuanto a: sexo, fecha de admisión y por otra manifestaciones clínicas, grado de deshidratación, tratamiento recibido y enfermedades intercurrentes.

Los datos climáticos fueron proporcionados por AASANA Cochabamba, correspondientes a la gestión de estudio.

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariado a través de tablas de contingencia y pruebas de Chi cuadrado. La asociación del rotavirus con parámetros climáticos fue complementada con modelos simples de regresión logística y regresión logística aditiva. Todos los análisis fueron realizados en el paquete estadístico R de libre acceso (licencia GPL₂)⁽¹⁷⁾.

Resultados

El 90% de las muestras recolectadas provienen del Hospital Pediátrico Albina Patiño, considerado un hospital de tercer nivel en el departamento de Cochabamba, mientras que el 10% restante proviene de diferentes centros de salud y clínicas privadas (Posta zona sud, Centro de salud Tiquipaya y Clínica Belga).

El porcentaje de muestras recolectadas mensualmente del Hospital Albina Patiño en promedio corres-

ponde a un 60% y 18% del total de casos hospitalizados y ambulatorios respectivamente (figuras 1a y 1b).

La presencia de rotavirus se analizó por electroforesis del RNA viral en geles de poliacrilamida (PAGE) en el total de muestras fecales provenientes de pacientes ambulatorios y hospitalizados. El total de muestras positivas para rotavirus corresponde a electroferotipos de patrón largo (figura 2).

La prevalencia de infección por rotavirus en la población estudiada fue de 19% (220) encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) entre pacientes hospitalizados (24%) y ambulatorios (17%) (tabla 1).

El análisis de distribución mensual de la infección por rotavirus reveló la presencia del virus durante todos los meses a lo largo del año, con una variación desde un 8% hasta un 34% ($X^2_{13} = 41,31$; $p < 0,0005$). Las frecuencias más altas de infección por rotavirus se presentaron en el período de invierno que corresponde a los meses de abril (24%), mayo (34%) y junio (28%), por otro lado las frecuencias más bajas se registraron en los meses de febrero (9%), marzo (11%) y septiembre (8%) (figura 3). La correlación de la diarrea rotaviral respecto a la distribución de casos de EDA registrados en el Hospital Albina Patiño mostró que el brote de EDA registrado entre abril y junio coincide con los mayores porcentajes de diarrea rotaviral.

El grupo etario entre 7-12 meses de edad fue el que presentó mayor número de casos de infección por rotavirus (36,3%) en el total de muestras analizadas (figura

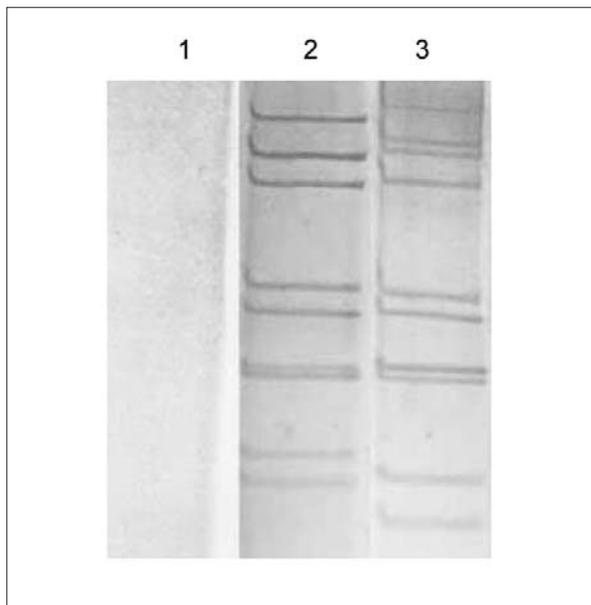


Figura 2. Electroforesis del genoma de rotavirus (Rv), visualizado en un gel de poliacrilamida (PAGE) con tinción de nitrato de plata. Se observan los 11 segmentos del RNAdc. Carriles: 1, muestra control Rv (-); 2, muestra control Rv (+); 3, muestra control Rv (+) de electrofenotipo largo

Tabla 1. Número y porcentaje de casos de diarreas por rotavirus que se registraron en la ciudad de Cochabamba durante el período 2001-2002.

Procedencia	Número (%) de casos analizados	Número (%) de rotavirus positivo
Ambulatorios	846 (72%)	143 (17%)
Hospitalizado	317 (28%)	77 (24%)
Total	1.163 (100%)	220 (19%)

$X^2_1 = 7,73; p < 0,005$

4). El porcentaje acumulativo de la infección por rotavirus mostró que hasta los 12 meses de edad, el 50% de la población estudiada presentó esta infección. De forma similar el 90% de la población de niños entre los 24 y 48 meses de edad fue infectada por rotavirus (figura 5). En pacientes hospitalizados, los porcentajes más altos de infección por rotavirus se registraron en niños entre los 3-24 meses de edad y en pacientes ambulatorios, tanto en niños menores a 2 meses como en niños de 7-12 meses de edad (figura 4).

Los síntomas clínicos más frecuentemente asociados a la diarrea rotaviral fueron la deshidratación seguida de vómitos y fiebre. La deshidratación presentó los

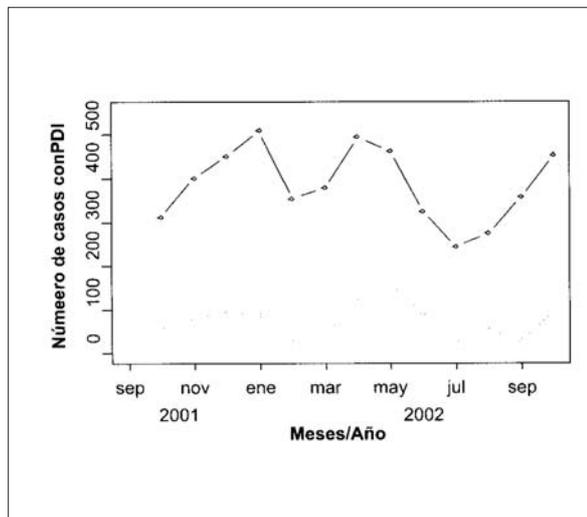


Figura 3. Distribución mensual del número de casos con procesos diarreicos infecciosos (PDI) y número de diarreas causadas por rotavirus.

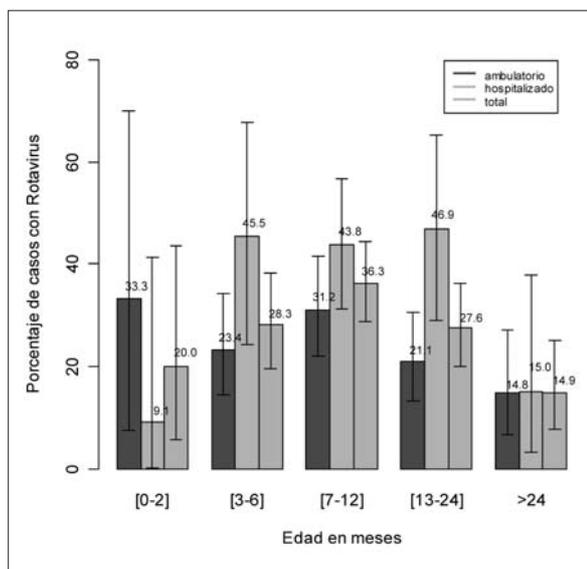


Figura 4. Distribución de los casos de infección por rotavirus en función a grupos etarios (negro) en pacientes hospitalizados (gris) y pacientes ambulatorios (blanco).

mayores porcentajes de sensibilidad (66%), confiabilidad (83%), valor predictivo positivo (VPP) (83%) y valor predictivo negativo (VPN) (94%) (tabla 2). Asimismo el 71% de los pacientes hospitalizados presentó algún grado de deshidratación, en contraste al porcentaje observado en pacientes ambulatorios (28%) ($X^2_2 = 31,9; p < 0,0001$).

El análisis de la relación entre la diarrea rotaviral con otras enfermedades intercurrentes se presenta en la tabla

Tabla 2. Manifestaciones clínicas* relacionadas con la diarrea por rotavirus. Porcentajes de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Manifestaciones clínicas	Sensibilidad N (%)	Especificidad N (%)	VPP N (%)	VPN N (%)	Chi cuadrado	Valor de p
Deshidratación moderada	46 (66%)	186 (83%)	46 (83%)	186 (94%)	76,29	$2,2 \cdot 10^{-16}$
Deshidratación leve	18 (62%)	186 (83%)	18 (33%)	186 (94%)	76,29	$2,2 \cdot 10^{-16}$
Vómito	69 (45%)	157 (80%)	69 (64%)	157 (65%)	24,36	0,000008
Fiebre	57 (43%)	169 (76%)	57 (53%)	169 (70%)	14,04	0,00017
Total	1.163 (100%)			220 (19%)		

Tabla 3. Diarrea por rotavirus: enfermedades intercurrentes, infecciones y deficiencia alimentaria

	Rotavirus (-)	X ²	Valor p (+)
Amebas-parásitos	22 (22%) 96 (43%)	11,36	0,00074
IRA	15 (15%) 20 (8%)	2,24	0,1343
Anemias	25 (25%) 37 (16%)	2,99	0,0873

Tabla 4. Distribución de los genotipos G y P y combinaciones genotípicas de cepas de rotavirus circulantes.

Genotipo G/P	Número de casos con genotipo P				Total
	P[8]	P[6]	P[8]P[6]	No tipeable	
G1	9	6	1	13	29
G2	0	0	0	4	4
No tipeable	7	4	2	19	32
Total	16	10	3	36	65

3. Se encontró que el 22% de los casos positivos a rotavirus presentaron, al mismo tiempo, infecciones causadas por amebas y parásitos, en contraste a un 43% de pacientes negativos a rotavirus, que presentaron diarreas parasitarias ($X^2_1 = 11,36$; $p < 0,0005$). Asimismo, se observaron diferencias (aunque no significativas) en 15% y 25% de casos positivos a rotavirus que presentaron IRAS y anemia, siendo estos valores mayores que los encontrados en pacientes sin infección rotaviral en un 8% y 16% respectivamente (tabla 3).

El análisis de la asociación entre la infección por rotavirus y factores climáticos, como temperatura, humedad relativa y número de días con precipitación, mostró que los picos más altos de infección del virus se correlacionan con la época donde se registraron menor número de días con precipitación (figura 6), observándose una

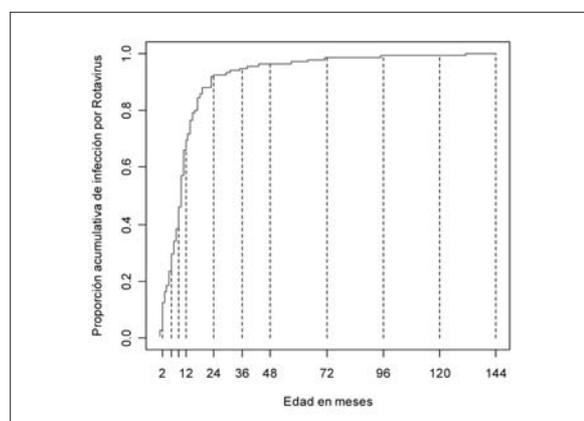
**Figura 5.** Porcentaje acumulativo de casos de EDA con infección por rotavirus en función de la edad.

Tabla 5. Distribución de genotipos G y P de cepas de rotavirus circulantes, en pacientes hospitalizados y ambulatorios.

	N	%	A	H		N	%	A	H
G1	28	87	15	13	P[8]	15	53	8	7
G2	4	12	3	1	P[6]	10	10	10	1
					P[8]P[6]	3	35	1	2
Total	32	100%	18	14	Total	28	100%	18	10

correlación significativa mediante un análisis de regresión logística ($p=0,00265$).

A partir de 65 muestras de RNAdc de rotavirus, que presentaron concentraciones óptimas para el análisis de RT-PCR, el 70% (46) de las muestras analizadas presentaron al menos uno de los genotipos (G o P). El 30% restante corresponde a muestras no tipeables (tabla 4). Los genotipos G encontrados fueron G1 (44%) y G2 (6%). Entre los genotipos P se encontraron P[8] (24%) y P[6] (15%). Las combinaciones de genotipos G y P caracterizadas fueron G1P[8] (14%), G1P[6] (6%) y G1P[8]P[6] (1,5%) (tabla 4). En tres muestras se observó una coinfección entre P[8] y P[6] (4%). Asimismo se observó un alto porcentaje de cepas no tipeables tanto para genotipos G (49%) como P (55%).

El análisis de los genotipos G y P en relación a la procedencia de las muestras, mostró que P[6] está significativamente asociado a muestras ambulatorias ($X^2=4,9156$; $p=0,0856$) (tabla 5).

A su vez, el análisis de la distribución de los genotipos G y P a lo largo de siete meses de estudio (figura 7), mostró que G1 al igual que el genotipo P[8], están presentes en todos los meses. El genotipo G2 se observó en los meses de abril, mayo y octubre. El genotipo P[6] en los meses de abril, julio, septiembre y octubre, y la coinfección P[8] P[6] en los meses de mayo y junio, que coincide con los meses donde se registran los porcentajes más altos de infección por rotavirus.

Discusión

En Latinoamérica la diarrea rotaviral es una de las causas más comunes de hospitalizaciones y visitas médicas. Datos reportados a partir de 28 estudios realizados en pacientes hospitalizados y ambulatorios en niños de diferentes países de Latinoamérica muestran que las gastroenteritis causadas por rotavirus son responsables de 16% a 52% de los casos⁽¹⁸⁾. En el presente estudio, en la ciudad de Cochabamba, se encontró un 19% de prevalencia de la diarrea rotaviral.

En Bolivia, estudios realizados en el Instituto de

Biología Molecular y Biotecnología (IBMB) en las ciudades de La Paz y El Alto, en niños menores a 5 años con diarrea, han reportado datos de prevalencia del virus que alcanzan alrededor de 25%.

Varios estudios, además, muestran que el rotavirus está más asociado a los casos de gastroenteritis aguda que requieren hospitalización⁽²³⁻²⁵⁾. En este trabajo se observa claramente este patrón, ya que el porcentaje de infecciones por rotavirus en pacientes hospitalizados es en un 7% mayor que en pacientes ambulatorios. Dado que el número de muestras analizadas de pacientes ambulatorios es mayor al reportado en otros estudios realizados en Bolivia, estos datos confirmarían el efecto de la severidad de la diarrea rotaviral, lo que implicaría que la introducción de una vacuna tendría un impacto positivo en nuestro medio.

El análisis de los porcentajes mensuales de EDA registrados durante el año de estudio en el Hospital Albina Patiño mostró dos picos de incidencia (figura 3). Un brote coincide con los meses de verano, al cual se le podría atribuir a las infecciones causadas por bacterias y parásitos. El otro pico se registró en los meses más fríos, donde se observa la mayor incidencia de infección por rotavirus. Sin embargo es importante señalar que el rotavirus está también presente en verano, en los meses correspondientes a noviembre (19%), diciembre (27%) y enero (17%), los cuales coinciden con el brote de EDA registrado en esa época (figura 3). Por lo tanto se destaca la importancia del rotavirus como causa de gastroenteritis a lo largo de todo el año.

Los rotavirus tienen generalmente una prevalencia estacional de infección, con picos epidémicos en los meses fríos y secos de cada año, este patrón estacional es observado en países de climas templados y no así en otros países con clima tropical^(8,26,27). En estudios realizados en Asunción (Paraguay), Córdoba (Argentina) y Minas Gerais (Brasil)⁽²⁵⁾, se observa un pico de incidencia de la infección por rotavirus durante los meses más fríos y secos del año. Sin embargo, en la mayoría de los estados de la región norte de Brasil, con clima tropical, no se observa un patrón estacional definido. La ciudad de Cochabamba es un valle, con clima tem-

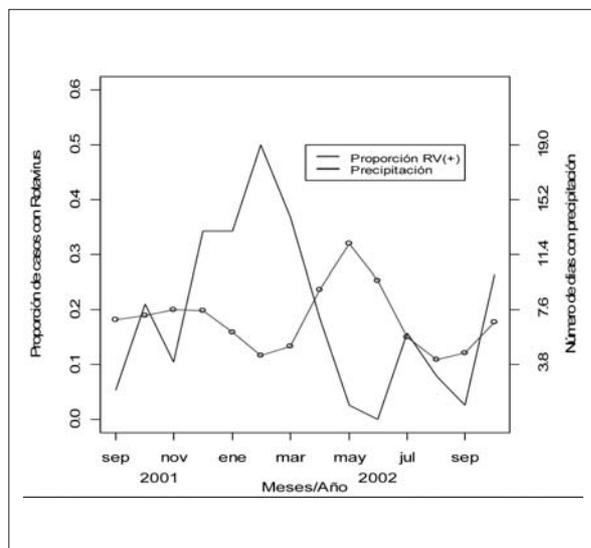


Figura 6. Distribución mensual de casos de rotavirus positivo (gris) y número de días con precipitación, registrada durante el período 2001-2002.

plado de invierno seco con presencia de precipitaciones pluviales a lo largo del año que coinciden con los meses más calientes, con una temperatura promedio que oscila entre 13°C y 22°C. Al parecer las temperaturas bajas y la poca humedad contribuyen a la mejor sobrevivencia del rotavirus en la naturaleza. Comparando con la prevalencia estacional del rotavirus registrada en la ciudad de La Paz, se observa una similar correlación entre el brote mayor de infección por rotavirus y los parámetros climáticos, a pesar de las diferencias topográficas y climáticas entre ambas ciudades. Esto podría deberse a la estacionalidad marcada del invierno y verano en ambas ciudades. Otros estudios en departamentos como Santa Cruz y Beni deberán confirmar a nivel nacional estas observaciones.

La gastroenteritis infecciosa severa causada por rotavirus ocurre más frecuentemente en niños de 6 a 24 meses de edad y requiere en muchos casos de hospitalización⁽⁸⁾. En este estudio, se observó que 92% de los pacientes hospitalizados con infección por rotavirus comprende a niños entre 3 y 24 meses de edad. Los porcentajes más bajos de prevalencia se observaron en pacientes menores a dos y mayores a 24 meses. En pacientes ambulatorios se observó que el grupo etario entre 7 y 12 meses presentó un 31,2% de infección por rotavirus. Similar valor (33%) se observó en los niños menores de dos meses y podría deberse al bajo número de casos registrados en este grupo etario. La mayoría de los estudios reportan bajos porcentajes de infección por rotavirus en los primeros meses de edad. En un estudio en el norte de Ghana, se observó que el número de episodios diarreicos por rotavirus incremen-

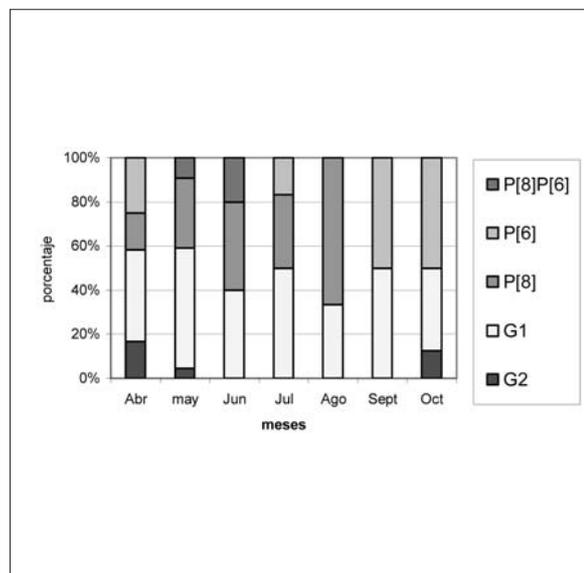


Figura 7. Distribución de los genotipos de rotavirus G y P a lo largo de 7 meses.

ta con la edad, observándose en los primeros dos meses un 5% de episodios diarreicos por rotavirus.

En conjunto los datos del presente trabajo, tanto de pacientes hospitalizados como ambulatorios, indicarían que el grupo etario más vulnerable a la diarrea rotaviral comprende a niños entre 3 y 24 meses de edad (88%).

Las infecciones por rotavirus se caracterizan porque están asociadas con síntomas clínicos característicos, como diarreas líquidas, fiebre, vómitos, siendo éstos los síntomas más prominentes durante los primeros días de la enfermedad⁽³⁰⁾. En este estudio, del total de historias clínicas revisadas de pacientes con EDA, más del 50% de los casos que presentaron infección por rotavirus mostraron una correlación estadísticamente significativa con los síntomas clínicos más característicos, como vómitos, fiebre y deshidratación. La severidad de la diarrea por rotavirus está fundamentalmente asociada a la deshidratación, siendo ésta una de las principales causas de hospitalización y refleja la necesidad de la introducción de medidas preventivas.

Entre los datos que resaltan del análisis clínico es el porcentaje (22%) de las diarreas causadas por rotavirus que están relacionadas con la presencia de amebas y otros parásitos. Esto, probablemente, se debe a que las infecciones parasitarias sean endémicas en la ciudad de Cochabamba. Generalmente en otros estudios no se han observado coinfecciones de rotavirus y parásitos⁽³¹⁾.

Las muestras de RNA viral fueron tipificadas mediante la técnica de RT-PCR que permitió determinar la diversidad de genotipos G y P en una muestra representativa. La cual abarcó a 7 meses de estudio. Los genoti-

pos encontrados, por un lado G1 y G2 y por otro P[8] y [P6], son considerados los más comunes. Esto coincide con un estudio de vigilancia epidemiológica a partir de 15 estudios realizados en cinco países de Latinoamérica que muestran la prevalencia de las cepas G1P[8] (40,1%), G2[P4] (29,4%), G3[P8] (6,1%).

Las cepas G1 y P[8] se presentaron a lo largo de los meses analizados, mientras que G2 se presentó de forma esporádica, al contrario a lo que se observa en otras regiones como Australia, donde la distribución de G2 es constante a lo largo del año⁽³³⁾. La única coinfección observada P[8]P[6] se presentó durante el brote de prevalencia más alto de infección por rotavirus, que coincide con los meses más fríos y secos. Esto indicaría que en esta época existe un mayor número de cepas circulantes.

En este trabajo no se testaron otros genotipos G y P emergentes, por lo que futuros estudios deberán considerar no sólo un mayor número de muestras para la genotipificación, sino también el análisis de muestras no tipeables (30%).

En conjunto, los datos de distribución de genotipos G y P encontrados permiten inferir que cualquiera de las dos vacunas antirrotavirales vigentes potencialmente brindarían protección contra las cepas circulantes encontradas en la ciudad de Cochabamba, por lo que será importante precisar, a corto plazo, estimaciones de la carga de la diarrea rotaviral y el impacto potencial de una vacuna antirrotavirus.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Carlos Terán, responsable del departamento de investigación del Hospital Pediátrico Albina Patiño y a su personal de laboratorio y administrativo. A la Dra. Shirley Aramayo y al señor Natalio Medrano por la colaboración prestada. A los Dres. Roger Glass y Jon Gentsch de la Unidad de Gastroenteritis Viral del CDC-Atlanta por el apoyo generoso en la provisión de reactivos.

Referencias bibliográficas

1. **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(3): 197-204.
2. **Organización Mundial de la Salud.** Sitio web del departamento de Salud y desarrollo del niño y adolescente (<http://www.who.int/child-adolescent-health>) 2003.
3. **Servicio Nacional de Información en Salud.** Sitio web <http://www.sns.gov.bo>. 2002
4. **Glass RI, Lang DR, Ivanoff BN, Compans RW.** Introduction: rotavirus —from basic research to a vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 1: S1-2.
5. **Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI.** Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5): 565-72.
6. **Estes MK, Cohen J.** Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev* 1989; 53(4): 410-49.
7. **Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, et al.** Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30(6): 1365-73.
8. **Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM.** Rotaviruses. In: *Fields Virology* 2001; 2: 1787.
9. **Rao CD, Gowda K, Reddy BS.** Sequence analysis of VP4 and VP7 genes of nontypeable strains identifies a new pair of outer capsid proteins representing novel P and G genotypes in bovine rotaviruses. *Virology* 2000; 276(1): 104-13.
10. **Coulson BS, Gentsch JR, Das BK, Bhan MK, Glass RI.** Comparison of enzyme immunoassay and reverse transcriptase PCR for identification of serotype G9 rotaviruses. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3187-93.
11. **Maunula L, von Bonsdorff CH.** Short sequences define genetic lineages: phylogenetic analysis of group A rotaviruses based on partial sequences of genome segments 4 and 9. *J Gen Virol* 1998; 79 (Pt 2):321-32.
12. **Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al.** Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 1:S30-6.
13. **Herring AJ, Inglis NF, Ojeh CK, Snodgrass DR, Menzies JD.** Rapid diagnosis of rotavirus infection by direct detection of viral nucleic acid in silver-stained polyacrylamide gels. *J Clin Microbiol* 1982; 16(3): 473-7.
14. **Santos N, Gouvea V.** Improved method for purification of viral RNA from fecal specimens for rotavirus detection. *J Virol Methods* 1994; 46(1): 11-21.
15. **Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, et al.** Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28(2): 276-82.
16. **Gouvea V, Santos N, Timenetsky Mdo C.** VP4 typing of bovine and porcine group A rotaviruses by PCR. *J Clin Microbiol* 1994; 32(5): 1333-7.
17. R Development Core Team a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2005. Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>
18. **Kane M, Turcios R, Arvay M, García S, Bresee J, Glass J.** The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America anticipating rotavirus vaccine. *Pan Am J Public Health* 2004; 16: 371-7.
19. **Arias JL.** Gastroenteritis infantil por rotavirus. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias Puras. UMSA. La Paz, Bolivia, 1988.
20. **Mamani N.** Epidemiología molecular de la diarrea rotaviral en humanos. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias Puras. UMSA, La Paz, Bolivia, 1995.
21. **Millares J.** Rotavirus humano y animal: algunos aspectos epidemiológicos y variabilidad genética. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias Puras. UMSA, La Paz, Bolivia, 1993.
22. **Encinca A.** Prevalencia y caracterización molecular de cepas de rotavirus en niños menores de 5 años en las ciudades

- de La Paz y El Alto, agosto de 2001 a diciembre de 2002. Tesis de maestría. Maestría de Ciencias Biológicas y Biomédicas. UMSA, La Paz, Bolivia, 2005.
23. **Cunliffe NA, Dove W, Bunn JE, Ben Ramadam M, Nyangao JW, Riveron RL, et al.** Expanding global distribution of rotavirus serotype G9: detection in Libya and Cuba. *J Clin Microbiol* 1996; 1-10.
 24. **Cardoso DP, Soares CMA, Souza MB, Azevedo M, Martins RMB, Queiroz Dado, et al.** Epidemiological features of rotavirus infections in Goiania, Goias, Brazil, from 1986 to 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98:25-9.
 25. **Rosa E, Silva M.** Epidemiological aspects of rotavirus infections in Minas Gerais, Brazil. *J Infect Dis* 2001; 5: 215-22.
 26. **Ho MS, Glass RI, Pinsky PF, Anderson LJ.** Rotavirus as a cause of diarrheal morbidity and mortality in the United States. *J Infect Dis* 1988; 158(5): 1112-6.
 27. **O’Ryan ML, Mamani N, Avendaño LF, Cohen J, Peña A, Villarroel J, et al.** Molecular epidemiology of human rotaviruses in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(3): 305-11.
 28. **Coluchi N, Munford V, Manzur J, Vazquez C, Escobar M, Weber E, et al.** Detection, subgroup specificity, and genotype diversity of rotavirus strains in children with acute diarrhea in Paraguay. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5):1709-14.
 29. **Pereira HG, Linhares AC, Candeias JA, Glass RI.** National laboratory surveillance of viral agents of gastroenteritis in Brazil. *Bull Pan Am Health Organ* 1993; 27(3): 224-33.
 30. **Armero JA, Clara W, Turcios R, Chacón R, Valencia D, Sandoval R, et al.** Brote vigilancia y estimaciones de la carga de la enfermedad 2000-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 14-8.
 31. **Hernández FM, Camacho CG, Contreras SV, Mercado JC, Arias CF.** Pronóstico de la diarrea por rotavirus. *Rev Salud Pública Méx* 2001; 43: 524-8.
 32. **Castello A, Arvay M, Glass RI, Genstch J.** Vigilancia de cepas de rotavirus en Latinoamérica. Revisión de los últimos 9 años. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 26-30.
 33. **Bishop RF, Masendycz PJ, Bugg HC, Carlin JB, Barnes GL.** Epidemiological patterns of rotaviruses causing severe gastroenteritis in young children throughout Australia from 1993 to 1996. *J Clin Microbiol* 2001; 39(3): 1085-91.

Correspondencia: Instituto de Biología Molecular y Biotecnología, Campus Universitariedad de Cota-Cota. La Paz, Bolivia.
Correo electrónico: volgavir@yahoo.com

Las referencias bibliográficas presentadas en Archivos de Pediatría del Uruguay son adaptadas a la normativa de Vancouver. Las citas de los artículos pertenecientes al Cono Sur se presentan como en la versión original, siendo responsable de su presentación el Comité Editorial del país correspondiente.
