

DETECCIÓN DE ADENOVIRUS Y ROTAVIRUS EN MATERIA FECAL DE
TIPO DIARREICO EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN EL
MUNICIPIO DE FACATATIVA

CLAUDIA MILENA URBINA OBANDO
LINA MARCELA VARGAS BAYONA

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito parcial
para optar el título de

BACTERIÓLOGA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
SANTAFE DE BOGOTA
2.000

DETECCIÓN DE ADENOVIRUS Y ROTAVIRUS EN MATERIA FECAL DE
TIPO DIARREICO EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN EL
MUNICIPIO DE FACATATIVA

CLAUDIA MILENA URBINA OBANDO
LINA MARCELA VARGAS BAYONA

Dra. PIEDAD SERRANO M.Sc
DIRECTORA

Dra. MARCELA MERCADO
ASESORA EPIDEMIOLÓGICA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
SANTAFE DE BOGOTA
2.000

DETECCIÓN DE ADENOVIRUS Y ROTAVIRUS EN MATERIA FECAL DE
TIPO DIARREICO EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN EL
MUNICIPIO DE FACATATIVA

CLAUDIA MILENA URBINA OBANDO
LINA MARCELA VARGAS BAYONA

Dr. CARLOS CORREDOR
DECANO ACADEMICO

Dra. AURA ROSA MANASCERO
DIRECTORA DE LAS CARRERAS DE
BACTERIOLOGÍA Y MICROBIOLOGIA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
SANTAFE DE BOGOTA
2.000

DETECCIÓN DE ADENOVIRUS Y ROTAVIRUS EN MATERIA FECAL DE
TIPO DIARREICO EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN EL
MUNICIPIO DE FACATATIVA

CLAUDIA MILENA URBINA OBANDO
LINA MARCELA VARGAS BAYONA

Dra. MARCELA GOMEZ M.Sc
JURADO

Dra. MARIA FERNANDA GUTIERREZ
JURADO

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
SANTAFE DE BOGOTA
2.000

NOTA DE ADVERTENCIA

ARTICULO 23 DE LA RESOLUCIÓN # 13 DE 1.946 “La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus tesis de grado”.

AGRADECIMIENTOS

Debemos mucho de lo que hoy somos a personas como la Dra. Piedad Serrano, directora de este trabajo por sus enseñanzas, orientación, constante motivación y amistad incondicional con lo cual logramos alcanzar una meta más.

A la Dra. Marcela Mercado epidemióloga de la Pontificia Universidad Javeriana, por su asesoría en la realización de este trabajo.

A nuestra universidad por habernos brindado los recursos necesarios para la culminación de nuestro trabajo de grado.

Al Hospital San Rafael de Facatativa por permitirnos el acceso a las muestras y los datos necesarios para el estudio.

A nuestras amigas de la universidad con quienes compartimos momentos gratos e inolvidables durante nuestra carrera.

DEDICATORIA

Dedico este triunfo y culminación de mi carrera a Dios por

estar siempre conmigo brindándome su apoyo y amor.

A mis abuelitos y a mi tía Carmenza que desde el cielo me

dieron energía para cumplir este gran sueño.

A mis padres que con su amor, comprensión y apoyo me ayudaron a realizar mi más grande sueño y hacer de mi

lo que hoy soy.

A mi hermano por su apoyo cariño y comprensión .

A mi familia quienes son parte de mi vida, por su cariño.

A mi amiguita Claudita por ser mi gran amiga y compañera, por compartir momentos gratos y derrotas que nos permitieron madurar para salir adelante.

A Fredito, mi novio por sus palabras de apoyo y su amor.

LINA MARCELA

DEDICATORIA

Dedico este trabajo y la culminación de mi carrera a Dios quien guió mis pasos y me ayudo a ser mejor cada día.

A mis papas Francisco y Luisa por ser los más maravillosos del mundo, por su amor, comprensión, enseñanzas , apoyo y a quienes doy gracias por permitirme alcanzar una de mis grandes metas.

A Paulita y Valentinita por su amor , ternura y alegría.

A mi abuelita, porque su amor y ternura perduraran por siempre conmigo.

A Linita , por haber compartido todos estos años que nos permitieron

Crecer, por su gran amistad la cual espero continúe por mucho tiempo.

CLAUDIA MILENA

RESUMEN

Siendo el Adenovirus y el Rotavirus los principales agentes infecciosos causantes de gastroenteritis viral, se realizó un estudio epidemiológico que permitió conocer la prevalencia de estos agentes.

Este trabajo se realizó en el Municipio de Facatativa, en el periodo comprendido entre noviembre de 1.999 y octubre del 2.000. Se analizaron 300 muestras de heces diarreicas procedentes de niños menores de cinco años las cuales se recolectaron en el Hospital San Rafael de Facatativa, para determinar la presencia o ausencia de Adenovirus y Rotavirus.

Las muestras fueron sometidas a la prueba de ELISA (DAKO Denmark) y para el análisis de datos se tuvo en cuenta una encuesta clínico epidemiológica con lo siguiente: nombre, edad, sexo, procedencia (urbano o rural), inicio de síntomas, temperatura, precipitación, humedad relativa, disposición de basuras, disposición de excretas, tipo y calidad del agua que consumen, y resultado del examen coproscópico y coprológico.

Al concluir el estudio se encontró que 14 muestras fueron positivas para Adenovirus lo que representa el 4.7%. El Rotavirus se encontró en 39 muestras lo que corresponde al 13 %.

Determinando así que el principal agente viral relacionado con diarrea sigue siendo el Rotavirus.

En cuanto a la variable climática de temperatura y la producción de enfermedad diarreica aguda por Adenovirus existió una relación estadísticamente significativa

dando como resultado que a mayor temperatura se presentan 1.6 veces más casos de enfermedad diarreica aguda por Adenovirus en el municipio de Facatativa.

Finalmente no existió relación estadísticamente significativa entre la producción de enfermedad diarreica de tipo viral y las variables categóricas y numéricas mencionadas anteriormente.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Diarreica Aguda es un flagelo importante en la población infantil. Se calcula que se producen anualmente en todo el mundo unos 4,6 millones de muertes como consecuencia de la deshidratación que esta puede producir. (23).

En Colombia, por nuestras condiciones de desarrollo, las enfermedades diarreicas continúan siendo la patología predominante en niños menores de cinco años(18).

Los agentes productores de diarrea en el hombre son múltiples, comprenden organismos como virus, bacterias, protozoos y parásitos(18).

Acerca de los agentes virales, vale la pena recordar que durante mucho tiempo se pensó en ellos como agentes etiológicos únicamente por exclusión, al no poder encontrar microorganismos responsables (18).

Las gastroenteritis virales representan en general entre el 5-25% de todas las diarreas diagnosticadas determinadas(11,18) y los principales agentes causales de esta son los Rotavirus y Adenovirus (11,18,23).

El nombre de Rotavirus deriva de su apariencia semejante a una rueda. Pertenecen a la familia Reoviridae, son virus desnudos, miden de 70 a 75 nm, su cápside es de simetría icosaédrica y su genoma esta compuesto de RNA bicatenario el cual se divide en 11 segmentos de los cuales cada uno codifica para una proteína.

Las principales proteínas del Rotavirus son la VP4, VP6 y VP7; estas los clasifican en grupos, subgrupos y serotipos.

La especificidad de grupo esta dada por la proteína VP6, los grupos van de la A a la F pero los Rotavirus que producen enfermedad en el hombre se encuentran en el grupo A, los demás grupos se relacionan con la producción de enfermedad en animales. (17,29)

La VP6 tambien es la responsable de la especificidad de subgrupo 1 o 2 determinada por el uso de anticuerpos monoclonales específicos.

Los serotipos humanos son 7 (1,2,3,4,8,9, 12), la clasificacion de estos depende de las proteínas de cápside externa entre estas encontramos la VP7. (17)

La VP4 es la mediadora del ataque inicial del Rotavirus a las células blanco.

El periodo de incubación es de dos a tres días, su curso clínico suele ser de inicio súbito, con vómito, fiebre, diarrea acuosa, sin sangre y sin leucocitos, su curso es autolimitado 3-7 días de duración y con reacciones sintomáticas frecuentes. El virus es transmitido por ruta orofecal (29).

Los Adenovirus pertenecen a la familia Adenoviridae, la cual se divide en dos generos, los Avidenovirus y los Mastadenovirus; a este último pertenecen los Adenovirus humanos. Los Mastadenovirus están divididos de la A a la F, y se han descrito 47 serotipos de Adenovirus; los serotipos 40 y 41 pertenecientes al grupo F son los adenovirus entéricos.(17,21,23)

Estructuralmente son virus desnudos, miden 70 a 90 nm de diámetro, la cápside de simetría icosaédrica protege al genoma tipo ADN de doble cadena. En la cápside hay 2 tipos de capsómeros, los hexones con proteínas que estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes y los pentones localizados en los

vértices de la cápside, de donde salen las fibras o proyecciones que semejan antenas, producen hemaglutinación y son específicas de serotipo (21).

El periodo de incubación es de 3 a 10 días, el síntoma predominante es la diarrea con 6-9 días de duración, acompañada o no de vómito y fiebre, y va de diarrea moderada a severa por deshidratación. El virus es transmitido por ruta orofecal (17,21,23).

En este estudio fueron recolectadas 300 muestras diarreicas de niños menores de cinco años en el Hospital San Rafael del Municipio de Facatativa. Las muestras se procesaron mediante el test de ELISA (DAKO, denmark) para la detección de Adenovirus y Rotavirus respectivamente.

Al concluir este trabajo fueron analizadas las variables que se consideraron factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad diarreica aguda ocasionada por virus, estas fueron: disposición de basuras, disposición de excretas y consumo de agua, al igual que las variables climáticas: temperatura, precipitación y humedad relativa.

JUSTIFICACIÓN

En los últimos dos años en el municipio de Facatativa, departamento de Cundinamarca se han presentado brotes de Enfermedad Diarreica Aguda (E.D.A), constituida como una de los peores calamidades sociales no solo porque causa la muerte de los niños menos favorecidos sino porque la forma de contagio de la diarrea radica principalmente por la manipulación de los alimentos, contacto con heces, aguas residuales, entre otros factores. De tal forma, una vez conocida la etiología de este problema de salud se puede contribuir a erradicar esta enfermedad, mejorando la calidad de vida de los habitantes del municipio de Facatativa. (33,34)

Según la Secretaría de Salud, Facatativa es el sitio de Cundinamarca con mayor número de casos con Enfermedad Diarreica Aguda (E.D.A). Esto nos permite sospechar que los factores de contaminación mencionados anteriormente pueden ser las posibles causas de la enfermedad. (34)

La detección y relación de los Rotavirus y Adenovirus con las Enfermedades Diarreicas Agudas (E.D.A) forma parte de un macro estudio que vienen realizando estudiantes de la carrera de bacteriología con la colaboración de la Pontificia Universidad Javeriana y la Gobernación de Cundinamarca

1. MARCO TEORICO

La enfermedad diarreica aguda en los niños ha sido por muchos años una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en Colombia y representa uno de los problemas de salud pública más importantes del país, y de los países en vía de desarrollo. A pesar de que en las últimas décadas en Colombia se ha observado una disminución progresiva de la morbilidad y especialmente, de la mortalidad por enfermedades diarreicas de 92 por 100.000 habitantes en 1.985 a 44.7 por 10.000 habitantes en 1.995 (18), la diarrea aguda en la niñez continúa siendo una causa importante de morbilidad, como se aprecia en los diagnósticos de atención ambulatoria infantil y es la causa más frecuente de hospitalización en los servicios pediátricos. Actualmente la enfermedad diarreica es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en los niños menores de cinco años. (18)

Según la OMS la enfermedad diarreica aguda (EDA) afecta a 750 millones de niños, y se calcula que anualmente ocurren unos 4.6 millones de muertes a nivel mundial por causa de la deshidratación que producen estos procesos infecciosos. Aunque la diarrea viral es generalmente transitoria y solo temporalmente incapacitante, pueden originar cuadros serios incluso fatales en niños mal nutridos, particularmente cuando hay otra enfermedad concomitante causada por bacterias, hongos y protozoos (18).

Los virus son una importante causa de enfermedades diarreicas, anteriormente atribuidas a causas diferentes o inciertas, entre los virus involucrados con esta encontramos los Rotavirus y Adenovirus que son la causa más frecuente de

diarrea no bacteriana en los lactantes y los niños, la infección aparece tanto con patrones esporádicos como epidémicos. (29)

1.1 ADENOVIRUS:

1.1.1 ESTRUCTURA:

Los Adenovirus, fueron aislados en 1.953 de adenoides extraídos quirúrgicamente en niños. Afectan pájaros, anfibios y mamíferos. Pertenecen a la familia Adenoviridae, la cual tiene dos géneros; en uno están los virus que producen enfermedades en aves (Aviadenovirus) y en el otro los virus que producen infecciones en mamíferos (Mastadenovirus). En el género Mastadenovirus hay 47 serotipos que causan enfermedad en humanos y se clasifican en seis subgéneros A, B, C, D, E, F. (17,21)

Los viriones son icosaedros no envueltos de 70 a 90 nm de diámetro. Su genoma está constituido de DNA de doble cadena asociada con varias especies de polipéptidos ricos en arginina. La cápside tiene 252 capsómeros, de los cuales 240 son hexones. En cada uno de los doce vértices hay capsómeros como placas o chapas que llevan unida una proyección llamada fibra que remata en una perilla terminal. Cada capsómero vértice está rodeado de cinco vecinos lo que explica el término pentón. (17,21)

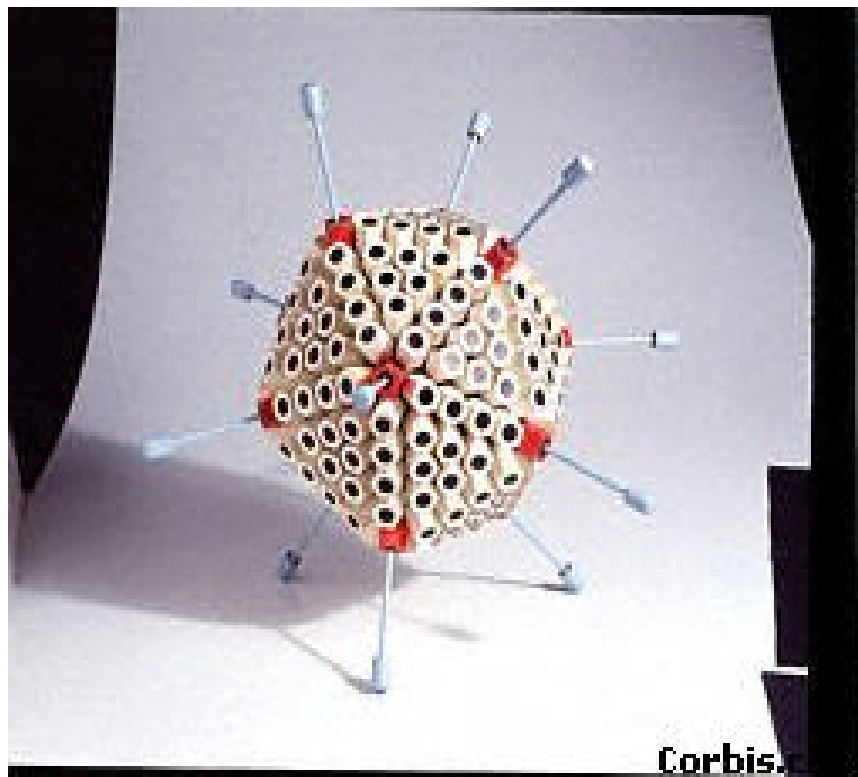


Fig. 1 ESQUEMA DE LA PARTICULA ADENOVIRAL

1.1.2 REPLICACIÓN:

El ciclo de multiplicación de los Adenovirus dura alrededor de 36 a 48 horas. Se puede dividir en un periodo temprano de unas ocho horas, durante el cual se transcribe el 30% del genoma viral, y un periodo tardío en el que se expresa el resto de la información codificada.

Las proteínas de la fibra vírica interaccionan con receptores de la superficie celular y después entran a la célula mediante endocitosis. El virus rompe la vesícula endosómica y la cápside permite la entrada del ADN genómico al núcleo. (17)

Los acontecimientos transcripcionales precoces, tras la desconexión de la síntesis de macromoléculas celulares, conduce a productos genéticos que estimulan el crecimiento celular y favorecen la replicación del ADN vírico.

La replicación del ADN vírico ocurre en el núcleo mediante una ADN polimerasa. La polimerasa usa un cebador consistente en una proteína vírica de 55.000 Daltons.

La mayoría de los ARNm tardíos individuales son generados a partir de un transcrito primario grande, codificado por la cadena derecha del genoma y procesado en ARNm individuales. Las proteínas de la cápside son producidas en el citoplasma y después migran al núcleo para el ensamblaje del virus. La separación de varias proteínas de la cápside y de la proteína terminal conectada al ADN, conduce a maduración de la partícula en un virion estable infeccioso. El

virus permanece hasta que la célula se degenera y está puede o no experimentar lisis (17, 21)

1.1.3 PATOGÉNESIS:

Los Adenovirus entéricos tipo 40 y 41 son excretados en grandes cantidades en las heces, en estados agudos de la enfermedad diarreica aguda.

Se ha demostrado que la actividad de multiplicación del Adenovirus se realiza en los enterocitos del tracto gastrointestinal y en la mucosa intestinal. Las partículas adenovirales pueden ser aisladas en pequeñas cantidades de fluido intestinal; estas partículas virales pueden ser detectadas dentro de los enterocitos inmaduros de la mucosa intestinal.

Según estudios epidemiológicos se ha demostrado el incremento para el adenovirus por año en niños de 2 a 4 años mas que en niños de 2 años o menos (11,21).

En una infección letal se mostraron antígenos de Adenovirus en células de yeyuno. El aislamiento del virus en el recto era frecuente después del final de la primera semana. La eliminación fecal máxima se produjo durante la segunda y tercera semana. Los Adenovirus entéricos se han identificado en las heces alrededor de ocho días después del establecimiento de la gastroenteritis. (11,21,29)

En un estudio realizado en España, el 20% de las personas presentaron Adenovirus en heces durante más de tres meses. Al parecer la enfermedad diarreica aguda dentro de una casa continúa mientras haya miembros susceptibles en la familia. (6,11)

1.1.4 CUADRO CLINICO

El síntoma predominante es la diarrea acuosa, pero puede asociarse con vomito, nauseas y fiebre .

Los niños afectados por Adenovirus serotipo 41 es de doce a trece días, pasados estos días la diarrea puede prolongarse.

La enfermedad es más frecuente en niños menores de 5 años. El máximo estadío para la diarrea por Adenovirus serotipo 40 fue a los 15 meses mientras que para el serotipo 41 fue a los 28 meses. (29)

Uno de tres pacientes han sufrido estos síntomas por un periodo de catorce días y persistió hasta un mes. La frecuencia de las deposiciones varía entre tres y diez veces por día; este número de deposiciones es característico en niños infectados por Adenovirus serotipo 40. (29)

1.1.5 EPIDEMIOLOGIA

Los Adenovirus han sido reconocidos como el segundo grupo de virus más importante asociado a gastroenteritis en niños, siendo descritos los serotipos 40 y 41 como Adenovirus entéricos. Este virus está presente en niños tanto sintomáticos como asintomáticos. (17,21,29)

Las infecciones por Adenovirus humano están ampliamente diseminadas en las poblaciones humanas, y explican del 5 al 10% de todas las infecciones virales. Las infecciones por Adenovirus entéricos producen del 5 al 15% de las diarreas en niños. (5,6) Estudios sobre la diarrea infantil identifican la infección por Adenovirus entérico en un rango del 4 al 8% después del Rotavirus. (3,4,11) La enfermedad por Adenovirus esta relacionada con los serotipos del virus, la edad del paciente y las condiciones ambientales y socioeconómicas (3, 11). Esto se relaciona con el tipo de vivienda, la disposición de excretas y basuras y el consumo de agua, posiblemente estos factores influyen en la diseminación del virus si no se tienen en cuenta las normas de salubridad. (18)

En Chile se estudiaron las características clínicas epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes pediátricos con detección de partículas virales en sus heces durante un periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 1992 para observar la evolución de la incidencia y su relación temporal (meses del año). Todas las muestras de los pacientes analizados (heces) se sometieron a estudios rutinarios como coprocultivos. (21)

Durante el periodo de estudio se han analizado 13.809 coprocultivos, de los cuales 3.904 (28.2%) fueron considerados como positivos (presencia de uno o más enteropatógenos). Se describieron los datos microbiológicos de los 289 pacientes

pediátricos detectados en los últimos 3 años (1.990-1.992). En este grupo de pacientes los Adenovirus han representado el 16.9% (48 casos), lo que hace concluir que hay una baja incidencia de ese. (21)

La máxima incidencia de infecciones por Adenovirus entéricos se da en lactantes y niños entre los 6 meses y 5 años, no existe diferencia entre hombres y mujeres aunque se han presentado índices mayores en los hombres. (29)

Los Adenovirus se diseminan por transmisión persona a persona, sin reservorio animal, se extienden principalmente por contacto respiratorio y por vía orofecal, a través de los dedos , toallas, instrumentos médicos contaminados, ambientes como piscinas que contengan poco contenido de cloro y juguetes, persistiendo en ellos. (17)

Estudios realizados en España muestran que los Adenovirus serotipos 40 y 41 tienen una distribución mundial igualitaria en zona urbanas y comunidades rurales. Son de tipo endémico porque producen infecciones durante todo el año y afectan todas las edades.(21)

Por otra parte en un estudio realizado en Uppsala (Suecia) se mostró que la infección por Adenovirus a través del año tiene pequeños picos en verano y tardíos en invierno.

1.2 ROTAVIRUS

1.2.1 ESTRUCTURA

El Rotavirus, patógeno frecuente en humanos, aves y otros mamíferos; fue identificado en 1.973 en humanos por Bishop, al examinar por microscopia electrónica células epiteliales de mucosa duodenal en niños australianos con gastroenteritis (2,18,30).

El Rotavirus recibe este nombre porque su morfología al microscopio electrónico semeja una rueda dentada.

Pertencen a la familia Reoviridae , son virus desnudos que miden de 70 a 75 nm, su cápside es de simetría icosaédrica y su genoma esta compuesto de RNA bicatenario el cual se divide en 11 segmentos de los cuales cada uno codifica para una proteína. Las principales proteínas de los Rotavirus son la VP4, la VP6 y la VP7, estas proteínas los clasifican en grupos, subgrupos y serotipos. (17)

La especificidad de grupo esta dada por la proteína VP6 que corresponde al 50% de las proteínas del virión. Los grupos son de la A a la F pero la mayoría de los Rotavirus que producen enfermedad en el hombre se encuentran en el grupo A. Los otros grupos están relacionados con producción de enfermedad en animales. (17,29)

La VP6 tambien es la responsable de la especificidad de subgrupo 1 o 2 determinada por el uso de anticuerpos monoclonales específicos. (17)

Existen 14 serotipos descritos de los cuales 7 son humanos (1,2,3,4,8,9,12), la clasificacion por serotipo depende de las proteínas de cápside externa, las cuales

dan origen a anticuerpos neutralizantes, entre estas proteínas se encuentra la VP7, es una glicoproteína la cual determina los llamados serotipos G ya que es una proteína bastante antigénica. (17)

Los serotipos P son determinados por la proteína VP4, y reciben este nombre debido a que esta proteína es sensible a la acción de proteasas; la VP4 por acción de la tripsina se divide en dos subunidades la VP5 y la VP8 las cuales son importantes en la penetración del virus al enterocito. (17,29)

El ataque inicial del Rotavirus a las células blanco está mediado por la VP4 y esta interacción célula – virus depende de receptores específicos localizados en la membrana celular, para Rotavirus humanos no se conoce aún la naturaleza de estos receptores.(17)

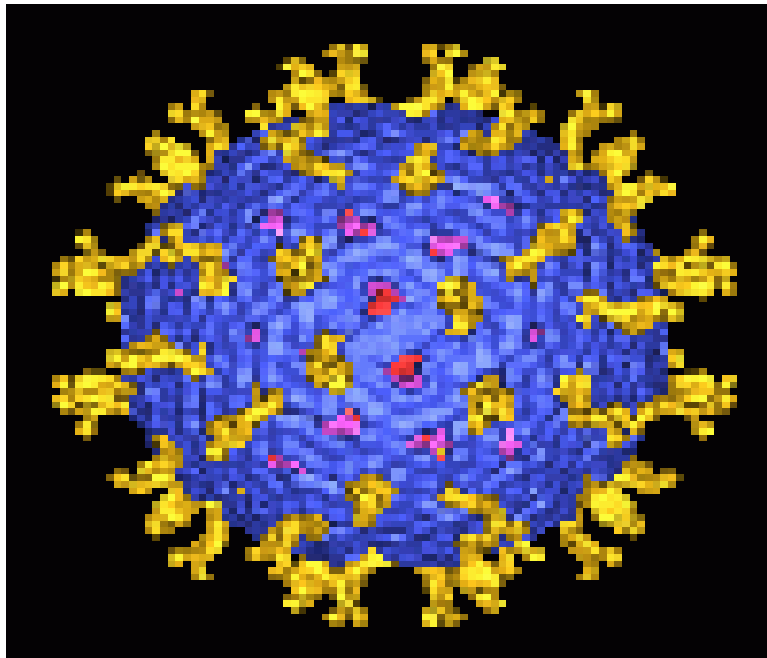


Fig. 2 ESQUEMA DEL ROTAVIRUS

1.2.2 REPLICACIÓN

Infecta los enterocitos maduros (células epiteliales columnares) localizados en la parte distal del epitelio vellosos del duodeno; también puede infectar el ileón distal y el colon; produce disminución de la superficie de absorción por acortamiento, pérdida de las vellosidades y reemplazo de las células vellosas maduras por células secretoras.(17)

Al microscopio se visualiza acortamiento de las vellosidades con elongación de las criptas, aumento de las células inflamatorias mononucleares en la lámina propia, irregularidades en el borde en cepillo con cambios de las células columnares a cuboidales y vacuolización de las células columnares.(17)

El reemplazo de las células epiteliales en las vellosidades es un proceso constante, las células inmaduras generadas en las criptas migran hacia las vellosidades; las criptas son ricas en timidinas y las células maduras en disacaridasas, fosfatasas alcalinas y la bomba de sodio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) – ATPasa activa. Las células de la cripta son por naturaleza secretoras, mientras los enterocitos son funcionalmente absorptivos. Durante la infección, la diarrea ocurre por inmadurez funcional de las células epiteliales vellosas y por reducción del área total de absorción; las células secretoras inmaduras migran hacia los enterocitos de las vellosidades en un porcentaje acelerado y son incapaces de una absorción de líquidos y electrolitos adecuada, aumentando su contenido luminal. Hay

disminución de los niveles de disacaridasas : maltosa, sucrosa y lactosa especialmente esta última la cual disminuye su capacidad de absorción acumulándose en el intestino grueso y haciendo que se elimine agua de las células hacia el intestino dando lugar a la diarrea. Hay reparación del daño de las mucosas a las 3 semanas de la infección. (17)

1.2.3 PATOGENESIS

El principal mecanismo de la diarrea inducida por Rotavirus parece ser una menor absorción de agua y sales relacionada con la infección selectiva de las células intestinales absortivas, lo cual da como resultado una secreción neta de líquido. (29)

1.2.4 CUADRO CLINICO

La infección por rotavirus ocurre sin la producción de síntomas en el 13 – 80% de los casos como lo reflejan estudios realizados en varias regiones del mundo basados en pacientes pediátricos con enfermedad diarreica . (29,30)

La enfermedad tiene un período de incubación de dos a tres días después de los cuales aparece vómito acompañado de diarrea acuosa profusa y frecuente. (2)

Es posible que el vómito aparezca antes que la diarrea. (2,17) La fiebre suele ser discreta si se presenta. Sin embargo se ha observado que más del 30% de los pacientes pediátricos presentan fiebre por encima de 38°C. (29)

En los niños pequeños es frecuente que la diarrea cause deshidratación menor del 5%, y aunque en algunos casos puede ser mayor y combinada con la característica de vómito puede producir mayor deshidratación que cualquier otro patógeno, no-cólera, llegando incluso a la muerte. (29)

El curso normal de la enfermedad es de tres a siete días. En los dos a cinco primeros días del inicio del cuadro encontramos el virus en mayor cantidad en las heces, aunque este se puede detectar hasta dos semanas después de haber iniciado la enfermedad. (29)

La transmisión del virus ocurre de manera orofecal. (17)

1.2.5 EPIDEMIOLOGIA

La gastroenteritis en general es la causa de un alto porcentaje de todos los ingresos hospitalarios pediátricos y tiene un segundo lugar después del resfriado común como causa de enfermedad en la primera y segunda infancia. (30)

La mortalidad infantil debida a enfermedades diarreicas es elevada en países en vía de desarrollo, los Rotavirus juegan un papel importante en este problema de salud. En países desarrollados, la mortalidad a causa de la infección con Rotavirus

es poco frecuente, debido a la efectiva y rápida rehidratación y reemplazo de fluidos que se pierden por la diarrea y el vomito en la enfermedad (21)

En Colombia son pocos los estudios con las nuevas técnicas virológicas e inmunológicas sobre la incidencia y prevalencia del Rotavirus en la población general y en los grupos de pacientes hospitalizados. El primero de estos estudios fue publicado en 1.978 por Rodríguez, Turo y colaboradores en Bogotá, este estudio informó un 15% de positividad realizado por el sistema de aglutinación con partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos dirigidos contra los Rotavirus de un grupo de 200 pacientes con diarrea moderada hospitalizados por gastroenteritis aguda en la ciudad de Bogotá.(18,23)

Estos pacientes se presentaron durante el desarrollo del estudio, que duro cinco meses, entre los cuales se encontró una temporada de estación lluviosa y otra de estación seca, siendo predominante la positividad en los meses de estación lluviosa. El segundo informe corresponde a un grupo de pacientes estudiados entre 1.979 y 1.980 en la ciudad de Medellín, con una positividad detectada por ELISA de un 35.5%. (18)

Un tercer estudio, realizado también en la ciudad de Medellín en 1.982 en 25 niñas con diarrea severa, 25 con diarrea moderada y un grupo de 25 controles sanos demostró positividad con ELISA de 38% en el grupo con diarrea moderada. (23)

En el primero de estos estudios se comprobó la presencia de rotavirus en el 3% de la leche cruda en la ciudad de Medellín mediante la técnica de ELISA. Un segundo

estudio, logro establecer que la contaminación de la leche cruda en el área de máxima endemia detectada en el estudio previo podría corresponder tanto a contaminación primaria (procedente de la vaca) como secundaria (manos de los ordeñadores y / o manipuladores) (23).

Como se ha mencionado anteriormente, las diarreas virales suelen afectar a individuos sanos, aunque algunos brotes epidémicos pueden deberse a infecciones nosocomiales que afectan a individuos con una enfermedad asociada (2)

Se estima que la mayoría de los niños han sido infectados por Rotavirus en sus primeros dos - tres años de vida con un pico de incidencia de infección clínica entre los seis y venticuatro meses. En los países en vías de desarrollo se suele adquirir la infección más precozmente. En México, un tercio de los niños experimenta su primera infección antes de los tres meses. Las reinfecciones son frecuentes durante la infancia, parece ser que la primera infección es la más grave, aunque esto depende del serotipo del virus. Como ocurre con otros virus que infectan las superficies de las mucosas, la infección puede generar inmunidad y ocurren sucesivas reinfecciones debido a que no siempre ataca el mismo serotipo del virus.(10)

El 21.8% de los casos de gastroenteritis infecciosa infantil con etiología confirmada fueron debidos a Rotavirus, esto se basa en la notificación voluntaria de algunos laboratorios de microbiología al no ser una enfermedad de declaración obligatoria. A grandes rasgos la distribución por edad de estos casos fue similar a

la encontrada en otros países desarrollados, presentando estacionalidad invernal. El impacto de la infección por Rotavirus en una comunidad española y su área de influencia (aproximadamente 390.000 habitantes) se analizaron mediante la detección del antígeno del virus por el método de ELISA. Entre 1.984 y 1.995 fueron detectados 2.940 casos de infección por Rotavirus en los niños menores de quince años de edad, siendo la incidencia media anual de esta infección en los niños menores de dos años de edad de 2555 casos por 100.000. (6)

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar la presencia de adenovirus y rotavirus en heces de tipo diarreico procedentes de niños menores de 5 años en el municipio de Facatativa, Cundinamarca.

ESPECIFICOS

Detectar la presencia de Adenovirus y Rotavirus mediante pruebas de ELISA en heces de tipo diarreico de los niños menores de cinco años del municipio de Facatativa (Cund.)

Establecer la prevalencia de Enfermedad diarreica aguda causada por Adenovirus y Rotavirus, en muestras diarreicas de niños menores de 5 años de la localidad de Facatativa (Cund.).

Conocer la asociación entre Adenovirus y Rotavirus con respecto a las variables climáticas como: Temperatura, Precipitación y Humedad relativa.

Determinar la relación entre Adenovirus y Rotavirus con posibles factores de riesgo como son : disposición de excretas, disposición de basuras y consumo de agua

2. DISEÑO METODOLOGICO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio, es epidemiológico de tipo descriptivo, prospectivo que busca determinar la prevalencia de Adenovirus y Rotavirus entéricos en la población pediátrica del Municipio de Facatativa.

2.2 POBLACION

Se realizó un muestreo de 300 pacientes pediátricos (menores de cinco años) con diagnóstico de Enfermedad diarreica aguda que solicitaron el servicio de urgencias al Hospital San Rafael del Municipio de Facatativa, durante el periodo comprendido entre noviembre de 1.999 y octubre de 2000. El tamaño de la muestra se determino con un nivel de confianza del 95% y teniendo en cuenta la prevalencia de Adenovirus del 3% obtenido en estudios anteriores en Bogotá.

2.3 CRITERIO DE INCLUSIÓN

El ingreso al estudio fue voluntario luego de explicar a los padres el propósito del mismo. Los pacientes incluidos en el estudio fueron niños menores de cinco años con diagnostico de diarrea (se considera diarrea a aquella deposición líquida

precedida por dos o más deposiciones con las mismas características en el curso de 24 horas), y a quienes se les había practicado examen coproscópico.

A los mismos que consultan por EDA se les practica una encuesta en la cual se consignan los siguientes datos : nombre, edad, sexo, procedencia (urbano o rural), inicio de síntomas, temperatura, precipitación, humedad relativa, disposición de basuras, disposición de excretas, tipo y calidad del agua que consumen, y resultado del examen coproscópico y coprológico.

2.4 CRITERIO DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos del estudio los niños mayores de cinco años, al igual que los pacientes menores de cinco años que no tuvieran diagnóstico de EDA y finalmente aquellos pacientes que teniendo EDA no se les solicitó examen coproscópico.

2.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables analizadas en este estudio fueron edad, género, nivel de pH, azúcares reductores, leucocitos en materia fecal, disposición de basuras, disposición de excretas, tipo de agua de consumo, lugar de procedencia (urbano – rural), temperatura, precipitación y humedad relativa.

2.6 RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS

La recolección de la información se llevó a cabo por medio de un formato único (Registro de control de casos atendidos. Control de enfermedad diarreica CED), elaborado y suministrado por la secretaría de salud de cundinamarca. (Anexo 1)

La información fue confidencial y se guardó en las oficinas del estudio (Laboratorio de Virología, Departamento de Microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana), la base de datos y el procesamiento de la información se llevó a cabo en el programa Epi-info 6.1 (CDC 1.995).

Para el análisis de los datos se incluyeron indicadores epidemiológicos (Tasas, Razones, Proporciones), distribución de frecuencias de las diferentes variables y estadísticas descriptivas (medidas de tendencia central y de dispersión)

2.7 TOMA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

Las muestras se recolectaron semanalmente en el hospital San Rafael de Facatativa y posteriormente transportadas en neveras hasta el laboratorio de virología de la Pontificia Universidad Javeriana en donde se almacenaron a menos 70°C hasta el momento de su procesamiento.

Cada una de las muestras fue previamente alícuotada en tubos de Eppendorf.

2.7.1 RECUPERACIÓN DEL VIRUS

La determinación viral se realizó mediante el test de ELISA (Dako Denmark) para la detección de Adenovirus y Rotavirus.

La técnica de ELISA para Adenovirus se fundamentó en el uso de un anticuerpo monoclonal pegado a una fase sólida en un inmunoensayo enzimático de tipo sándwich para detectar un epitope del antígeno del hexon de Adenovirus, el cual esta presente en todos los serotipos humanos conocidos.

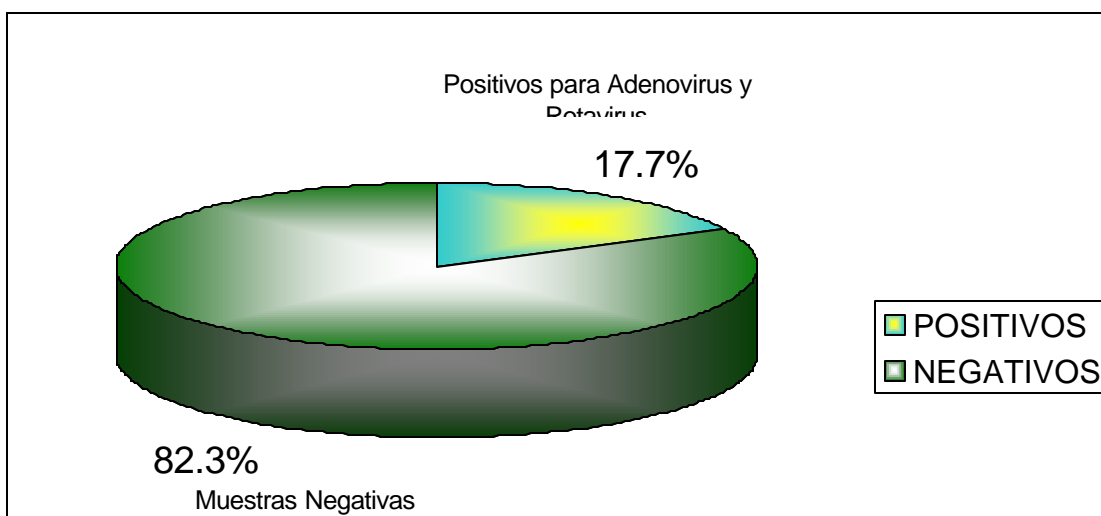
La técnica de ELISA para Rotavirus se fundamentó en el uso de un anticuerpo policlonal pegado a una fase sólida en un inmunoensayo enzimático de tipo sándwich para detectar el antígeno específico del grupo que se encuentra en los Rotavirus del grupo A.

3. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre noviembre de 1.999 y octubre de 2.000 se encontró una prevalencia del 17.7% de muestras positivas de enfermedad diarreica aguda producida por Adenovirus y Rotavirus, y una tasa de prevalencia de 42,6 por 10.000 habitantes, en la población del municipio de Facatativa que acudieron al servicio de urgencias del Hospital San Rafael (gráfica 1).

Por otra parte en una muestra se encontró la presencia de los dos agentes virales.

GRAFICA 1. Agentes causales de EDA viral en el año

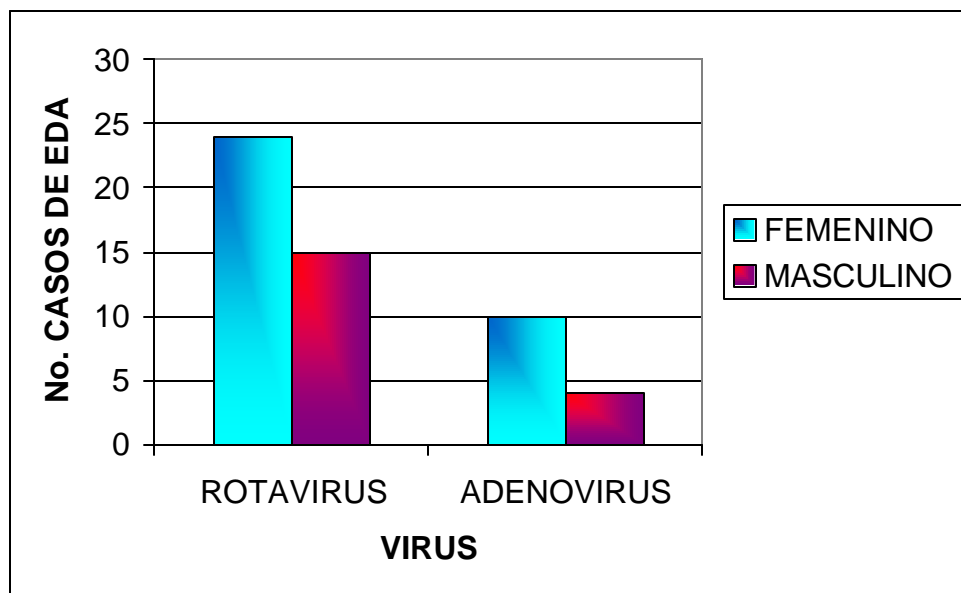


Según la gobernación de Cundinamarca la población menor de cinco años del municipio de Facatativa fue de 12.415 de los cuales 6.293 son niños y 6.122 son niñas. (16)

Entre noviembre de 1.999 y octubre de 2.000 se estudiaron 300 pacientes menores de cinco años que consultaron al Hospital San Rafael de Facatativa por diarrea. De estos 163 (54.3%) fueron del género femenino y 137 (45.7%) fueron

del género masculino. La edad promedio del grupo estudiado fue de 31 meses.
(gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución de número de casos de enfermedad diarreica en niños menores de cinco años según género y tipo de virus en el hospital san Rafael de Facatativa



Se presentaron 24 (14.7%) casos de diarrea por Rotavirus en niñas y 15 (10.9 %) en niños, es decir que por cada caso de diarrea por Rotavirus en niños se presentan 1,6 casos de Rotavirus en niñas. (Grafica 3)

En cuanto a Adenovirus se presentaron 10 (6.1%) casos en niñas y 4 (2.9%) casos en niños, lo que significa que por cada caso de Adenovirus en niños se presentan 2,5 casos de diarrea por Adenovirus en niñas. (Grafica 3)

Gráfica 3. Distribución de número de casos de enfermedad diarreica en niños menores de cinco años en porcentaje según género y tipo de virus en el hospital san Rafael de Facatativa

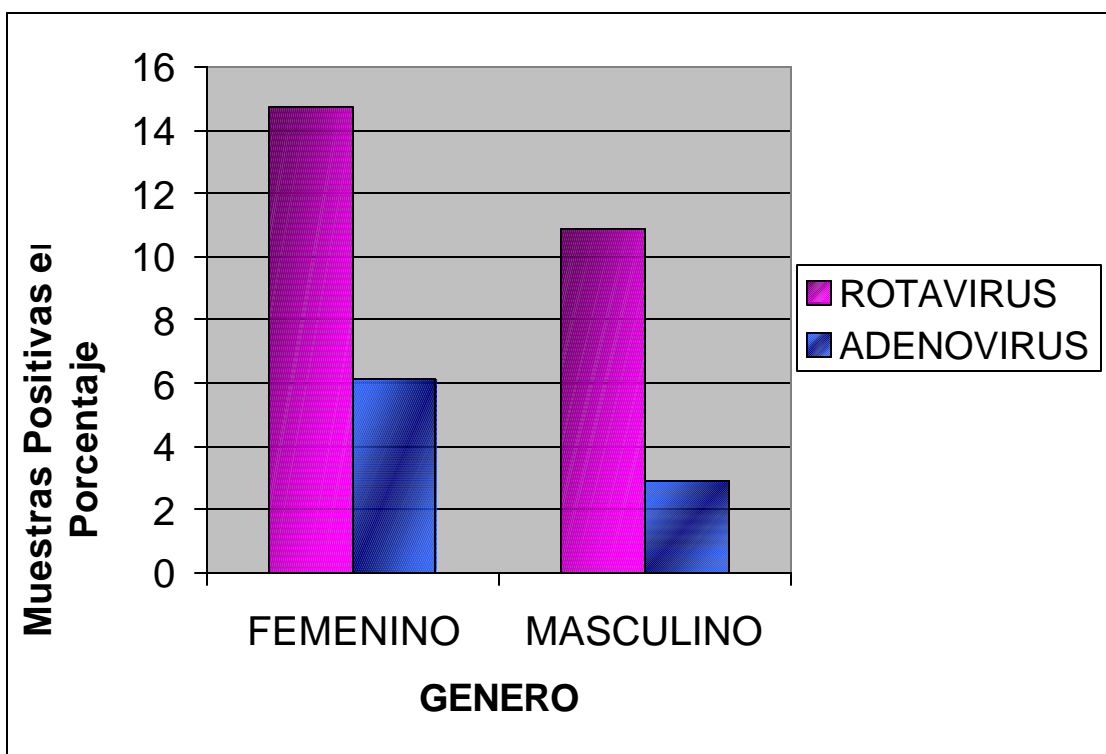
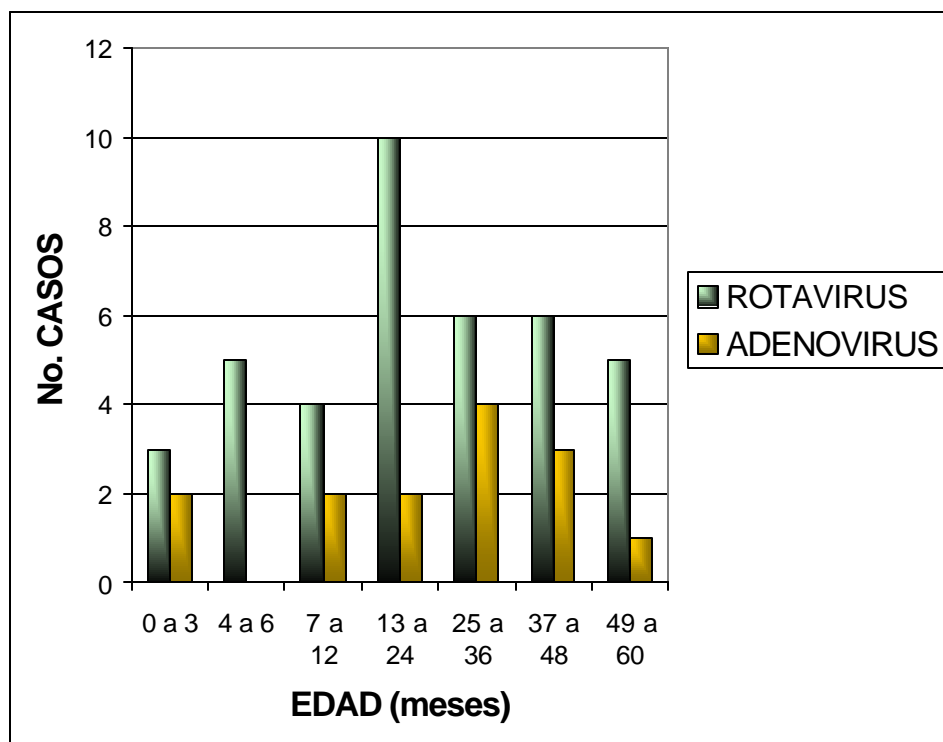


TABLA 1. Prevalencia de EDA por tipo de virus y género

VIRUS	No. CASOS		TASA X 10000 HABITANTES	
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO
ADENOVIRUS	10	4	16,3	6.3
ROTAVIRUS	24	15	39,2	23,8

Gráfica 4. Distribución de número de casos de enfermedad diarreica en niños menores de cinco años por grupos etáreos y tipo de virus en el Hospital San Rafael de Facatativa.



Se presentó mayor número de casos de enfermedad diarreica por Rotavirus en niños entre los 13-24 meses (10 casos) y un mayor número de casos de enfermedad diarreica por Adenovirus en niños entre 25 a 36 meses (4 casos)

(Grafica 4)

Según la gobernación de Cundinamarca en el área urbana hay 11.334 niños menores de cinco años mientras que en el área rural hay 1.081 menores de cinco años. (16)

Del área urbana acudieron al servicio de urgencias del Hospital San Rafael 278 (92,7%) pacientes menores de cinco años y 22 (7,3 %) pacientes menores de cinco años del área rural.

TABLA 2. Distribución de número de casos de enfermedad diarreica en niños menores de cinco años según lugar de procedencia (urbano-rural) y tipo de virus en el Hospital San Rafael de Facatativa.

VIRUS	No. CASOS		TASA X 10000	
	URBANO	RURAL	URBANO	RURAL
ADENOVIRUS	13	1	11,4	9,2
ROTAIVIRUS	34	5	30	46,2

Por cada 10.000 habitantes en el área urbana se presentaron 30 casos de EDA por Rotavirus y por cada 10.000 habitantes en el área rural se presentaron 46,2 casos de EDA por Rotavirus. (Tabla 2)

Por cada 10.000 habitantes en el área urbana se presentaron 11,4 casos de EDA por Adenovirus y por cada 10.000 habitantes en el área rural se presentaron 9,2 casos de EDA por Adenovirus. (Tabla 2)

Para establecer si existía o no relación entre la presencia de enfermedad diarreica de tipo viral y las diferentes variables categóricas y numéricas se realizó una prueba de regresión logística obteniendo los siguientes datos :

TABLA 3 Virus: Rotavirus

VARIABLE	OR	P VALOR
EDAD	0,99	0,37
HUMEDAD	1,00	0,07
PRECIPITACIÓN	1,03	0,28
TEMPERATURA	1,17	0,26
BASURAS	0,69	0,09
EXCRETAS	0,69	0,28
RURAL	0,57	0,46
GENERO	0,70	0,32

TABLA 4 Virus : Adenovirus

VARIABLE	OR	P VALOR
EDAD	0,99	0,74
HUMEDAD	1,00	0,79
PRECIPITACIÓN	0,95	0,50
TEMPERATURA	1,65	0,027
BASURAS	0,62	0,24
EXCRETAS	2,11	0,99
RURAL	0,58	0,65
GENERO	0,48	0,22

Disposición de Basuras : 14 personas (4,7%) adujeron incinerar sus basuras y en 286 casos (95,3%) las basuras eran recogidas por el carro recolector.

Disposición de Excretas : 2 personas (0.7%) utilizaban pozo séptico y 298 (99,3%) tasa sanitaria.

Consumo de Agua Potable : el total de la población estudiada indicó que sí tenía abastecimiento de agua potable por parte del acueducto.

Para interpretar si existió o no relación estadísticamente significativa entre las variables anteriores y la producción de enfermedad diarreica de tipo viral se tuvo en cuenta un OR > 1 y un valor de P < 0,05 , de esta forma podemos ver como indican las anteriores tablas que no existió relación alguna entre las diferentes variables y la producción de enfermedad diarreica de tipo viral.

En cuanto a la disposición de excretas y la producción de diarrea por Adenovirus se obtuvo un OR = 2,11 y un valor de P = 0,99 lo cual no tiene relación estadísticamente significativa y este resultado se le atribuye al azar.

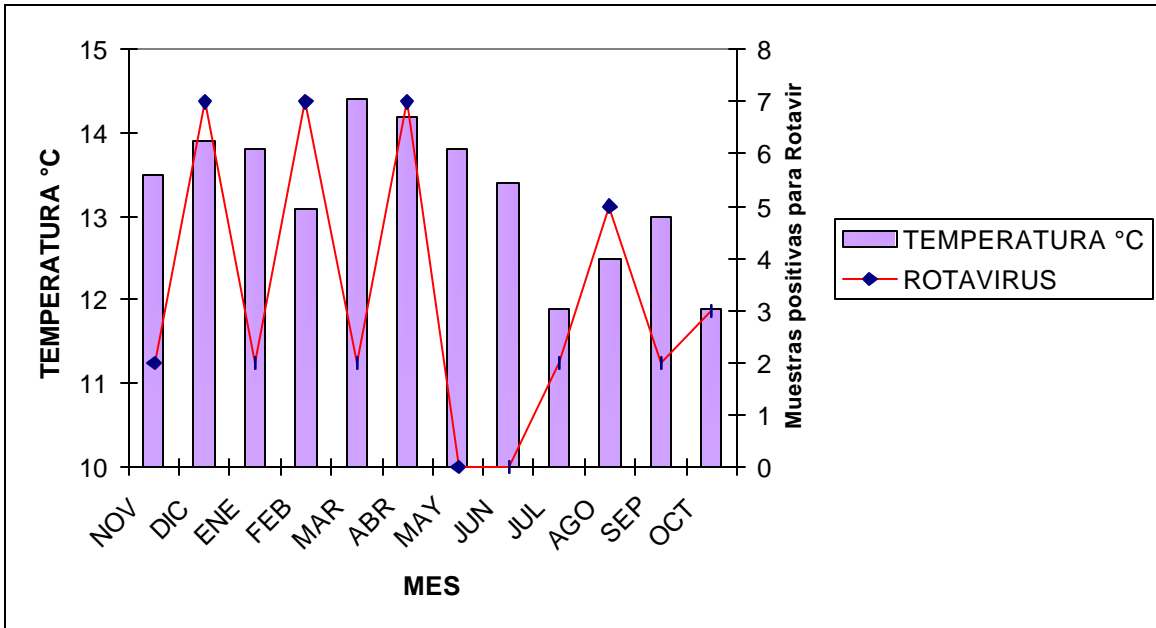
La única relación estadísticamente significativa existió entre la temperatura y la producción de enfermedad diarreica por Adenovirus, con un nivel de significancia de P = 0,027, lo cual explica que a mayor temperatura se presentan 1,6 veces más casos de diarrea por Adenovirus en el municipio de Facatativa. (Tablas 3 , 4)

Para establecer si existía alguna relación entre la producción de EDA viral y las variables climáticas se obtuvieron los datos de Temperatura, Precipitación y Humedad Relativa de cada uno de los meses de estudio por medio de la CAR en la estación metereológica de Venecia cercana al municipio de Facatativa, posteriormente estos datos se promediaron obteniendo los siguientes datos al año :

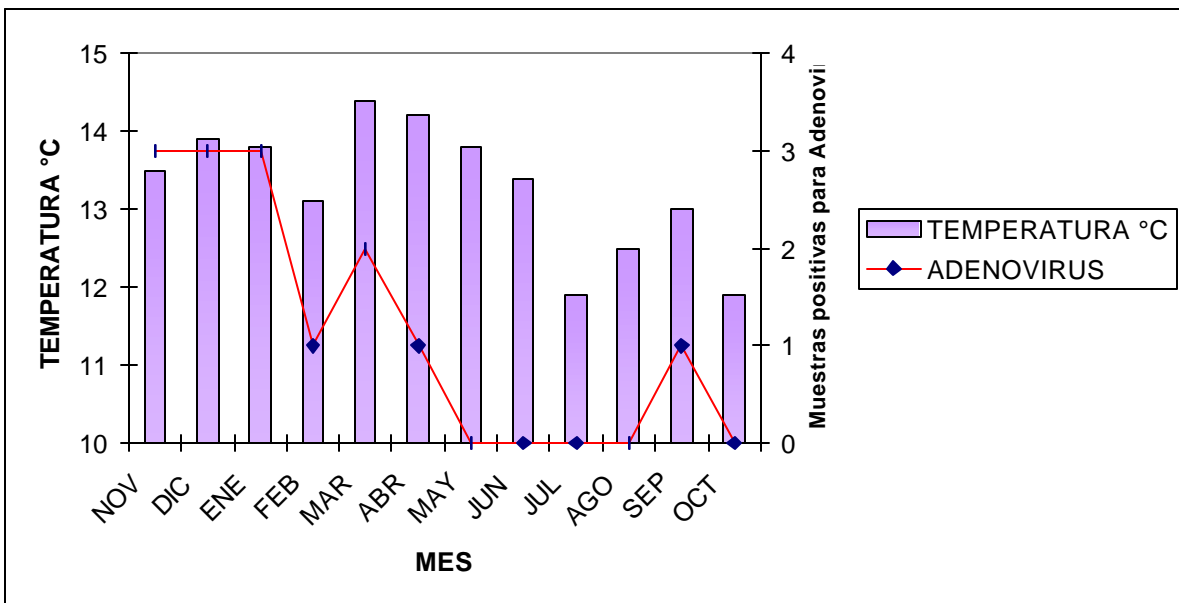
VARIABLE	PROMEDIO	D. S	RANGO
TEMPERATURA ° C	13° C	1,34	10,8 – 17,4 ° C
PRECIPITACIÓN Mm ³	2,92 mm ³	4,7	0,0 – 21,0 mm ³
HUMEDAD RELATIVA %	81,15 %	13,08	51 – 96 %

Relación entre los niveles de temperatura en ° C y la producción de EDA viral

Grafica 5. Temperatura °C vs casos positivos de EDA por Rotavirus

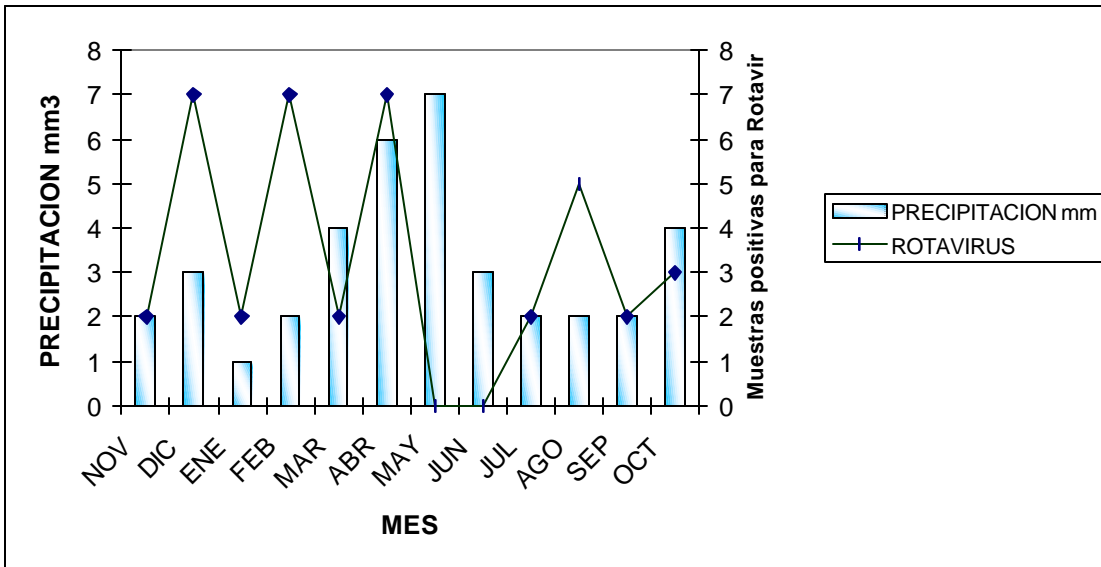


Grafica 6. Temperatura °C vs casos positivos de EDA por Adenovirus

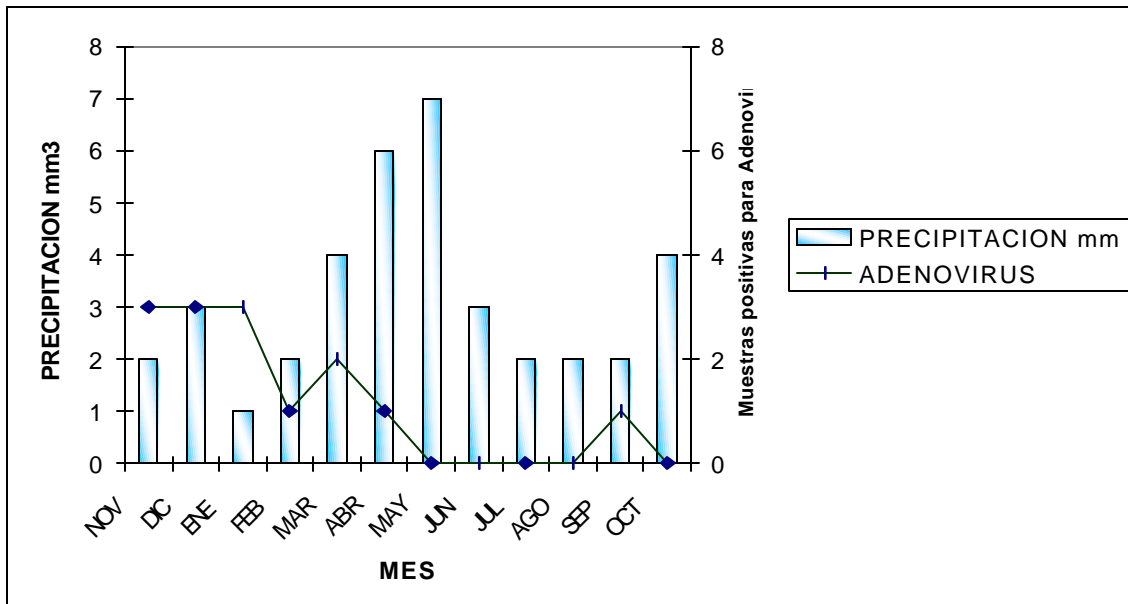


Relación entre la precipitación mm³ y la producción de EDA viral

Grafica 7. Precipitación vs casos positivos de EDA por Rotavirus

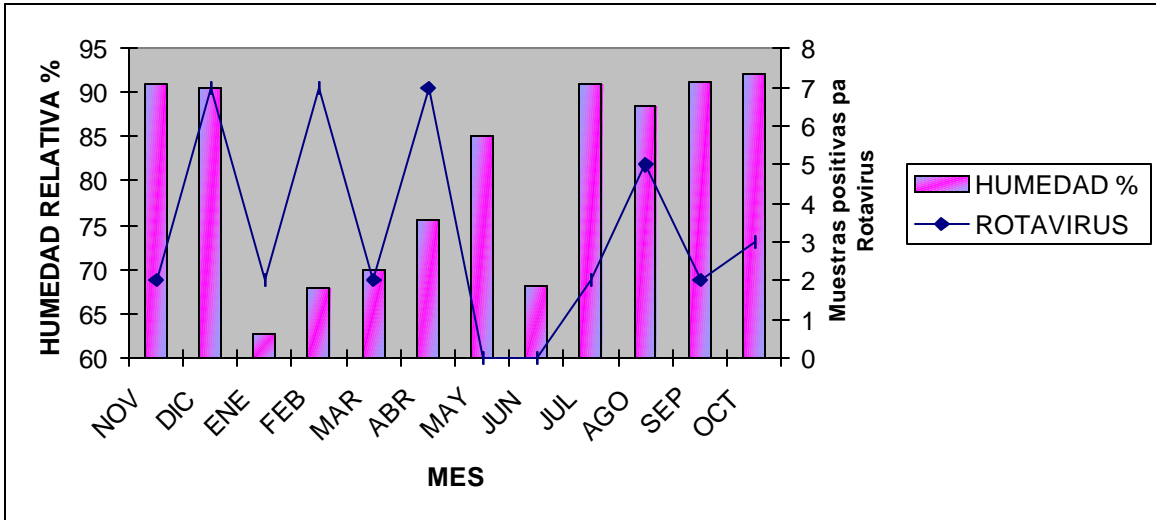


Grafica 8. Precipitación vs casos positivos de EDA por Rotavirus

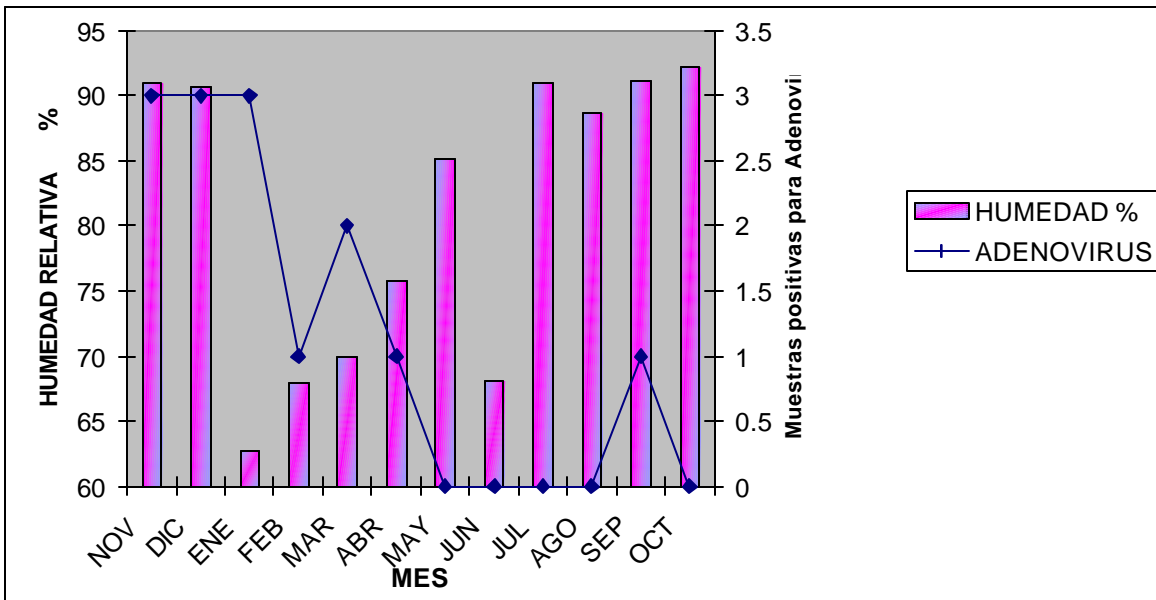


Relación entre la humedad relativa y la producción de EDA viral

Grafica 9. Humedad relativa vs casos positivos de EDA por Rotavirus



Grafica 10. Humedad relativa vs casos positivos de EDA por Adenovirus



4. DISCUSIÓN

La enfermedad diarreica aguda ha sido desde siempre un flagelo importante en la infancia. Hoy en día los virus se hallan fuertemente implicados como causa de gastroenteritis pediátrica en el mundo, siendo los Rotavirus la causa más frecuente de diarrea severa en niños; actualmente se está estudiando la epidemiología de la infección por otros virus entéricos como Adenovirus el cual ha sido demostrado como la segunda causa de enfermedad diarreica en niños después del Rotavirus (30)

En este estudio encontramos que en 300 muestras diarreicas de niños menores de cinco años analizadas para la presencia tanto de Rotavirus como de Adenovirus, 39 (13%) reportaron la presencia de Rotavirus y 14 (4,6%) la presencia de Adenovirus, en otros trabajos como el del Hospital Pediátrico Royal (Australia), donde realizaron entre 1.981-1.982 un estudio concerniente a la búsqueda de Adenovirus entérico. De 4.473 muestras, tan solo 3,1 % mostró la presencia de Adenovirus, en donde de un 25% la diarrea fue asociada a la presencia de Rotavirus; lo que nuevamente confirma al Rotavirus como el primer agente etiológico viral en la diarrea. (14)

De acuerdo a esto, en nuestro estudio el predominio de las infecciones por Rotavirus resultó ser mayor que Adenovirus tal como se indica en otros trabajos realizados en Europa en donde dieron porcentajes similares que sitúan a

Rotavirus entre un 20 a 40% y Adenovirus entre un 3 a 10% de los agentes etiológicos causantes de diarrea viral (7,21)

Por otra parte la presencia de dos agentes virales en una misma muestra se ha reportado en varios trabajos, por ejemplo en un estudio realizado en niños de Houston, detectaron cuatro casos en donde se encontraron dos agentes virales (Rotavirus y Astrovirus) (24). En otro estudio realizado en Inglaterra encontraron una infección dual con Adenovirus y Astrovirus (35). Finalmente en un estudio realizado en niños de Sur África encontraron la presencia de Rotavirus y Astrovirus en dos casos, de Adenovirus y Rotavirus en un caso y de Rotavirus, Adenovirus y Astrovirus en otro caso.

En nuestro trabajo la presencia de los dos agentes virales fue detectada en una misma muestra; ya que en este estudio los Adenovirus fueron identificados mediante un ELISA que detecta todos los Adenovirus (respiratorios y entéricos), es decir que no es específico para Adenovirus entéricos, no podemos asegurar que todas las muestras positivas para este agente correspondan a los Adenovirus entéricos, en este caso se podría pensar que el agente causante de la gastroenteritis es el Rotavirus y que el Adenovirus detectado en la muestra puede ser respiratorio ya que este también puede ser excretado en heces.

En este trabajo encontramos que las infecciones por Rotavirus predominaron en 24 niñas (14.7%) y por Adenovirus en 10 niñas (6.1%), mientras que para el género masculino fue menor tanto para Rotavirus como para Adenovirus dando como resultado 15 casos de niños (10.9%) y 4 niños (2.9%) respectivamente para cada agente viral, resultado que se puede correlacionar con los datos obtenidos

en otros estudios donde han observado un ligero predominio de los niños en las infecciones por Rotavirus

y a la inversa en las infecciones por Adenovirus aunque al igual que en nuestro estudio estos datos no han sido estadísticamente significativos (29)

Los factores climáticos varían de gran manera lo que puede influir directamente sobre los organismos quienes deben acoplarse a dichos cambios, sin embargo y sin tener en cuenta los meses del año es claro que en cualquier parte del mundo se pueden presentar diferencias climáticas fáciles de ver como son, épocas frías húmedas, cálidas húmedas, cálidas secas y frías secas.

Comparando los resultados obtenidos con relación a las variables climáticas no se pudo determinar una relación estadísticamente significativa de la presencia de Rotavirus con ninguna de las variables estudiadas.

Con relación a la temperatura encontramos que los valores de esta son bastante homogéneos, siendo el registro más bajo de 12°C y el más alto de 14°C, esto nos indica que no existen variaciones importantes en los niveles de temperatura registrados en el municipio de Facatativa, en este trabajo encontramos la presencia del Rotavirus a lo largo de todos los meses de estudio, resultado que se puede correlacionar con los datos obtenidos en otros países Ecuatoriales como Venezuela, Guatemala y Ecuador ; también con países que a pesar de presentar estaciones el virus se encuentra presente durante todo el año como es el caso de Argentina y Chile donde se han reportado picos altos tanto en invierno como en verano (15,31,32)

En relación a las muestras positivas para Rotavirus y la precipitación no se presento una relacion estadística importante ya que el virus se encuentra tanto en precipitaciones altas como bajas.

Encontramos que las muestras positivas para Rotavirus con respecto a la humedad relativa tampoco tuvieron una relación estadísticamente significativa, este resultado se correlaciona con estudios donde plantean que la humedad relativa baja aumenta la estabilidad del virus pero al observar que el Rotavirus se presenta con humedades relativas altas y bajas no podemos concluir que esta sea una variable que determine la mayor presencia viral. (22,23,30)

En cuanto a Adenovirus, se observo relación de este solo con respecto a la temperatura pudiendo predecir un riesgo de presentarse 1,6 veces más la diarrea al aumentar la temperatura, pero esto no indica que el virus se disemine teniendo en cuenta este factor climático, ya que no se ha establecido una asociación clara entre la producción de diarrea por Adenovirus y la temperatura (23,29,30)

En cuanto a las variables climáticas, precipitación y humedad relativa con respecto a la producción de diarrea por Adenovirus, no se estableció una relación estadísticamente significativa.

Por otra parte, las variables consideradas como factores de riesgo no tuvieron relación estadísticamente significativa con la producción de diarrea por Rotavirus y Adenovirus.

Finalmente, esta investigación brinda información actual sobre la presencia de Rotavirus y Adenovirus en la población pediátrica menor de cinco años del municipio de Facatativa como agentes causantes de gastroenteritis.

5. CONCLUSIONES

- Se encontró una prevalencia de enfermedad diarreica aguda por Adenovirus (11,2%) y por Rotavirus (31,4%) en niños menores de cinco años en el municipio de Facatativa.
- La temperatura, precipitación y humedad relativa no están asociadas con la producción de enfermedad diarreica aguda por Rotavirus
- En nuestro estudio se demostró que la temperatura está relacionada con la presencia de Adenovirus, pero esto no indica que el virus se disemine teniendo en cuenta este factor climático ya que no se ha establecido una asociación clara entre la producción de diarrea por Adenovirus y la Temperatura
- La precipitación y humedad relativa no tuvieron asociación alguna con enfermedad diarreica aguda causada por Adenovirus.
- El suministro de agua potable, y los sistemas adecuados de eliminación de excretas y basuras para la población de Facatativa no tuvieron relación con la aparición de enfermedad diarreica de tipo viral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes G, Steves E. 1.998. Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne Australia, from april 1.980 to march 1.993. Journal of Clinical Microbiology. 36: 133-138.
2. Bartelett A. 1.987. Rotavirus gastroenteritis. Revista Médica. 30 : 399-415
3. Brown N.M. 1.990. Laboratory identification of Adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1.983 to 1.986. Journal of Clinical Microbiology. 28: 1525-1529
4. Cevenini Rumpianesi. 1.987. Prevalence of enteric Adenovirus from acute gastroenteritis. Journal of General Virology. 3 : 147 -150 .
5. Colamina J, Raga J, Buesa J. 1.998. Virus- specific serum and fecal antibodies response in children with acute Rotavirus gastroenteritis. Journal of Clinical Microbiology. 16: 55-60
6. Colamina J, Wilhelmi I, Roman E. 1999. The molecular epidemiology of Rotavirus in spanish children. Journal of Clinical Microbiology. 17: 509-514
7. Enzo A. Palombo, Bugg Helen, Coulson B. 1.996. Múltiple- gene Rotavirus reassortants responsible for an outbreak of gastroenteritis in central and northern Australia. Journal of General Virology. 77: 1223-1227
8. Enzo A. Palombo, Bishop Ruth. 1.993. Intra – and Inter. – season genetic variability in the VP7 gene of serotype 1 Rotavirus clinical isolates. Journal of General Virology. 130: 57-69

9. E. O. Caul, V. L. A. James. Enzyme – linked immunosorbent assay based on recombinant human group C Rotavirus inner capsid protein (VP6) to detect human group C Rotavirus in fecal samples. *Journal of Clinical Microbiology*. 36: 3178- 3181
10. Estes M. Cohen. 1.989. Rotavirus gene structure and function. *Microbiological Review*. 53: 410-449
11. G. Prats, Llovet T, Muñoz C. 1.997. Enteritis etiology in a university Hospital in Barcelona. *Journal of Clinical Microbiology*. 15: 349-356
12. Gomez J. Nates, Espul C, Borsa Glass. 1.998. Studies of Rotavirus diarrhea in Argentina. *Review of epidemiology*. 3: 69-78
13. Grath Donnie, Falagas M, Freeman Richard. 1.998. Adenovirus infection in childrens : incidence and clinical significance. *The journal of infectious diseases*. 177: 459- 462
14. Grimwood T. 1.995. Patines with enteric Adenovirus admitted to an Australian pediatric tecchnig Hospital from 1.981 to 1.992. *Journal of Clinical Microbiology*. 33: 131-136
15. Grinstein S, Bercovich J. 1.989. Epidemiology of Rotavirus infection and gastroenteritis in prospectively monitored Argentina families with young children. *American Journal of Epidemiology*. 180: 300-308
16. Gobernación de Cundinamarca. 2.000
17. Horwitz MS. Fields B. N, Howley P. 1.996. *Fields Virology*. Thrid Edition. Philadelphia. Vol. 1 and 2 : 1657-1683; 2149-2171

18. Instituto nacional de Salud. 1.988. Estudio longitudinal sobre la epidemiología de la enfermedad diarreica aguda en niños de Santafé de Bogotá.
19. J. P. G. Leite, Alfieri A. 1.996. Rotavirus G and P types circulating in Brazil : characterization by RT – PCR, probe hybridization, and séquense análisis. Archives of Virology. 141: 2365-2374
20. J. Z. Mrukowjez, B. Krobicka, Szajewska. 1.999. Epidemiology and impact of Rotavirus diarrhoea in poland. Acta paediatrics supplement. 426: 53-60.
21. Kapikian A.Z, Wyatt R.G. 1.995. Infecciones gastrointestinales virales. Tratado de infecciones en pediatría. Tercera edición. Vol. 2. México. Mc Graw Hill.
22. Konno T, Suzuki H, Katsushima N. 1.983. Influence of temperature and relative humidity on human Rotavirus infection in Japan. The journal of infections diseases. 147: 125-128
23. Leal F, Franco G, Sandoval C, Gomez E. 1.993. Agentes etiológicos de la diarrea aguda en Bogotá. Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos.
24. LeBaron Charles, Lew Judy , Weber J. 1.990. Annual Rotavirus epidemic patterns in North America. JAMA. 264: 983-988
25. M.J. Mphahlele and A.D. Steele. 1.995. Relative frequency of human Rotavirus VP4 genotypes recovered over a ten-year period from South African children with diarrhea. Journal of medical virology. 47: 1-5.

26. Masendycz Paul, Palombo E. 1.997. Comparison of enzyme immunoassay , PCR, and type-specific cDNA probe techniques for identification of group A Rotavirus gene 4 types. *Journal of Clinical Microbiology*. 35: 3104-3108
27. Mendez E, Arias C, Lopez S. 1.996. Interactions between the two surface proteins of Rotavirus. *Journal of Virology*. 7: 1218-1222
28. Mesa F, Lajo A, Borque C. 1.996. Infección por Rotavirus: características clínicas y tiempo de eliminación del antígeno de Rotavirus en heces. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 14: 106-110
29. Mesa F, Lajo A, Borque C. 1.994. Estudio de las características clínicas diferenciales entre pacientes pediátricos con gastroenteritis causadas por Adenovirus y Rotavirus. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 12: 377-384
30. O´ Ryan Miguel. 1.995. Epidemiología molecular de las infecciones por Rotavirus y otros virus entéricos. *Mundo Médico*. 11: 104-106
31. O´ Ryan Miguel, Mamani M, Avendaño F, Matson D. 1.997. Molecular epidemiology of human Rotaviruses in Santiago, Chile. *Pediatr. Infect. Dis*. 16: 305-311
32. Pérez Irene, Schael. 1.996. The impact of Rotavirus disease in Venezuela. *The Journal of Infectious diseases*. 174: 19-21
33. Salud Ministerio. Informe quincenal epidemiológico nacional. 1.998 : 3 (9)
34. Secretaria de Salud de Cundinamarca. 1.999
35. SH, Harsi, Rolim D.P. 1.995. Adenovirus genome types isolated from stools of children with gastroenteritis in Sao Paulo, Brasil. . *Journal of Virology*. 45:127-134

36. Vizzi E Ferrard D.1.996. Detection of enteric Adenoviruses 40 and 41 in stool specimens by monoclonal antibody – based enzyme immunoassays. *Journal of virological Methods.* (147). 333-339