

11262
9



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
e Investigación

**IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA DE
DIARREA GRAVE EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD QUE
REQUIEREN HOSPITALIZACION
Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

T E S I S
QUE PRESENTA:
AMELIA CASTELLANOS VALENCIA
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

2003

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

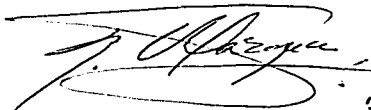
**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA
EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN-SXXI, IMSS.

ASESOR:
DR. FEDERICO RAÚL VELÁZQUEZ CASTILLO
INVESTIGADOR ASOCIADO

COLABORADORES:
DR. FRANCISCO JAVIER TORRES LÓPEZ
DR. ROBERTO CEDILLO RIVERA
DR. ONOFRE MUÑOZ HERNÁNDEZ

El financiamiento fue otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y la Coordinación de Investigación en Salud, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); Claves: 3541-PM-9608 y FP-0038/673, respectivamente.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dirección General de Bibliotecas
... a girar en formato electrónico e impre-
ntado de mi trabajo recepción
NOMBRE: Amelia Bustamante
Valencia
FECHA: 23 01 03

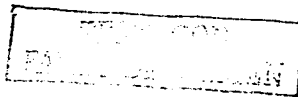
DEDICATORIA

A DIOS, que siempre está presente en mi vida.

A mis padres, que con el ejemplo me enseñaron a cultivar espíritu e inteligencia para creer que sólo así puedo lograr el éxito en la vida.

A mi esposo, que con su apoyo y esfuerzo, ha permitido desarrollar mis potencialidades como médico.

A mis hijas Guadalupe y Daniela, que con su amor y sacrificios me permiten luchar cada día para ofrecerles un mejor futuro.

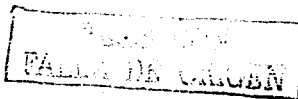


RECONOCIMIENTO

A los integrantes del jurado de tesis:

PRESIDENTE	DR. JOSÉ IGNACIO SANTOS PRECIADO
SECRETARIO	DR. JUAN JOSÉ CALVA MERCADO
VOCAL	DR. FEDERICO RAÚL VELÁZQUEZ CASTILLO
SUPLENTE	DRA. CELIA MERCEDES ALPUCHE ARANDA
SUPLENTE	DR. FRANCISCO JAVIER TORRES LÓPEZ

Por sus preciadas aportaciones que contribuyeron con inestimables conocimientos en el presente trabajo.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos los que me permitieron lograr la finalización de este trabajo.

Al Dr. Federico Raúl Velázquez Castillo, Investigador por darme la oportunidad de colaborar en éste trabajo bajo su supervisión experta.

Al Dr. Onofre Muñoz Hernández, Director de Prestaciones Médicas, que con su apoyo a la investigación hizo posible la culminación del presente trabajo.

A mis maestros:

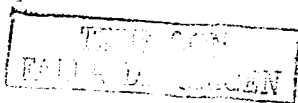
Dr. Juan Garduño Espinoza
Dr. Alejandro Gómez Delgado
Ma. del Carmen Martínez García
Niels Wachter Rodarte

Por que a través de sus cátedras me han iniciado en la formación como investigador.

Al Dr. Francisco Javier Torres López, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias por su colaboración personal y del equipo de trabajo de todos los laboratorios a su cargo.

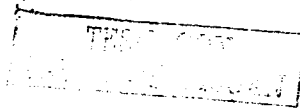
A la enfermera Guillermina Luna que con su trabajo y dedicación permitió culminar con éxito el trabajo de campo.

A todos ellos muchas gracias.



INDICE

	RESUMEN.....	8
I.	INTRODUCCIÓN.....	9
II.	ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	10
	2.1 Generalidades sobre enfermedad diarreica.....	10
	2.2 Generalidades de enteropatógenos virales.....	11
	2.3 Rotavirus.....	12
	a) Importancia de rotavirus en enfermedad diarreica.....	12
	b) Estructura de rotavirus.....	14
	c) Clasificación de rotavirus.....	14
	d) Fisiopatología de infección por rotavirus.....	16
	e) Respuesta inmunológica a rotavirus.....	17
	f) Inmunidad natural.....	17
	g) Protección con seno materno.....	18
	h) Diagnóstico.....	18
	i) Historia natural.....	19
	j) Manifestaciones clínicas.....	20
	k) Complicaciones.....	22
	l) Profilaxis con inmunoglobulina.....	22
	m) Medidas preventivas.....	23
	n) Vacuna contra rotavirus.....	24
	o) Tratamiento.....	26
	2.4 Otros enteropatógenos virales.....	26
	a) Adenovirus.....	27
	b) Virus Norwalk.....	28
	c) Astrovirus.....	29
	2.5 Enteropatógenos bacterianos y parasitarios.....	31
	a) <i>Escherichia coli</i>	33
	b) <i>Salmonella</i>	35
	c) <i>Shigella sp.</i>	37
	d) <i>Giardia lamblia</i>	40
	e) <i>Cryptosporidium sp.</i>	41
	2.6 Factores de riesgo asociados a diarrea.....	42
III.	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.....	43
	3.1 Justificación.....	43
	3.2 Planteamiento del problema.....	44
IV.	OBJETIVOS.....	44
V.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	45
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
	6.1 Diseño del estudio.....	45
	6.2 Descripción general del estudio.....	46
	6.3 Población de estudio.....	47
	6.4 Criterios de inclusión.....	47



	6.5 Tamaño de la muestra.....	47
	6.6 Definición operacional y medición de las variables.....	48
	6.7 Métodos de laboratorio.....	54
	6.8 Análisis estadístico.....	56
	6.9 Consideraciones éticas.....	56
VII.	RESULTADOS.....	57
	7.1 Selección y reclutamiento de la muestra estudiada.....	57
	7.2 Representatividad por hospital.....	58
	7.3 Fase descriptiva de los resultados.....	60
	7.4 Fase comparativa de los resultados.....	65
	a) Gravedad.....	68
	b) Cuadro clínico.....	69
	c) Enteropatógenos virales.....	75
	d) Factores de riesgo asociados.....	81
VII.	DISCUSION.....	99
IX.	CONCLUSIONES.....	111
X.	BIBLIOGRAFIA.....	112
XI.	ANEXOS.....	130

TESIS CON
SELLA DE ORIGEN

RESUMEN

Importancia de los Agentes Virales como Causa Diarreica Grave en Niños Menores de 5 Años de Edad que requieren Hospitalización y sus Factores de Riesgo Asociados.

Objetivos: Determinar la prevalencia, características clínicas y gravedad de la diarrea viral (DV), comparada con la diarrea debida a bacterias enteropatógenas y parásitos intestinales (DBP), como causa de hospitalización durante la temporada de primavera-verano (PV) y de otoño invierno (OI), en niños menores de 5 años de edad. Determinar los factores de riesgo asociados a DV y compararlos con los de DBP.

Diseño: Estudio transversal protectivo multicéntrico, descriptivo y analítico.

Métodos: Niños menores de 5 años, hospitalizados por diarrea aguda en la Cd. de México, de marzo de 1998 a febrero de 2000. Se colectaron muestras de materia fecal al ingreso y 3 semanas después del egreso se evaluó la resolución del episodio diarreico y su gravedad se calificó con un sistema de 20 puntos. En las muestras fecales se buscó la presencia de virus, bacterias y parásitos, empleando métodos de detección con una sensibilidad y especificidad semejantes. Se colectó información de variables que pudiesen asociarse como factores de riesgo, como la temporada del año, el nivel socioeconómico, los hábitos de higiene y el estado nutricional. Mediante análisis bivariado y multivariado (MV), de regresión logística se determinaron los riesgos para DV y DBP, ajustados para la edad.

Resultados: Se reclutaron 790 pacientes, 60% durante la temporada de OI, en la cual la DV fue más frecuente (84%), debida principalmente a Rotavirus (RV), y 40% durante la temporada de PV, en la cual la DBP fue más común (60%), con predominio de *Shigella* sp. ($P<.001$). Durante todo el periodo de estudio RV fue el agente más común (41%), seguido por *Shigella* sp. (13%), *Salmonella* sp. (5%), Adenovirus (ADV 4%), *Campylobacter* sp. (3%), Astrovirus (AV 1%) y *Cryptosporidium* sp. (1%). Los agentes virales fueron más comunes entre los 0-18 meses de edad (88%, $P<.001$), y los agentes bacterianos y parasitarios mostraron dos picos a los 6-12 meses y 24-48 meses de edad ($P<.001$). La gravedad de la DV fue mayor que la DBP ($P<.001$). En el análisis bivariado, la DV se asoció a la temporada de OI una temperatura y humedad ambiental bajas ($P<.001$). La DBP se asoció significativamente a un mayor riesgo en familias con un bajo índice socioeconómico, baja escolaridad del padre, aquellas que habitaban viviendas construidas con materiales de de baja calidad, que convivían con animales, cuyo jefe de familia tenía un bajo ingreso económico, en niños que asistían a guardería, no recibían alimentación al pecho materno, consumían alimentos fuera de casa, no se les hervía el hiberón y el agua de beber, eran bañados con poca frecuencia, y cuyas madres también cambiaban sus ropas menos frecuentemente. Las variables asociadas significativamente en el modelo final del análisis MV de regresión logística fueron: edad (RM=2.2), temporada (RM=2.13), temperatura y humedad (RM=1.3), baja escolaridad del padre (RM=1.13), materiales de la construcción de paredes de la casa de baja calidad (RM=2.13), y guardería (RM=2.6), estas presentaron una asociación $R=620$ y $R^2=385$.

Conclusiones: Ha ocurrido un cambio en el patrón estacional de las enfermedades diarreicas, con una disminución durante la temporada de PV, debidas principalmente a bacterias y parásitos y un incremento durante la temporada de OI, con predominio de los agentes virales. RV es la principal causa de DV grave seguido de ADV y AV. El mejoramiento del nivel socioeconómico, de los hábitos de higiene y la alimentación al pecho materno son medidas preventivas que podrían tener mayor impacto para disminuir el riesgo de DBP. Estas mismas medidas parecen ser insuficientes para la prevención de DV, por lo que se debe considerar la posibilidad de otras medidas preventivas más específicas, como el desarrollo de vacunas seguras y eficaces.

I. INTRODUCCIÓN :

La enfermedad diarreica en humanos, reconocida desde la antigüedad ha sido una de las principales causas de enfermedad y muerte en niños de todo el mundo, hasta las primeras décadas del presente siglo.

En los países en desarrollo el impacto de la enfermedad diarreica aún continúa siendo alto, en magnitud y trascendencia, con 0.75 a 1 billón de episodios de diarrea y 4.6 millones de muertes debidas a diarrea anuales en niños menores de 5 años de edad (1).

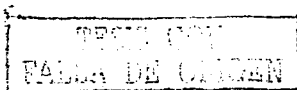
Particularmente en México éstos datos indican que hay una relación lineal entre las dos estadísticas, y señala a la enfermedad diarreica como causa de muerte 215 veces mayor que la registrada en los países más ricos de Norteamérica, a pesar que en los últimos 60 años la mortalidad por diarrea mostró una tendencia descendente sostenida (2).

El doctor Kumate en 1986 definió " La diarrea ha sido un inseparable compañero de la pobreza, insalubridad del medio ambiente y la ignorancia", y propuso que pese a la magnitud del problema la prevención y tratamiento se encuentra al alcance con el mejoramiento de las condiciones del medio ambiente, la alimentación, sanidad, nivel educacional y organización de los sistemas de salud pública (2).

De ésta manera en México las acciones iniciadas desde 1958 para el control de las enfermedades diarreicas, con terapia de hidratación oral, reforzadas en 1984 haciéndolas más efectivas, lograron reducir la mortalidad por deshidratación en un 82% hasta el año 2000. En forma conjunta en la última década se realizaron medidas de cloración del agua potable, dentro del programa agua limpia, correcta eliminación de excretas y la mejoría en higiene de los alimentos. El informe sobre desarrollo humano reporta que México ha logrado con éstas acciones que el 73% de su población cuente con servicios de saneamiento adecuados, que el 86% cuente con fuentes de agua limpia y que el 80% de la población use la terapia de rehidratación oral. Pero aún con éstas medidas preventivas en 2001, existe una cifra inaceptable de muerte por esta enfermedad 2,765 defunciones y una tasa de 25.3 por 100 000 habitantes menores de 5 años de edad ocupando actualmente el cuarto lugar como causa de mortalidad.

Un análisis de la información del número de hospitalizaciones debidas a diarrea en niños menores de 5 años de edad, obtenida del sistema nacional de registro del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo 1990-1994, mostró un descenso de la tasa de hospitalizaciones por diarrea del 16 a 8%; pero ésta disminución ocurrió en niños menores de un año de edad y durante la temporada de primavera-verano, manteniendo un incremento paulatino de la morbilidad por diarrea durante la temporada de otoño-invierno. Esta disminución probablemente se deba a las medidas sanitarias tomadas en todo el país para control de las enfermedades diarreicas con refuerzo de las mismas a partir de la epidemia de cólera en 1991 (3). Este patrón estacional cambiante sugiere una menor participación de agentes bacterianos y parasitarios causantes de diarrea y un incremento en la participación de los agentes virales, principalmente el RV.

Así pues éste estudio dentro del marco clínico, epidemiológico y de asociación microbiológica, determina la prevalencia estacional cambiante de la enfermedad diarreica, da a conocer las características clínicas y la gravedad de cada agente enteropatógeno, define los factores de riesgo y cuantifica el peso de la asociación para cada microorganismo causal con el fin de establecer medidas preventivas que disminuyan el impacto que aún tiene la enfermedad diarreica en la infancia.



II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS :

2.1 Generalidades sobre la enfermedad diarreica

a) La existencia de enfermedad diarreica ha sido registrada desde el inicio de la civilización. En los papiros Ebers (3300 AC) y los papiros Hearst aparecen hieroglyphos acerca de la diarrea y esta misma, en forma líquida respectivamente (2).

En 1379 se reconoce a los primeros agentes causantes de diarrea, los helmintos, posteriormente en 1800, las bacterias y hasta 1970 los agentes virales (4).

Al retornar el siglo, la diarrea fue una de las principales causas de muerte en Estados Unidos de América (EUA) y esta alta prevalencia fue asociada a malas condiciones de higiene y pobreza. La mortalidad por diarrea desde entonces ha disminuido marcadamente 75% sobretodo en niños menores de 5 años y ahora se cuenta con menos de 0.5% de todas las muertes de EUA debido a los progresos en prevención y control de esta enfermedad (5,6).

En México la reducción de la mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales es muy notable ya que a lo largo de este siglo su tasa descendió de 379.8 a 25.3 defunciones por cada cien mil habitantes, para los años 1922 y 2000 respectivamente, una disminución de 93%. Durante la última década el peso relativo de la enfermedad se modificó al pasar de 13.7 a 5.2%, sin embargo existe mucho por hacer para controlar dicho padecimiento el cual continúa apareciendo en la lista de las cinco principales causas de defunción (Instituto nacional de Estadística)(2).

Para obtener una estimación adecuada del problema global de las enfermedades diarreicas, se realizó una revisión del problema a nivel mundial y se observó que en los niños menores de 5 años de edad la mediana de la tasa de incidencia fue de 2.2 a 3 episodios de diarrea por niño por año. Se estima una mortalidad de 15 a 34% en algunos países en desarrollo. En 1990 la morbi-mortalidad anual estimada de enfermedades diarreicas en niños menores de 5 años de edad en Asia, África y América Latina fue de 744 a 1000 millones de episodios y de 1.5 a 5.1 millones de muertes (7). En 1990 durante la cumbre mundial por los niños de las naciones unidas se reportó que morirían en esos dos días 22, 000 niños por diarrea.

TEBIS CON
FALLA DE ORIGEN

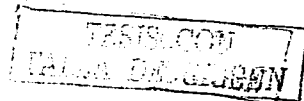
2.2 Infección por virus enteropatógenos:

a) Generalidades: Historia

En 1892 Ivanovski demostró que un agente filtrable causó una enfermedad mosaico en plantas tobacco. Esta observación seguida en 1898 por Loeffler y Frosch quienes describen una causa no bacteriana de enfermedad abre el camino a la ciencia de la virología (4).

En 1958, dos grupos de investigadores reportaron la presencia de virus con características morfológicas mas tarde asociadas con rotavirus (RV) en especímenes fecales de gatos y changos (8,9). En 1969, Mebus y cols documentaron un virus similar en heces de ratones con diarrea, asociando este virus con dicha enfermedad (10).

La etiología de la mayoría de las enfermedades diarreicas permaneció desconocida hasta hace tres décadas cuando en 1968 debido a una epidemia de gastroenteritis aguda, la cual afectó al 50% de estudiantes y maestros de una escuela primaria en Norwalk Ohio fue descubierto directamente por microscopía electrónica (ME), el primer agente etiológico viral descrito como virus Norwalk (NW) en 1972 (11). Posteriormente en 1973 en Melbourne, Australia la Doctora Bishop y sus colaboradores identificaron en biopsias de mucosa duodenal de niños con gastroenteritis aguda un reovirus denominado por el Dr. Flewett (Inglaterra) como Rotavirus, por su apariencia en ME (derivado de la palabra latina *rota* que significa rueda) (12-14). No fue sino hasta 1981 que los investigadores lograron el cultivo en células de RV (4). Desde 1973 múltiples estudios se han realizado para determinar la frecuencia de etiología viral en la enfermedad diarreica, reportando entonces que RV se encontró desde un 18 a 89% de pacientes hospitalizados menores de cinco años con diarrea, incluyendo niños mexicanos donde se detectó en un 24% por microscopía electrónica de muestras fecales (14,15).



2.3 Rotavirus

a) Importancia de rotavirus como causa de diarrea.

RV es el agente etiológico más importante de gastroenteritis aguda grave en niños menores de 5 años de edad, y presenta un claro patrón estacional en invierno, durante las temperaturas más frías de cada año. En México en las diversas poblaciones de la República, la infección por RV varía desde 8.4 a 22% en enfermedad diarreaica con promedio de 14% (16). A nivel de la comunidad en zonas urbanas de Canadá y Guatemala se ha reportado 23% de infecciones asociadas a RV y en zonas rurales 5-10% (17-18). En Estados Unidos de América (EUA) en zonas suburbanas se detectó en 28% en niños con gastroenteritis y 29.3% en pacientes externos, durante los primeros cinco años de vida el 70% de los niños llegará a enfermar por RV, y uno de cada ocho tendrá que visitar al médico (19-20). En una revisión de estudios acerca de enfermedad diarreaica en la comunidad, en niños de países en desarrollo se identificó a RV en 2-49% y en los países desarrollados en 8-50%; Sin embargo la mortalidad por diarrea es mucho menor en países desarrollados. Las muertes por diarrea debida a RV declinó en EUA en 1968-1985 de 75-125 muertes/año y en 1985-1991 a 20 muertes/año. En México no se especifica muertes por diarrea debida a RV (6,21)(Tabla I).

Tabla I
MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE ENFERMEDAD DIARREICA EN NIÑOS ESTIMADOS DE ESTUDIOS LONGITUDINALES PROSPECTIVOS EN LA COMUNIDAD EN PAÍSES EN DESARROLLO Y DESARROLLADOS

Año	Países en desarrollo			
	Snyder et al	WHO-CDD	Bern et al	EUA-Canadá Glass et al
No. Estudios Evaluados	1982	1990	1992	1991
Episodios/níño/año (mediana)	24	276	22	4
Diarrea/año (millones)	2.2-3	3.3	2.6	1.3-2.5
Muerte por diarrea/año (No.)	1,000	1,500	1,000	21-37
	4.6 millón	4.0 millón	3.3 millón	325-425

Se han realizado concentrados anuales de centros hospitalarios de referencia en Estados Unidos y México tomando los datos de los registros del Clasificación Internacional de Enfermedades Infecciosas (ICD), detectando que el 70% de niños menores de 5 años que enferman por RV, de los cuales uno de cada 78 tendrán que ser hospitalizados por diarrea grave, con un prominente pico durante el invierno, causando en EUA 55000 hospitalizaciones (17,19,23-30). Con el fin de calcular la magnitud del problema de morbi-mortalidad ocasionado por RV, en varios países de todo el mundo se han realizado estudios de vigilancia epidemiológica de pacientes que por la gravedad de la enfermedad requirieron hospitalización, encontrando un rango amplio de variabilidad de 6 a 69% de infecciones gastrointestinales ocasionadas por este virus, observándose un promedio de 37%, con predominio en los meses fríos del año en edades de 4 a 24 meses de edad (31-54)(Tabla II).

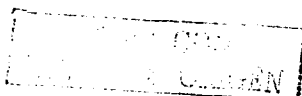
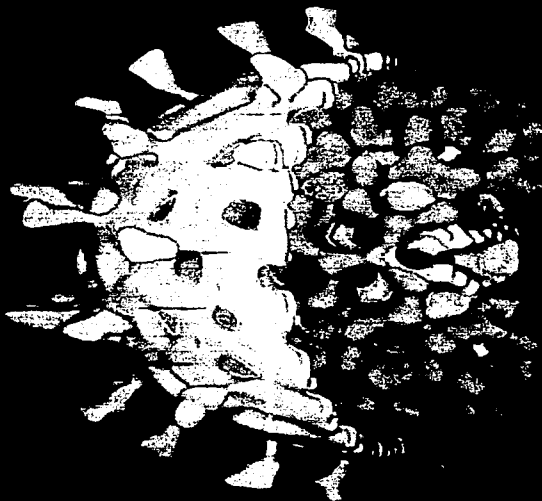


Tabla 2
PORCENTAJE DE IDENTIFICACIÓN DE ROTAVIRUS EN NIÑOS
HOSPITALIZADOS POR DIARREA

AMÉRICA							
País	Ref	Periodo de estudio Años	Grupo de edad Más frecuente Meses	Meses del año Más frecuente Meses	Propor ción RV%	Sero Tipo Más fre cuente	Grave Dad Puntos
México	23	1976-77	<12		17		
	24	1977	<12	Dic y Oct	25	2I	
	25	1984-88	3-36	Oct-Nov			
	26	(Inv) 1994-96		Oct-Mar	54	G1-G3	
EUA	27	1968-91	4-23	Nov-Abr	30		
	28	1979-89	3-23	Nov-Mar	8 y 40		
	29	1979-92	4-24	Nov-Abr	13-27		
	30	1993-95	7-35	Nov-Abr	13-19		
Nicaragua	31	1994	2-12	Mar y Ago	28		
Venezuela	32	1992	<24		30-50		
	33	1992-93	<60	Ene	49.5	G1	
Argentina	34	1967-95	6-24	May-Jul (Inv)	6-54	G1	
Costa Rica	35	1976		Nov-Ene	18		
EUROPA							
Nueva Zelanda	36	1994-96		May-Jul (Inv)	35		13.6
Suecia	37-38	1981 y 93-96	10-14	Ene-May	34-53	G1	
Polonia	39	1994-96	3-24	Ene-Abr	46		14.9
Hungría	40	1993-96	<12-24	Feb-May	21	G1	
Alemania	41	1987-96	4-12	Dic-May	25	9	
España	42	1989-95	<24	Dic-Mar	25	G1	
Francia	43	1992-96	6-12	Feb	23		
Gales	44	1990-94	6-12	Ene-Feb	39		
Holanda	45	1992-96	<60	Ene-Abr	29		
	46	1976-83	6-23	Ene-Feb	30	G1	
		1981-96			6-16		
Finlandia	47	1985-95	6-23	Dic y Abr	54	G1	
Italia	48	1980-92	6-24	Feb-Abr	20-40	G1	
ASIA							
Japón	49	1988 Inv	<24	Ene-Mar	52.3	C	
	50	1996-97	12-60		6		
Australia	51	1980-93	12-23	Jul-Sep	39.6	G1	
Bangladesh	52	1988	12-35		26		
Beijing	52	1989	12		7		
Filipinas	52	1988-90	24		69		
Singapur	52	1991			10		
Hong-Kong	52	1994-95			35		
Kuala Lumpur	52	1996			29		
ÁFRICA							
Nigeria	53	1986-87	<12	Oct-Abr	27		
Egipto	54	1992-93	<12	Ago	35.6	G1, G4	

TESIS CON
TABLA DE ORIGEN

Rotavirus



1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025

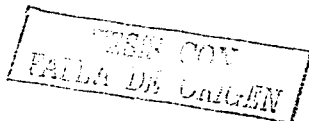
13-A

b) Estructura

Los RV pertenecen a un género de la familia *Reoviridae*, observados al microscopio electrónico con tinción negativa, aparecen como partículas virales de doble cápside, de simetría icosaédrica, de 70nm de diámetro. El genoma de RV está constituido de 11 segmentos de RNA de doble cadena, cada uno de ellos codifica para una proteína: de las 11 proteínas, 6 son estructurales y 5 no estructurales. Las 6 proteínas estructurales forman la cápside con tres capas concéntricas, la más externa está compuesta por las proteínas VP7 y VP4, la capa media por la proteína VP6 y la capa más interna consta de tres proteínas VP1, VP2 y VP3 (figura 1) (55-57). Las proteínas no estructurales: NSP1 se encuentra distribuida en forma regular en todo el citoplasma, en forma más abundante en la región perinuclear de RV. NSP2 y NSP5 se observan en inclusiones viroplásmicas, NSP3 se presenta embebido en gránulos de NSP1 y NSP2. NSP4 y NSP5 se encuentran unidas al ácido nucleico en una secuencia no específica. La proteína no estructural NSP3 en interacción con NSP1 tiene habilidad para unirse al RNA y es importante para la replicación y ensamblaje viral (58-59). NSP4 tiene propiedades pleiotrópicas en células eucarióticas, cambia la permeabilidad de la membrana e induce muerte de las células infectadas, se propone que esta lisis y la estimulación del ion calcio contribuye a alterar el transporte en el epitelio de la célula intestinal, resultando en enfermedad diarreica (60).

c) Clasificación

Los RV poseen tres importantes especificidades antigénicas, grupo, subgrupo y serotipo, la especificidad de grupo es mediada por VP6 que determina la clasificación de los RV está basada en la composición de tres de sus proteínas estructurales: VP6 que codifica para los grupos A - G y en el grupo A para dos subgrupos I y II. La especificidad de serotipo la determina VP7 es una glicoproteína que codifica el serotipo G, habiéndose identificado hasta ahora 14 serotipos G, VP7 es uno de los dos mayores antígenos neutralizantes localizados en la capa externa del RV. La otra proteína externa, antígeno neutralizante VP4, sensible a proteasas determina el serotipo P, cuatro serotipos P y un par de subtipos (P1A, P1B, P2,P3,P4) han sido encontrados en RVs prototipo. (61). La mayoría de los episodios diarreicos observados en humanos son debidos a RV del grupo A subdividido en diez serotipos humanos de acuerdo a VP7 (G), los serotipos G1 a G4 son responsables de la mayoría de la infecciones en niños están implicados en menor proporción los RV del grupo B y C (tabla 3) (57, 61).



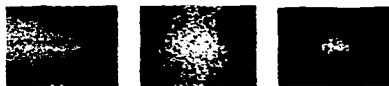
Scanned micrograph



Boxed particles



Fourier transform



Determine phase centers and orientations

Merged transform



Refine

Inverse Fourier transform

3D reconstruction



Figura 1.
Estructura genómica de Rotavirus

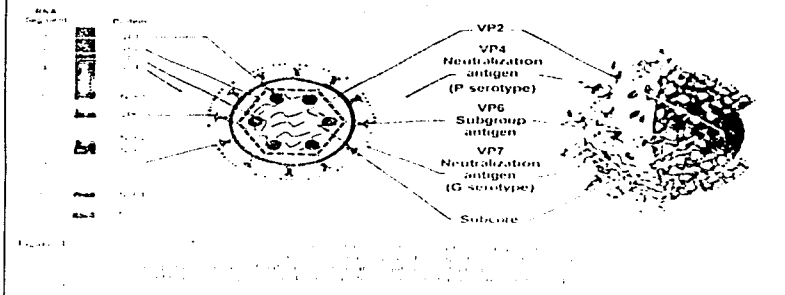


Tabla 3.

CLASIFICACIÓN DE ROTAVIRUS HUMANO DEL GRUPO A			
CEPA	Serotipo G	Serotipo (I*) VP4	Genotipo VP4
KU, Wa	1	1 A	8
P, VO, NGD	3		
VA70, Hoshi, Hosokawa	4		
W161, F45	9		
DS-1, S2, RV-5	2	B	4
126	12		
M37	1	2 A	6
1076	2		
McN, RV-3	3		
ST3	4		
Ninguna	-	B	6
K8	1	3	6
AI-1	3		
PA151	6		
57M	4	4	10
69M	8		
Ninguna	-		12
HCR3, Rot1845	3	5 A	3
Ninguna	-	B	3
Ninguna	-	6	1
Ninguna	-	7	5
1161	9	8	11
1321	10		
Ninguna	-	9	7
Ninguna	-	10	16
PA169	6	11	14
HA1,1166	8		

d) Fisiopatogenia

Las alteraciones estructurales y funcionales de la mucosa duodenal de los pacientes infectados con RV muestran aumento de volumen y pérdida de las vellocidades, incremento de la profundidad e hipertrofia de las criptas, aplanamiento de las células intestinales, e importante infiltrado inflamatorio en la lámina propia. Tres semanas después la mayoría de los pacientes presentan una mucosa estructuralmente normal, en algunas ocasiones presentan disminución de los niveles de una o más enzimas disacaridasas, se altera el citoesqueleto de la célula infectada lo que correlaciona con la disminución apical de sucrasa-isomaltasa (62-64).

La infección por RV genera la producción de dsRNA el cual puede activar la transcripción de factores celulares latentes en el citoplasma de la célula NF-Kb e incrementa la secreción de IL-8 dos horas después de la infección, las células también responden activando el gen IFN- α/β , con producción de INF que actúa uniéndose a los receptores de superficie y estimulando a las tirosina kinasas las ISGF3 que contiene STATs esto aparece a las 3 horas; estas citocinas sirven como quimiotácticos para polimorfonucleares y leucocitos, desarrollando una inmunidad antígeno específica, otras citocinas regulan la permeabilidad y transporte intestinal (Figura 2)(65).

Los cambios inducidos por RV en la membrana intestinal son el incremento de la permeabilidad al Na, K, y Ca iniciando 8 a 10 horas después de la entrada del virus a la célula resultando un incremento de éstos iones en el citosol induciendo citotoxicidad (66).

Figura 2.
Respuesta celular posterior a la infección por rotavirus

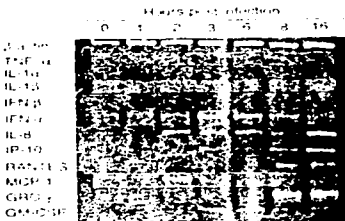


FIGURE 2. Northern blot analysis of RNAs of HEp-2 cells. RT-PCR of 250 bp of the coding region of the cytokines and chemokines IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IP-10, RANTES, MCP-1, G-CSF, and GM-CSF in HEp-2 cells after infection (0 h post-infection) up to 10 days. The internal control β -actin was used as a housekeeping gene. All filters were stained with ethidium bromide to verify the quantity of RNA from human fibroblast cells. The results are representative of three independent experiments. Data are presented as mean \pm SD.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro mecanismo observado de introducción viral es que la triple capa tripsinizada de RV principalmente las proteínas VP4 Y VP6 inducen desestabilización de los liposomas y entrada de la partícula viral (300ufc por célula) por endocitosis a la célula intestinal en aproximadamente 10 minutos y posteriormente ocurre la replicación viral (67). NSP4 tiene propiedades pleiotrópicas en células eucarióticas, cambia la permeabilidad de la membrana e induce muerte de las células infectadas, se propone que esta lisis y la estimulación del ion calcio contribuye a alterar el transporte en el epitelio de la célula intestinal, resultando en enfermedad diarreica (60).

e) Respuesta inmunológica a rotavirus

Posterior a la inoculación con RV en células intestinales, se presenta la replicación viral y estimulación de anticuerpos IgA secretora en la mucosa promoviendo la neutralización de las proteínas de la capa externa e inactivación del virus que no induce diarrea (68). Además de esta protección a reinfección de RV por IgA secretora en mucosa durante la fase aguda, existe una respuesta sistémica de anticuerpos durante esta fase aguda con títulos de IgM antirotavirus mayores a 1:1200 y con títulos geoméricamente más altos de IgG antirotavirus durante la fase convaleciente de la enfermedad dirigidos específicamente a las proteínas VP2,VP4,VP6, NSP2 y a otras en menor proporción VP1, NSP3 y NSP5. Las IgA séricas fueron 3.7 veces mayores durante la fase convaleciente, todos los anticuerpos fueron evaluados por ELISA y ensayo de radioinmunoprecipitación para investigar la respuesta a proteínas en forma específica. En otros estudios se ha observado por inmunoblot respuesta inmunológica homotípica anti-VP7 y menos frecuente la heterotípica anti-VP4 (69-71). La memoria celular específica B y T contra RV localizada en la lámina propia es más importante en la modificación y no en la prevención de la enfermedad (72).

f) Inmunidad natural

La infección por RV confiere un efecto protector contra subsecuentes infecciones y reduce la gravedad de la diarrea; la eficacia de esta protección natural varía de 0 a 100%, para determinar dicha protección adquirida fueron medidos los anticuerpos antirotavirus IgA e IgG, encontrando que niños con IgA > 1:800 tenían un riesgo bajo de infección y diarrea, con una protección completa contra diarrea moderada a grave. Los títulos de IgG > 1:6400 protegieron sólo contra infección no contra diarrea por RV, esto se ha demostrado con diversos estudios de cohorte. (73-81).

Eficacia de infección natural contra reinfecciones por rotavirus		
Estudio	Infección por rotavirus	Eficacia observada
Bishop 1983 (75)	Diarrea grave	100%
Georges- Coubot 1988 (76)	Diarrea	87%
Reves 1989 (77)	Diarrea	0%?
Bernstein 1991 (78)	Diarrea	70-100%
Bhan 1993 (79)	Diarrea	46%
Ward 1994 (80)	Diarrea	93%
Velázquez 1996 (81)	Diarrea grave	87-100%

FE... EN

g) Protección con pecho materno

La protección contra RV por leche humana está asociada con la glicoproteína lactoadherina, la cual se une específicamente a RV inhibiendo su replicación. Esta asociación es independiente de productos secretores IgA del sistema inmune, se ha demostrado que existe mayor cantidad de lactoadherinas de seno materno en niños asintomáticos con infección por RV (82,83).

h) Diagnóstico

El método diagnóstico clásico para determinar la presencia de RV en muestras fecales es la microscopía inmunoelectrónica (ME) que generalmente es el estándar de oro, este método es capaz de detectar RV del grupo no - A, no presenta falsas positivas, pero su sensibilidad es limitada, y por el costo elevado esta prueba se usa como prueba confirmatoria después de haber realizado un screenen previo (84).

El cultivo invitro de RV inicialmente fue difícil y se realizó por primera vez en intestino humano en 1974, posteriormente de muestras clínicas se adaptó al crecimiento en cultivos celulares de riñón de mono verde africano (85).

La fijación del complemento (FC) también se ha usado como prueba diagnóstica en infección con RV, un estudio comparativo con ME encontró una fuerte asociación positiva, con una concordancia de 86%, pero parece ser más eficiente la inmunofluorescencia indirecta con mayor sensibilidad que FC, estas dos pruebas presentan concordancia de 68%, actualmente ambos test se encuentran en desuso por que existen otros más sensibles y específicos (86).

La electroforesis de RNA de RV se usó en México como prueba diagnóstica de diferentes reovirus asociados a gastroenteritis, sugiriendo Espejo que ésta técnica podría usarse como procedimiento diagnóstico de rutina (15,24) ha sido perfeccionada observando que el patrón de bandas de RNA de RV no está sujeta a falsos positivos, es económica, práctica puede detectar diversos tipos de RV, tiene una sensibilidad razonable (87).

El ensayo inmunoenzimático (ELISA), en heces fecales para la detección de RV presenta una sensibilidad de 95% a 97% y especificidad hasta de 91% a 95%, es una prueba económica (\$0.50/muestra), práctica pero la desventaja es que no es capaz de detectar RV de tipo P, que epidemiológicamente no es muy frecuente en niños (88).

El CDC ha usado como test de confirmación el ELISA (DAKO; Dakopatts A/S, Copenhagen, Denmark) el cual contiene en cada placa un control positivo y un negativo que otros test comerciales no contienen, para evitar falsos positivos y negativos, es una excelente prueba para realizar screenen epidemiológico (89).

RT PCR parece ser la prueba más sensible para detectar RV tipo P en heces con una sensibilidad de 65-95% (26), la desventaja es el costo alto (\$ 5.00/muestra) la disminución de sensibilidad en muestras almacenadas por más de 3 años y disminución de especificidad en cepas de recién nacidos. La hibridación es una prueba económica (\$0.40/muestra), práctica que no pierde su sensibilidad en muestras almacenadas por más de 10 años (90).

i) Historia natural

Las infecciones por RV del grupo A son comunes en niños de todo el mundo, provocando manifestaciones clínicas que varían desde infección asintomática, hasta enfermedad diarreica grave. En recién nacidos a término puede ser asintomática, aún más en bebés alimentados con seno materno, ya que algunos elementos que contiene la leche materna parecen ofrecer inmunidad pasiva, así como el paso de anticuerpos transplacentarios, también se ha propuesto factores del huésped como pérdida de receptores para RV en el intestino del neonato, la baja concentración de enzimas proteolíticas en intestino y la presencia de inhibidores de tripsina en calostro y leche (31,54,91). No se ha documentado la presencia de algún electroferotipo específico de RV que se relacione a infección con enfermedad leve (92). La infección asintomática se observa en niños mayores y adultos, probablemente por la inmunidad adquirida que es reforzada por repetición de la infección a lo largo de la vida (72-79). La infección por RV es limitada por factores del huésped no inmunológicos el reemplazo de células epiteliales maduras por inmaduras que no permiten el crecimiento viral ni replicación además del peristaltismo incrementado que favorece el aclaramiento del virus y el tiempo de contacto de éste con las células epiteliales (72). La edad mas frecuente de enfermedad diarreica grave causada por RV se encuentra entre los niños de 6 a 24 meses de edad (23-53).

El RV es altamente infeccioso, el periodo de incubación es menor de 48 horas (rango 1-7 días) se transmite de persona a persona por la vía fecal - oral, se replica en el tracto intestinal, pudiéndose excretar 10^{10} partículas infecciosas (PFU)/ml de heces, siendo la dosis infectante 10 PFU/ml. El RV es muy resistente a las temperaturas altas, PH ácido solventes de lípidos y detergentes no iónicos no puede ser inactivado por cloro pero sí por etanol al 70%, puede sobrevivir por semanas en el medio ambiente en las superficies y en el agua (93).

El patrón de transmisión no puede ser explicado sólo por transmisión fecal oral en agua y alimentos contaminados. Se sospecha que puede ocurrir infección a través de las vías respiratorias, por la aerolización de las partículas virales, sin embargo, esta observación no se ha confirmado (57,94).

Los factores climáticos influyen en la incidencia del RV, siendo más común en los meses fríos del año otoño-invierno (figura3), como se demuestra en diversos estudios en todo el mundo (23-54). Ocasionalmente puede ocurrir en los meses de verano debido a una estación seca y hacinamiento. La variación estacional puede atribuirse a factores meteorológicos, baja: humedad, presión de vapor y temperatura la supervivencia del virus en el medio ambiente en estas condiciones por más de una semana y la susceptibilidad del huésped (57,85,92,95,96). Se ha descrito mayor incidencia de infección por RV en temperaturas mínimas de 11° C, temperatura máxima de 33°C, con humedad baja de 11 a 20% (95).

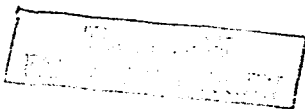
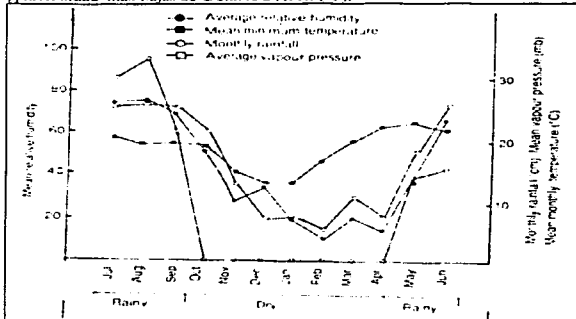


Figura 3.
La mayor incidencia de diarrea por rotavirus en niños, menores de 5 años de edad en Zaria, Nigeria, ocurre en los meses con temperatura, humedad y pluviosidad más bajas de Octubre a Abril (95).



j) Manifestaciones clínicas

En los seres humanos RV ocasiona diarrea más grave en la edad de 6-24 meses, se presenta súbitamente, es acuosa, explosiva, se asocia a vómitos en los estadios tempranos de la enfermedad, observándose que la diarrea por RV en más del 70% se acompaña de vómito y secundariamente ocurre deshidratación isotónica y acidosis metabólica compensada, puede haber fiebre (97-99). Los adultos son por lo general asintomáticos o con enfermedad leve que se encuentran en contacto con niños enfermos en lugares cerrados (100).

En los estudios de laboratorio la diarrea por RV presenta evidentes alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis, hipercloremia, hipernatremia con niveles por arriba de 150mEq/L, hipofosfatemia, en la fórmula blanca hay elevación de leucocitos o formas inmaduras, linfocitosis con neutropenia, puede haber elevación de transaminasas sin asociarse al grado de deshidratación, hay aumento de ácido úrico (101). Las características de las evacuaciones son: abundante moco, aunque algunos autores reportan casos tal vez asociados con otro germen, que puede haber sangre microscópica sin presentarse en forma gruesa visible, puede haber leucocitos y sustancias reductoras con clinitest por arriba de 0.5% (102). La diarrea por RV además ha demostrado asociación con la presencia de grasas neutras en heces pudiéndose usar como indicador clínico en niños menores de cinco años (103).

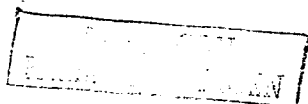


Tabla 5.							
MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INFECCIÓN POR ROTAVIRUS							
SIGNOS Y SINTOMAS							
Pais Referencia	Diarrea Duración	# Evac	Vómito	Fiebre	Deshidratación	Dolor Abdominal	Complicación
México 104 hosp	100% 3d		77%	72%	48%	48%	
Guatemala 17-18 com	65% 5.2d	4-9	49%	60%	11%		
EUA 101 hosp	100% 3d		86%	63%	62%		Prol diarr Rechosp 63%
Canada 105 hosp	100% 4d		100%	56%	56%	8.3%	
Finlandia 102 hosp	100% 2.8d		90%	81%	40%		Intusucepción
Copenhague 106 com	44% 3d	4	43%	30%	7.3%	4.2%	
107 hosp	100% 5d	5	72%	40%	23%	10.6%	
Japón Grupo AyC 49 hosp	*GA80% *GC73% 3d	<6	GA31% GC18%	41% 29%	55% 35%		

*Grupo AyC

La excreción de RV se encuentra en pacientes con diarrea y sin diarrea (17,23,91). Los pacientes con gastroenteritis eliminan el agente viral durante la fase aguda durante los primeros 3 días, posteriormente disminuye su eliminación hasta 14 días en un 50%, pudiéndose prolongar hasta 57 días o más en pacientes inmunosuprimidos, durante la excreción prolongada de RV el paciente puede ser asintomático o presentar un síndrome postenteritis (14,91,108-111). La excreción de RV por pacientes asintomáticos es una importante fuente de transmisión de ésta enfermedad, puede mantenerse como patógeno nosocomial por su alta resistencia a los medios habituales de saneamiento. La infección por RV nosocomial incrementa estancias intrahospitalarias y costos por otras enfermedades (92).



k) Complicaciones

Existen evidencias anatomopatológicas indicando que RV ocasiona depresión de enzimas disacaridasas en la mayoría de los pacientes, presentándose intolerancia a azúcares en aproximadamente un 50%, pero ésta alteración no se encuentra en el estado agudo de la enfermedad (63). La intolerancia a carbohidratos después de gastroenteritis aguda se encuentra asociada principalmente a RV de 51 a 91%, en un 84% se encuentra intolerancia a la lactosa y el 16% a otros azúcares, se ha observado que éste evento se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 12 meses, 75% en menores de 2 meses además en desnutridos los que se encuentran por debajo de la tercer percentil y en aquellos pacientes que recibieron antibióticos, así mismo se presenta con menor frecuencia en niños alimentados con seno materno (112,113). Las características clínicas de intolerancia a lactosa son persistencia de evacuaciones líquidas explosivas ante la alimentación lactea, con presencia de azúcares reductores por arriba de 0.5%, ésta intolerancia es transitoria aproximadamente 5 días (114,115).

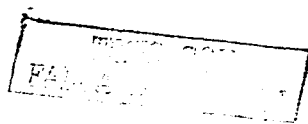
Se ha asociado hasta en un 50% atresia de vías biliares extrahepáticas a RV grupo C en niños recién nacidos y lactantes evaluados con RT PCR (116). En modelos animales se ha observado que RV ocasiona edema con infiltración celular de vías extrahepáticas y a nivel intrahepático ocasiona necrosis y proliferación de pequeños conductos biliares (117). Sin embargo se ha descrito en otros estudios que no hay evidencia para asociar a RV con atresia de vías biliares (118).

Otro tipo de complicaciones por RV reportadas son: shock hemorrágico y encefalopatía (119,120). Síndrome como poliomyelitis (121). Mielinosis pontina (122). Coagulación intravascular diseminada (123).

RV también ha sido asociado con intususcepción, síndrome de Reye, encefalitis, meningitis aséptica, síndrome de muerte súbita en la cuna, enfermedad inflamatoria del intestino, enterocolitis necrotizante, síndrome de Kawasaki, síndrome hemolítico urémico, exantema súbito (100).

l) Profilaxis con inmunoglobulina

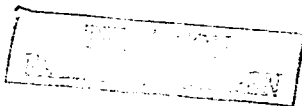
La ingestión oral de inmunoglobulina G bovina hiperinmunizada en humanos ha mostrado ser efectiva como profilaxis y tratamiento contra infecciones entéricas por RV, disminuyendo la gravedad de las manifestaciones clínicas, con menores requerimientos de hidratación oral y así disminuye costos de hospitalización, reduciendo mortalidad, acelerando el aclaramiento viral a nivel intestinal y de evacuaciones, disminuyendo su transmisión en poblaciones susceptibles. La dosis de inmunoglobulina oral no ha sido bien definida en niños se ha usado 0.5-1 gr por día (124). Demostrándose que estas preparaciones de leche inhiben in vivo la replicación de RV y disminución de los niveles de antígeno de RV que se desarrollan después de la infección (125).



Referencia	Tipo	No. Pacientes	Efecto clínico	Dosis mg/día
Zuiza y Alemania (126)	Tratamiento	73-65	Reduce Excreción 1.6días Neutraliza Aes	200/5días
Italia (127)	Tratamiento	2 portador RV	Neutraliza Aes	150mg/kg/1do
Italia (128)	Tratamiento	36-35	Red. Excreción y diarrea 76-131d Hosp. 3.8-4.1d	300mg/kg/1do
Chile (129)	Profilaxis	117-115	No efecto	1000mg/180d
India y Hong Kong (130)	Profilaxis	50-102	Total Protección	5g x 4-10d
Amsterdam (131)	Tratamiento	71	Excreción 113-179 Hosp. 3.8-6.1d Diarrea 2.5-5d	300mg/kg/1do
Bangladesh (132)	Tratamiento	35-33	Red diarrea y gravedad enfermedad	900mg/3días
Bangladesh (133)	Tratamiento	40-40	Menor diarrea Red excreción Menos deshidratación	3.6g/4días
Finlandia (134)	Tratamiento	42-42-41	No significativo	400ml/4días

m) Medidas preventivas

Como ya se ha descrito RV en países en desarrollo puede ser responsable de cerca del 46% de todos los episodios diarreicos y del 20% de las muertes por diarrea, en niños menores de 5 años de edad. En países desarrollados éstas proporciones son más altas, las tasas de incidencia en países industrializados sugiere que la diarrea por RV no puede ser prevenida implementando medidas de higiene, saneamiento del agua o mejoramiento de condiciones socioeconómicas; El control de ésta enfermedad depende únicamente del uso de una vacuna eficaz (135). En México se ha demostrado que las enfermedades diarreicas bacterianas y parasitarias se han controlado en la medida que ha mejorado el saneamiento y nivel socioeconómico, pero no así la diarrea por RV (3).



n) Vacuna para rotavirus

El gran impacto que proporcionaría la inmunización de RV dadas las tasas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, ya que una vacuna eficaz podría prevenir anualmente medio millón a un millón de defunciones en niños pequeños. La finalidad es implementar una vacuna que proteja a los niños en los primeros años de vida contra la diarrea deshidratante grave por RV. La propuesta a ésta necesidad ha sido la investigación de una vacuna a partir de virus vivos atenuados basándose en:

*RV de animales heterólogos adaptados a cultivos tisulares. Estos incluyen el RV de bovinos, vacunas RIT 4237 y WC3 y el RV de monos rhesus, vacuna RRV-1.
*RV humanos y animales reconfigurados en los cuales la proteína VP7 de la superficie, presente en los RV humanos (RVH) de los serotipos 1 a 4, se introduce en un virus de origen animal.

*RV atenuados por naturaleza ("cepas de guardería"). Difieren de los RV patógenos como consecuencia de una modificación de la proteína VP4 de la superficie.

*Segmentos de genoma de RVH clonados dentro de células procarióticas para intentar desarrollar la producción de grandes cantidades de antígeno de RVH (136).

A partir de 1991, el programa OMS/PNUD de desarrollo de vacunas (PVD) decidió que coordinaría las actividades de investigación en el área de las enfermedades diarreicas, con la participación activa del CDD.

Los ensayos de eficacia han eliminado algunos ensayos de vacunas:

a) Vacunas a base de RV bovinos: se probó en varios ensayos clínicos en países desarrollados y en desarrollo, pero más tarde fue retirada por el fabricante debido a su inmunogenicidad y eficacia insuficientes. Después de una o dos dosis orales esta vacuna indujo una protección de 50-60% contra todas las diarreas por RV y de 80-90% contra la diarrea grave por RV en lactantes de 6-12 meses de edad en Finlandia. En un ensayo patrocinado por la OMS en Perú, la vacuna administrada en tres dosis tuvo una eficacia de 40% contra todas las diarreas por RV y hasta 75% contra la diarrea grave. No obstante en Gambia la eficacia de la vacuna fue solo de 33% después de tres dosis, mientras que en ensayos con una dosis única de la vacuna en Rwanda y en Indios apaches en Arizona, la vacuna no tuvo ninguna eficacia.

La cepa WC3 se deriva de un RV de bovinos diferente y es posible que esté menos atenuada que la RIT4237. La dosis de la vacuna es de 10^7 partículas, en comparación con 10^8 en el caso de la vacuna de la cepa RIT4237. En un ensayo realizado en Filadelfia, EUA, con lactantes de 3-11 meses de edad, una dosis única confirió una protección de 76% contra todos los episodios de diarrea por RV y 100% contra las formas graves. Sin embargo en otros estudios en los que se administró dos dosis de la vacuna, de la cepa WC3, han dado resultados desalentadores. En un ensayo en Cincinnati EUA, la vacuna mostró una eficacia de sólo 20%, no hubo efecto en la tasa de infección sintomática o asintomática durante dos años de vigilancia aún con altos niveles de anticuerpos de WC3, la infección natural adquirida fue igual de efectiva. En República Centroafricana hubo una eficacia nula contra las diarreas por RV en general y una eficacia de 38% contra la diarrea grave, esta vacuna también fue retirada por el fabricante (137-140).

b) Vacuna a partir de monos rhesus (RRV): La vacuna RRV-1, el primer ensayo fue realizado en Suecia, una dosis de vacuna de 10^7 UFP confirió una protección de 48% contra todas las diarreas por RV y de 100% contra la forma grave. Esta dosis sin embargo produjo fiebre en 79% de los niños que participaron en el ensayo. En otros estudios una dosis de 10^8 UFP confirió una protección de 38% en Finlandia y 0-28% en EUA, en Venezuela dio una protección para cualquier forma de diarrea por RV de 68% y de 100% contra las formas graves (136, 141-142).

Vacunas vivas atenuadas: Vacuna tetravalente consistente en una mezcla de cuatro virus, un rotavirus rhesus y tres humanos (HRV) que juntos incluyen los 4 serotipos G más comunes en infecciones gastrointestinales, obtenidas a partir de RV de mono rhesus (RVR-TV) en dosis de 4×10^7 UFP. Fue generada por coinfección de cultivos celulares con RRV y HRV consta de los serotipos 1,2,4 (VP7) y 10 genes que además cubren el serotipo 3 (142,143). La evaluación de la vacuna en EUA mostró seguridad de la vacuna con reacciones que no difirieron del grupo control 5 días postvacunación de tres dosis, proporcionando una protección de todos los episodios de gastroenteritis por RV de 49% y contra las formas graves de RV 80%, protegiendo contra deshidratación por la enfermedad 100% (144).

En Cincinnati la eficacia reportada es de 89% contra cualquier enfermedad por RV, la inmunogenicidad fue también alta, 94.4% respondieron con títulos altos de anticuerpos neutralizantes, el único efecto colateral fue fiebre menor de 38.1°C en 19.4% En otros países se reporta fiebre más elevada, e irritabilidad (145-146).

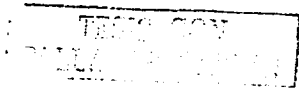
En Venezuela se reporta que la vacuna fue segura, el 15% de los vacunados presentaron fiebre, con eficacia en 48% contra cualquier forma de diarrea por RV y 75% contra la forma grave (147).

Los resultados de dos estudios independientes en Brasil y Perú reevaluados demuestran que ésta vacuna tiene similar eficacia que en países desarrollados, en Brazil se demuestra una eficacia de 35% contra cualquier diarrea por RV, y 63% contra la diarrea grave. En Perú una sola dosis protege 64% contra cualquier forma de enfermedad por RV y 75% contra las formas más graves (148-149). Existen diferencias en la enfermedad por RV en diversos países y estas diferencias podrían influir en la eficacia de la vacuna contra RV.

El 31 de Agosto de 1998, la vacuna RRV-TV (Rotashield, de los laboratorios Wyeth), fue licenciada en EUA para vacunación de rutina en infantes (150). Durante el 1 de septiembre de 1998 al 7 de Julio 1999, se administraron 1.5 millones de dosis reportándose 15 casos de invaginación intestinal en pacientes quienes recibieron la vacuna, reportándose como efecto secundario al Sistema de Reportes de efectos adversos a Vacunas de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y CDC. De éstos el 87% presentó invaginación intestinal después de la primera dosis de vacuna, el 80% se presentó dentro de la primera semana de haber recibido la dosis (151). En estudios previos se había encontrado una asociación no significativa de la vacuna con invaginación intestinal presencia de 5 casos en 10 054 dosis administradas (152).

El 14 de Junio de 1999 La Academia Americana de Pediatría presentó las siguientes recomendaciones: Los médicos temporalmente deberían suspender la administración la vacuna de RV a niños inmunizados o parcialmente inmunizados, hasta nueva información y evaluación crítica de investigación adicional.

Los padres o cuidadores de los niños quienes recibieron la vacuna de RV deben avisar a sus médicos si existen signos y síntomas de invaginación intestinal en un periodo de 3 semanas después de haber recibido la vacuna. Todos los casos de invaginación intestinal deben ser reportados a VAERS (153).



La vacuna fue retirada, pero aún no se ha demostrado si la hiperplasia de tejido linfoideo intestinal que se encuentra en la necropsia de pacientes con gastroenteritis por RV es idéntica a la observada en pacientes que recibieron RRV-TV con invaginación intestinal (154)

Después de 30 años del descubrimiento de RV por la Dra Bishop hay muchas preguntas sin responder: El nivel protector de la respuesta inmune, el mecanismo por el cual RV daña las células epiteliales y lo más importante el desarrollo de una vacuna efectiva y segura (155).

o) Tratamiento

La administración oral oral de inmunoglobulina G bovina hiperinmune en humanos ha mostrado ser efectiva como profilaxis y tratamiento contra infecciones entéricas por RV, pero su uso no puede ser generalizado por los altos costos (124-133).

Hasta el momento no existe ningún medicamento que pueda eliminar la diarrea segura y eficazmente. La única forma de controlar la enfermedad por RV, es prevenir la deshidratación ocasionada por la diarrea acuosa, para disminuir la morbi-mortalidad. La OMS ha diseñado un programa de control para las enfermedades diarreicas que consiste en el uso de sales electrolíticas de rehidratación oral, mantener adecuada alimentación, suficiente durante la diarrea y acudir a atención médica en caso de ser necesario, uso de fórmula libre de lactosa en caso de intolerancia (156-158).

Para evitar la deshidratación durante la diarrea, lo más eficaz es la ingesta de líquidos, la OMS recomienda que los líquidos utilizados tengan osmolaridad menor de 300mosm/kg, sodio 30-80mosm/kg, y glucosa 30-112mmol/L, con proporción glucosa/sodio entre 1:1 y 1:1.4, como atole de arroz y las sales electrolíticas, que en México se denomina "vida suero oral" (VSO), es importante la valoración médica y otorgar el carácter de medicamento a la ingesta de VSO el cual se ofrece (plan A) en pequeñas cantidades, uniformes de 40-160ml/kg de peso/día, en casa. (Plan B) en Unidad Médica, se administra hidratación oral durante 4 horas a 100ml/kg de peso, y en caso de vómito incoercible, se recomienda gastroclisis. La hidratación oral es eficaz en más de 90% de los niños deshidratados por diarrea. Cuando no se logró prevenir la deshidratación y esta es grave con choque hipovolémico se debe rehidratar por vía endovenosa (159).

En Europa se realizó un estudio multicéntrico para evaluar el impacto del manejo de gastroenteritis aguda, encontrando que 84% de los médicos seguirían las recomendaciones del manejo óptimo de diarrea, 66% usando SRO, 21% reinicio de la alimentación normal 3 horas posterior a la rehidratación, 35% usaría fórmula libre de lactosa (158).

En México en 1993, la encuesta sobre manejo efectivo de diarrea en el hogar (EMECADI), notificó que sólo en el 41.9% de los casos de diarrea se usó el suero oral y que del total de personas que lo usaron, únicamente el 79.6% lo hizo en forma adecuada, la tasa de alimentación continua 55.6%, y la tasa de alimentación continua al seno materno 81.4% (160). La OMS, reporta que el uso de SRO, ha logrado una disminución dramática de la morbi-mortalidad por diarrea en países en desarrollo, como se demostró en México (160).

El lactobacilo reuteri como agente terapéutico en diarrea aguda en niños, ha demostrado que disminuye la duración de la diarrea acuosa al colonizar el tracto gastrointestinal y presentar actividad antimicrobiana, estimulación de la respuesta inmune en el intestino, estabilización de la barrera de la mucosa intestinal y disminución de su permeabilidad. Otros agentes probióticos han demostrado que pueden modular el balance microbiano del huésped y atenuar los episodios de diarrea (161-162).

2.4 Epidemiología de otros agentes virales causantes de diarrea

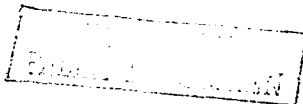
Con el paso del tiempo han aparecido otros agentes virales asociados con gastroenteritis en niños, éstos virus incluyen además de RV, Virus Norwalk (VN), adenovirus (ADV), astrovirus (AV), otros calicivirus, coronavirus, minireovirus y otros pequeños virus redondos.

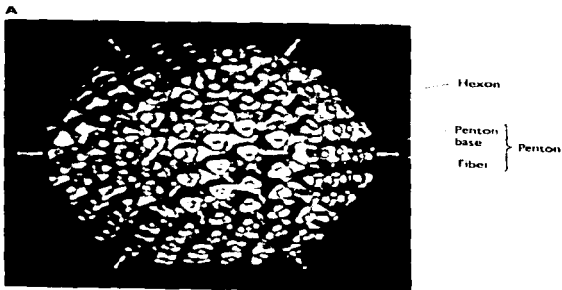
Después de RV la segunda causa viral más común de gastroenteritis endémica que requiere hospitalización es ADV con una frecuencia de 4 a 10%. VN causa brotes epidémicos en un 40% de las gastroenteritis por agua y alimentos contaminados. AV se presenta en forma endémica durante la estación de invierno (163-165).

Tabla 7.					
Epidemiología de agentes virales asociados a gastroenteritis					
Pais Referencia	RV	ADV	AV	CALICIVIRUS	OTROS
Canadá 166	51%	13%	4%	4%	Reovirus 14%
China Verano 167	26%	2%		2%	Virus redondos 24%
México 168	26.5%	3.5%			Minireovirus 1%
EUJA 19	28%	16%		16%	
EUJA 169	20%	3%		2.5%	
Francia 170	60%	3.1%	6.3%	14%	

a) Adenovirus

Los Adenovirus (ADV) son virus de 70 a 80 nm de diámetro con simetría icosaédrica, que contienen como genoma ADN de doble cadena, con 252 subunidades de superficie, con peso molecular de $20-30 \times 10^6$. El aislamiento de ADV fue reportado por vez primera de tejidos de adenoides en 1953, también puede infectar el tracto respiratorio, el ojo, la vejiga urinaria; puede ocasionar adenitis mesentérica e intususcepción, pertusis, piel con rash y afecta al sistema nervioso central y otros tejidos en el hombre; recientemente se han considerado como causa de diarrea viral en niños menores que requieren hospitalización. La infección por ADV no tiene patrón estacional y ocurre durante todo el año, es más frecuente en menores de 2 años de edad, la ruta de transmisión es fecal oral, el periodo de incubación es de 8-10, días más largo que otros agentes virales que causan gastroenteritis, la duración de la diarrea puede variar de 5 a 12 días, es acompañada de 2 a 3 días de vómito y fiebre de bajo grado.





FRANCIS & TAYLOR

27-a

El papel de los ADV como agentes causales de diarrea fue aclarado mediante el uso de microscopía electrónica, que permitió la detección de partículas virales, no cultivables, en pacientes con diarrea aguda; estos ADV fueron clasificados en el subgénero F, como serotipos 40 y 41. Actualmente se usa ELISA como método diagnóstico para su detección en especímenes fecales (171).

El cultivo de ADV fastidioso presenta muchos problemas para su crecimiento que puede ser en 293 líneas celulares como HEp-2, HeLa, HEK y en las células de fibroblastos humanos que son menos sensibles. La detección de ADV por ME en heces se realiza sin dificultad a pesar de que la cantidad de virus en heces es pequeña, requiriendo de una concentración de 10^6 de partículas por mililitro. La electroforesis, separación del DNA con digestión de fragmentos en gel de poliacrilamida para detectar el genoma del virus, es suficientemente sensible en los casos que la ME no alcance a detectarlo. Otras técnicas usadas para detección de ADV son Do-blot hibridación, EIA, inmunoelectroosmóforisis y la IEM (172-173).

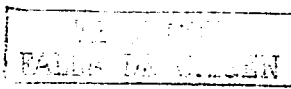
Adenovirus (ADV) es un importante agente etiológico de gastroenteritis en países desarrollados y en desarrollo, los serotipos asociados incluyen h-40 y h-41 así como h-39. Desde 1975 se describe enteritis epidémica por ADV y 6-8% de heces positivas en enteritis esporádica de niños, y se han encontrado altas proporciones 18% usando ME y hasta 54% usando ensayo inmunoenzimático (EIA), éstas diferencias absolutas reflejan la incidencia en diferentes áreas y la metodología diagnóstica (174-181).

b) Virus Norwalk

En gastroenteritis epidémica el agente viral asociado es virus Norwalk (NW), de la familia de calicivirus o pequeños virus redondos; en 1978 se le atribuyó un 19%-42% de brotes no bacterianos, recientemente en 1995 se detectó por RT-PCR en 96% de brotes de gastroenteritis. En una revisión del CDC de 7500 infecciones alimenticias de 1973 a 1987 se identificó en sólo 1.5%, en estudios recientes se encontró NW en 5% de infecciones por agua para beber. En Suecia un estudio realizado de 1994-1998 se encontró que éste virus causa al menos un 89% de brotes, mientras el virus Sapporo fue detectado en 9% de brotes. NW en un virus causante de gastroenteritis en niños en la estación de invierno en Japón precede el pico de infección por RV. Esto mismo se corrobora en diversos estudios publicados de 1975 a 1998 donde se observa que la transmisión ocurre durante todo el año, pero se observa un pico en los meses fríos. En la comunidad se reporta que virus NW es tan común como RV 29% en gastroenteritis en una corte de niños seguidos desde los 2 a 12 y 24 meses (182-190).

Los calicivirus son virus pequeños redondos entre los cuales se encuentran el virus, Norwalk (VN), Hawaii, Snow Mountain y Sapporo. El VN es el virus prototipo de la familia *Caliciviridae*, aunque no comparte la apariencia morfológica clásica de la mayoría de estos virus; es el agente causal más importante de brotes de gastroenteritis en humanos, es una partícula viral de 27 a 32 nm de diámetro por microscopía inmunoelectrónica, con genoma de ARN de cadena sencilla y está constituido por una sola proteína estructural. Este virus no ha sido cultivado *in vitro*, pero ha sido clonado y secuenciado recientemente por Jiang y cols (191).

La única proteína estructural de éste virus ha sido expresada en células de insecto a través del sistema de baculovirus (192).



Esta proteína se autoensambla en cápsides que asemejan estrechamente al virus nativo, desde el punto de vista morfológico e inmunológico; este importante avance en la obtención de un antígeno altamente específico, ante la limitante que ofrece el cultivo *in vitro* de este virus, ha llevado al desarrollo y estandarización de ensayos inmunoenzimático para la determinación de anticuerpos específicos en muestras de suero y la detección de partículas virales en heces (193,194).

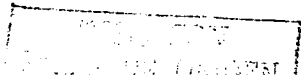
La adquisición de anticuerpos contra VN, inicialmente determinados mediante inmunoadherencia o radioinmunoensayo en países desarrollados como Estados Unidos de América, mostró un incremento gradual durante la niñez o en adultos jóvenes, observando que al final de los 50 años de edad 50% de los individuos tenían anticuerpos detectables (195). Sin embargo, en países en desarrollo, como Bangladesh y Ecuador, la adquisición de anticuerpos contra este virus, determinados por la misma metodología, se observó que ocurría a edad más temprana, sugiriendo que VN podía tener un papel importante como causa de diarrea infantil en dichos países (195).

El empleo del antígeno recombinante de la cápside de VN ha mostrado que la infección por este virus ocurre con mayor frecuencia y a edad más temprana, incluso en países desarrollados como Inglaterra (196,197). Estudios en países en desarrollo, como el realizado en la ciudad de México, han mostrado la presencia de anticuerpos IgG con una prevalencia de 80% al nacimiento, 31% a los 6-8 meses de edad, 49% al año de edad y 80% al final de los dos años de edad, que sugiere que la exposición a VN ocurre a edad temprana y que puede contribuir como causa de diarrea aguda en aquellos episodios con etiología no determinada (194).

El VN se transmite por la ruta fecal-oral, puede ser excretado 48 horas después de la infección, la transmisión aérea se ha sugerido en brotes hospitalarios y en barcos, se ha asociado con diarrea epidémica aguda que rápidamente se disemina a través de familias, instituciones y comunidades, afectando todos los grupos de edad. Se ha involucrado en 40% de los brotes de enfermedad diarreica aguda reportados en Estado Unidos de América, lo cual indica que es un importante enteropatógeno. La enfermedad se acompaña por una lesión histopatológica en la mucosa de la región proximal del intestino delgado, permaneciendo normal la mucosa gástrica y de recto. Hay malabsorción de la D-xilosa, lactosa y grasas, que regresa a la normalidad en dos semanas, el vaciamiento gástrico se encuentra retardado lo que explica la náusea y vómito que se presenta (162,197). Sin embargo, no ha sido implicado como un agente etiológico importante de enfermedad diarreica en niños pequeños que han requerido hospitalización en países desarrollados (198). Actualmente se encuentra en evaluación la cápside de proteína recombinante de VN como posible candidato a vacuna oral inmunogénica en humanos (199).

c) Astrovirus

Los astrovirus (AV) fueron detectados por primera vez en muestras diarreicas mediante la visualización con microscopía inmunoelectrónica de partículas virales icosaédricas de 28nm de diámetro con una apariencia característica de estrella de 5 a 6 puntos. Las partículas virales son estables a pH de 3, resistentes a cloroformo, gran variedad de detergentes y solventes lipídicos. Los AV humanos se inactivan a temperaturas de 60°C después de 10 minutos, las partículas virales son estables a temperaturas de -70° a 85°C en almacenamientos hasta por 10 años. El agente que reduce su infectividad es el alcohol: metanol, isopropanol y etanol. (200).



Las partículas virales se replican en el intestino y se observan en células epiteliales en las criptas de las vellosidades intestinales. La infección del enterocito maduro ocasiona atrofia de vellosidades e hipertrofia de las criptas, en algunos enterocitos se observan inclusiones intracitoplasmáticas, vacuolas y degeneración del núcleo.

El genoma de AV esta compuesto de ARN de cadena sencilla de sentido positivo. Los AV humanos se han clasificado en 7 serotipos mediante anticuerpos monoclonales que reaccionan con la cápside externa, el más frecuente en infecciones en niños es el serotipo 1 y 4 el que ocasiona infecciones más graves es el serotipo 4 (201). El cultivo de AV se logró hasta 1981 por Lee y Kurtz en células (riñón de embrión humano) HEK. La ME es el método tradicional para la detección de AV, este se excreta en gran cantidad en heces de pacientes infectados 10^{10} partículas por ml.

El método de ELISA con sensibilidad 91% y especificidad 98% es considerado un método sencillo, que supera la sensibilidad de MIE; y aunque es menos sensible pero con buena correlación que RT - PCR se recomienda sobre esta última, como el método diagnóstico de esrutinio más adecuado en estudios a gran escala que implican la colección de gran número de especímenes fecales (202,203).

Los AV se han encontrado en evacuaciones de niños asintomáticos y se ha documentado en 2% a 3% de las admisiones hospitalarias por diarrea, aunque esto podría estar subestimado dependiendo de los métodos empleados para su detección (204). En niños se ha encontrado rápida seropositividad del tipo 1. La epidemiología de la diarrea asociada a AV ha cambiado marcadamente con el desarrollo de nuevos métodos de detección; con electromicroscopia era raro detectarlos, pero con el uso de anticuerpos monoclonales e inmunoensayo, la prevalencia se ha reportado entre 3% a 9% de pacientes hospitalizados por diarrea. AV también se ha asociado a brotes epidémicos en un seguimiento de 5 años en guarderías, se encontró que AV es el causante de al menos el 7% de brotes sintomáticos de gastroenteritis, además se observó durante la presencia de brotes tasas de ataque hasta de 89%, sugiriendo que AV puede ser transmitido en población presente en lugares cerrados (205).

Los AV son frecuentes durante el primer y segundo año de vida, son transmitidos por la ruta fecal - oral, con un periodo de incubación de 1-2 días, ocurre vómito y fiebre, anorexia y dolor abdominal en la mitad de las gastroenteritis causadas por AV, la duración de los síntomas es de 4 días en promedio, la intolerancia a lactosa es menos frecuente que en la infección por RV. La excreción de AV se prolonga durante 22 días en promedio.

Los niños desarrollan anticuerpos para astrovirus humano con la edad, por infecciones repetidas. Siendo de 94% para el tipo 1 a los 6 a 8 años de edad y para el tipo 3 el 42% (206). En Australia, la incidencia de gastroenteritis aguda que requirió hospitalización debido a AV ha sido de 4%, similar a la observada para RV; los AV fueron detectados en la estación de invierno, en niños entre 6 a 12 meses de edad y el tipo 1 fue el más frecuente 93% (207). En países en desarrollo como Chile se ha encontrado hasta 11% de infecciones sintomáticas en guarderías, la mitad se presentaron con coinfección de otros patógenos, algunas de ellas requirieron hospitalización (208). En Bangladesh en pacientes hospitalizados se encontró AV asociado a gastroenteritis aguda en 4% y en diarrea persistente se encontró hasta en 15%, se asoció a infección nosocomial en 16% (209). También en estudios realizados en Tailandia y Guatemala se ha encontrado a AV como segunda causa de gastroenteritis viral después de RV (210,211).

La enfermedad asociada a AV, es generalmente leve y de corta duración, aunque como ya se señaló, también se han encontrado casos graves como los debidos a RV (201). En una cohorte de niños de una comunidad periurbana de la ciudad de México seguidos desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, se detectó una incidencia de episodios diarreicos por AV del 7% por EIA (RT-PCR, fue mas sensible e igual de específica), presentando cuadros diarreicos de corta duración, sin deshidratación, que fueron menos graves. (7.1 puntos promedio) que los episodios asociados a RV, todas las infecciones sintomáticas confirieron una protección del 100% (212, 213). En Chiapas México en una cohorte de niños de una comunidad rural semicerrada se detectó en heces AV en 20% de niños la mayoría de sintomáticos, el pico de frecuencia de detección de AV fue en los meses de Marzo y Mayo durante los meses lluviosos (214). No existe información disponible respecto a la importancia que estos virus pudiesen tener como causa de diarrea grave que amerite hospitalización.

2.5 Enteropatógenos bacterianos y parasitarios

En años recientes ha habido numerosos avances en cuanto al diagnóstico de agentes que infectan el tracto gastrointestinal y causan enfermedad diarreica, identificados como patógenos intestinales. El conocimiento de la epidemiología de éstos agentes provee las bases clínicas para prevención y tratamiento, disminuyendo costos de morbi-mortalidad por esta enfermedad.

Desde el principio del siglo XX se presumía la posibilidad de que agentes infecciosos no detectados pudieran ser causantes de cuadros de gastroenteritis, teniendo tasas de no-detección de un enteropatógeno de 37 a 96% (215). Actualmente pueden ser identificados gérmenes en por lo menos un 40 a 75% de niños con diarrea, siendo virus, bacterias o parásitos. Necesitan resolverse cuatro problemas para optimizar la identificación de enteropatógenos, primero el transporte de especímenes no apropiada puede ocasionar la pérdida de viabilidad de los organismos, el segundo el apropiado medio de cultivo de las muestras para los diversos organismos, tercero se deben optimizar los métodos de detección de parásitos, por último debe tenerse un test rápido para diagnóstico de todos los enteropatógenos (Pickering). Aún continua siendo desconocida la etiología de por lo menos una tercera parte de los episodios diarreicos.

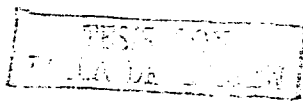
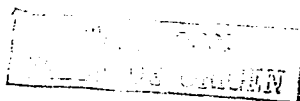


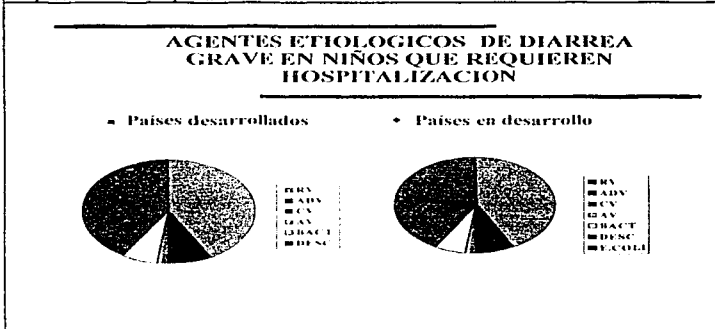
Tabla 8. PORCENTAJE DE ENTEROPATÓGENOS IDENTIFICADOS EN NIÑOS CON DIARREA											
HOSPITALIZADOS											
Pais Año, ref.	Aislá	Mixtas	RV	ADV	Salmon	Shigell	E. Coli	Campy	Aeromo	Giardia	Cripto
México 77(168)	47.5	24	16	3,7	6	2	23				
76(23)	59	2,7	17	1	12	14	8		0	1	
93(216)	52,8	13,2	34,6		14,8	9,9	24,7	13,6			1,2
93(217)	Sangre				12,2	2,2	4,9	14,5			
EUA 76(169)	59		10	3	4	25	4		0	7	
76(86)	71	11,8	42	11,2	2,7	6,9	6,9				
Costa Rica 77(35)	72	12	18	18	4	8	14			8	
Bangladesh 88(218)			26			4	15	26	V. chol		
Japón 97(50)	43	10	6		0,6	16,8	35,1	2,4			
Corea 89(219)	75		47				43		Clos. Dif		
Australia 80-93(51)	56,5		39,6	6	5,8	0,3	0,3	3,4	02	0,3	0,47
Italia 92(220)	59	7,7	23,6	2,1	7,9	0,3	2,5	7,9	2,2	0,9	1,6
Somalia 88(221)	61		25			9	11	8	9		
NO HOSPITALIZADOS											
México 93(222)	66	18	38		4	6		4		16	
EUA 99(20)	60,5	10,2	29,3	4,8	3,4	3,4	16,4	0,7		15	E. Hist 0,7
N. Guinea 85-90(223)	42,4		23		4	13	8	12		4	E. Hist 10
Bangladesh 78(224)	58	20	29		~1	6,75	24,25	16,75	V. Chol	2,5	E. Hist 7

En estudios realizados en la comunidad de Dhaka en Bangladesh, se encontraron parásitos en más de la mitad de las evacuaciones colectadas rutinariamente y 42% en las evacuaciones diarreas. *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura* fueron 80% de los parásitos aislados, mientras *Giardia lamblia* fué el 11%. Los patógenos bacterianos fueron aislados más en evacuaciones diarreas (24%) que en exámenes rutinarios (16%), la bacterias más comúnmente aisladas fueron ETEC, *Shigella* sp y *Campylobacter* sp (225). En Egipto durante el verano se encontraron como patógenos más frecuentes en niños con diarrea aguda a ETEC (17%), *Cryptosporidium* (9%), *Salmonella* sp (7%), *Campylobacter* sp (7%) y *Shigella* sp (5%)(226). En reportes de diversos países en desarrollo se observa la diarrea de etiología bacteriana con una importante prevalencia comparada con los países desarrollados (Figura 4) (216-226).



En 1931 sólo se conocía la etiología bacteriana de las gastroenteritis y se especulaba un posible origen viral de las epidemias en invierno de la enfermedad diarreica con vómito. Se describe hasta 1958 tasas de incidencia de enteropatógenos únicamente bacterianos de 4 a 60% (215). En EUA, se reporta una disminución de la morbi-mortalidad de enfermedades diarreicas, aparente principalmente en verano y en edades mayores a los 18 meses, esto relacionado con la introducción de la rehidratación oral, vacuna contra sarampión mejora en manejo, procesamiento de alimentos y calidad del agua. Se presume que esta disminución es de diarreas bacterianas más que virales (6). En países en desarrollo la etiología bacteriana en la enfermedad diarreica aún continúa siendo alta, principalmente por *E. Coli*, como se observa en la siguiente gráfica (162) (figura 4).

Figura 4. Comparación de agentes etiológicos en diarrea grave de niños que requieren hospitalización (Kapikian 1993)



ENTEROPATÓGENOS BACTERIANOS Y PARASITARIOS

a) *Escherichia coli*

Es una causa importante de diarrea bacteriana endémica y de brotes epidémicos, se considera la segunda causa más común de diarrea. La presentación endémica se presenta más en el verano. Su prevalencia en diversos países es reportada desde 0.3 hasta 35% (216-226). *E coli* O157: H7 es la más frecuentemente aislada de especímenes fecales con sangre visible.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E. coli es un bacilo gram negativo móvil, se recupera fácilmente a una temperatura de 37° bajo condiciones aeróbicas, en medios de cultivo MacConkey o agar de azul de metileno eosina, es identificado por reacciones bioquímicas, el 90% son lactosa positiva. De acuerdo a su superficie antigénica *E. coli* se ha clasificado en serotipo O somático, H flagelar y K capsular, los antígenos proteínicos de la fimbria han sido removidos de la serie K y se les ha designado F. El serotipo O tiene un total de 170 diferentes antígenos y cada uno define un serogrupo (tabla 9). La identificación de *E. coli* diarreogénica requiere que éste organismo sea diferenciado de miembros no patógenos de la flora normal, los marcadores serotípicos correlacionan estrechamente con categorías específicas de *E. coli* diarreogénica. La única que por sí misma es suficientemente diarreogénica es el serotipo O 157: H7, un serotipo que sirve como marcador virulento para *E. coli* enterohemorrágica, una evaluación fenotípica muy usada es la adherencia HEp-2 para EAEC (adherente) (227)

Tabla 9. Serotipos de las categorías de *E. coli*

Categoría	Serogrupo	Ag H asociado	Categoría	Serogrupo	Ag H asociado
ETEC	O6	H16	ETEC	O26	H11,32
Toxigénica			Hemorrágica	O85	H7
	O38	H9		O111ab	H8
	O111	H27		O113	H21
	O15	H11		O117	H14
	O20	HNM		O157	H7
	O25	H42		O33	H2
	O27	H7		O15	H18
	O78	H11,12		O43	H18
	O128	H7		O86	HNM
	O148	H28		O27	H18
	O149	H10		O111	H21
	O159	H20		O127	H2
	O173	HNM		O28ac	HNM
	O55	H6			
EPEC			Toxigénica	O29	HNM
	O86	H34		O112ac	HNM
	O111	H2,12		O124	H30
	O119	H6		O136	HNM
	O125ac	H21		O143	HNM
	O126	H27		O144	HNM
	O127	H6		O152	HNM
	O128	H2,12		O159	H2
	O142	H6		O164	HNM
	O1	H1			

Patogenia:

Los requisitos para lograr infección en mucosa intestinal son: colonización, evasión de defensas del huésped, multiplicación y daño. *E. Coli* posee fimbrias para adherirse a la mucosa intestinal.

ETEC elabora dos enterotoxinas ST y LT, estas se unen a la célula huésped, LT es envuelta y traslocada, estimula las criptas celulares para la secreción de electrolitos por medio de cAMP, provocando diarrea osmótica. ST estimula la actividad enzimática intracelular y su secreción electrofítica por medio del cGMP. ETEC se asocia a diarrea en niños que inician la ablatción en países en desarrollo y diarrea del viajero, en meses secos y calurosos, la infección es abrupta con incubación de 14 a 50 horas, la diarrea es líquida sin sangre, moco o pus, muy pocos pacientes presentan vómito y fiebre.

EPEC se adhiere al epitelio de la membrana celular, provocando lesiones aptonogónicas, pérdida de la vellocidad y malabsorción intestinal. EPEC ocasiona diarrea en niños menores de 2 años de edad, el periodo de incubación es muy corto de 3 horas, provoca diarrea líquida abundante, vómito, fiebre escasa, son positivos en heces los test para diarrea inflamatoria; prueba de latex anti-lactoferrina.

EHEC ocasiona edema y hemorragia de la lámina propia, mostrando necrosis e infiltración de neutrófilos, puede ocasionar colitis pseudomembranosa en muchos días a pili menores de 3.5. EHEC ocasiona infección por ingesta de alimentos contaminados principalmente carnes bovinas, ocasiona diarrea con sangre, el periodo de incubación es de 2-8 días, inicialmente los primeros 2 días no hay sangre en evacuaciones, hay dolor abdominal, fiebre y vómito en aproximadamente el 10% de pacientes menores de 10 años puede presentar síndrome hemolítico urémico, colecistitis, perforación colónica, invaginación intestinal, pancreatitis, litiasis biliar poshemolítica, prolapso rectal, apendicitis, cistitis hemorrágica, edema pulmonar, distensión miocárdica y anomalías neurológicas.

EAECS se adhiere a la mucosa intestinal, producción mucosa y elaboración de una citotoxina que dañan a la célula intestinal, en pacientes desnutridos ocasiona diarrea persistente, el periodo de incubación es de menos de 8 horas, ocasiona diarrea secretoria acuosa y mucosa, escasa fiebre, sin vómito.

EIEC al igual que *Shigella* ocasiona penetración a la célula epitelial, lisis de la vacuola endocítica, multiplicación intracelular, movimientos intracitoplasmáticos y extensión a las células epiteliales adyacentes, puede ocasionar inflamación mucosa, se caracterizan por diarrea acuosa que preceden evacuaciones disentericas (moco, leucocitos y sangre), tenesmo y fiebre (227).

b) *Salmonella*

Un estimado de 2-4 millones de casos de salmonelosis ocurre en EUA, cada año y ≥ 500 muertes. En las últimas décadas ha habido un incremento de infecciones por *Salmonella enteritidis* en países desarrollados probablemente por el mal manejo de alimentos, consumo de alimentos crudos y contacto con animales, reportado principalmente en niños menores de 5 años de edad (228). La infección por *Salmonella* es endémica en México, presentándose como etiología de enfermedad diarreica de un 6 a 15% (23,166,216,217).

Descrita en 1880 por Eberth y cultivada en 1884 por Gaffky. Es un bacilo gram negativo no esporulado de la familia enterobacteriaceae, son móviles por medio de flagelos peritricos. La *Salmonella* tienen antígenos somáticos O y flagelares H, hay aproximadamente 60 antígenos O que se denominan con números y letras, obteniendo una clasificación en base a éstos, la identificación de serotipos específicos requiere la identificación de antígenos flagelares de fases 1 y 2. La *Salmonella typhi*, también tiene un antígeno capsular o de virulencia. Es aceptado actualmente que hay sólo una especie de *Salmonella* (*S. Enterica*), con más de 2000 serovariedades, que diferencian los serotipos por su nombre de "especie" (228).

La *Salmonella* puede diferenciarse de otras enterobacterias por ciertas reacciones bioquímicas: fermentación con azúcares específicos, la *Salmonella* fermenta glucosa y manosa para producir ácido y gas, pero no fermentan lactosa y sacarosa, *S. typhi* no produce gas. La *Salmonella* crece fácil y rápidamente en medios simples en condiciones aerobias ó anaerobias (229).

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

En la gran mayoría de los casos, los seres humanos adquieren *Salmonella* por ingesta de agua o alimentos contaminados por vía fecal-oral directa, se ha documentado la administración de microorganismos por vía endovenosa. La *Salmonella* es primariamente patógenos de animales inferiores, el reservorio animal es la principal fuente de *Salmonella* que infecta al hombre. Se encuentran más en riesgo de infectarse las personas que manipulan alimentos carneos y de otro tipo, por lo tanto estos pueden ser portadores de *Salmonella* (230).

S typhi tiene como único reservorio conocido al hombre. Las carnes de vaca y de cerdo son las responsables aproximadamente del 13% de las epidemias, los embutidos pueden presentar diversos tipos de *Salmonella* los más frecuentes *S. newport* y *S. Typhimurium* en una proporción de 3 a 22%. El consumo de huevos ha sido en las últimas dos décadas una importante fuente de infección, estos pueden contaminarse en el ovario o en el oviducto del pollo infectado por *Salmonella enteritidis* (228).

Los productos lácteos del 4%, la leche pasteurizada por su contenido graso es responsable del 2%. Se han reportado contaminación de otros alimentos como cereales de avena (231), jugos de naranja no pasteurizados (232-233), alfalfa (234).

Las infecciones por *Salmonella* ocurren con mayor frecuencia en los meses de Julio a Noviembre, en clima cálido lluvioso, la edad de mayor incidencia es en menores de 5 años, el 23% de los aislamientos se ha reportado en menores de 1 año. En áreas epidémicas, los brotes pueden relacionarse con estaciones lluviosas, la ingesta de moluscos bivalvos como ostras criadas en aguas contaminadas, el pescado preparado con poco o nulo cocimiento se ha reportado como importante fuente de contaminación con *Salmonella* (235).

i) Patogenia

Diversos estudios de diferentes serotipos de *Salmonella* han reportado que deben ingerirse 10^5 - 10^{10} microorganismos para que ocurra infección sintomática (228-236). Pero también puede ocurrir infección con inóculos muy pequeños, dependiendo de la susceptibilidad del huésped. El periodo de incubación es de 6 a 48 horas. Muchas *Salmonellas* son destruidas en pH de 2 por lo tanto al pasar por el estómago se reduce gran cantidad de microorganismos, a menos que el inóculo sea ingerido con alimentos neutralizantes del pH como leche y quesos (228).

La flora microbiana del intestino delgado la cual elabora ácidos grasos de cadena corta es capaz de lisar o inhibir el crecimiento de la *Salmonella*, también se ha descrito al cólon como sitio primario de infección ocasionando infiltrado inflamatorio y exudado purulento, con microabscesos y abscesos en criptas durante el primer y segundo días de la infección. La patogenia de la fiebre entérica se explica por probable paso de *Salmonella* de la barrera intestinal en yeyuno o ileon distal a través de las placas de peyer, una vez pasada la mucosa intestinal, los microorganismos son transportados a los folículos linfáticos intestinales donde ocurre la multiplicación de células mononucleares, ocasionando hiperplasia linfática y infiltrado inflamatorio monocítico y leucocitos polimorfonucleares con presencia de inflamación focal de la lámina propia, degeneración de la mucosa y extravasación de eritrocitos y polimorfonucleares (ocurriendo durante los primeros 4 días de la infección). Una fagocitosis deficiente de monocitos puede favorecer la progresión de los microorganismos a ganglios linfáticos mesentéricos y torrente circulatorio, los microorganismos circulantes son removidos por células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea (en el día 7) (228).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los microorganismos transportados por la sangre se almacenan en la vesícula biliar se multiplican y secundariamente siembran el intestino (237). La producción de endotoxinas (después de un periodo de incubación de 6 a 48 horas) ocasionan síntomas como: cefaleas, fiebre, dolor abdominal, diarrea, vómito, las evacuaciones diarreicas pueden contener sangre moco y linfocitos, el dolor muscular y malestar general además de anemia y leucopenia, son característicos. Los niños especialmente los menores de un año de edad son los más susceptibles a la enfermedad y tienden a tener infecciones más graves. La localización de salmonelas en hueso, meninges, corazón, pulmones, riñones, bazo y otros órganos o tejidos puede llevar a abscesos locales y se caracterizan por respuesta polimorfonuclear (228).

ii) Diagnóstico

El diagnóstico se hace por cultivo de heces con una sensibilidad de 86% y especificidad de 98%, en medios selectivos como MacConkey, agar *Salmonella-Shigella*, o deoxycilatoxylosa-lisina, aún después de la segunda semana, después del comienzo de la enfermedad se continúa excretando microorganismos y en un 15% después de 2 meses, en los lactantes es más común la excreción prolongada.

Los hemocultivos son negativos en la mayoría de los casos. Las pruebas de aglutinación no tienen valor para el diagnóstico. La contraimmunoelectroforesis, el radioinmunoensayo, técnicas de hibridación de DNA de *Salmonella*, análisis de cromosomas y plásmidos son medios rápidos sensibles y específicos, pero costosos para la detección de *Salmonella*. (228,229).

La prevención de esta enfermedad se logra con medidas higiénicas de portadores de *Salmonella*, con el manejo adecuado (procesamiento y preparación) de alimentos contaminados, el control de la infección en el reservorio animal, controlando los factores de riesgo que se han asociado a infección por *Salmonella*, el bajo nivel socioeconómico, la educación del padre, tiene mayor riesgo el segundo hijo, el uso de antimicrobianos previo a la infección, la falta de alimentación con pecho materno y la convivencia con personas infectadas. El tratamiento antimicrobiano está indicado para control y erradicación de infección por *Salmonella* (238).

e) *Shigella*

Pequeño bacilo gramnegativo, miembro de la familia enterobacteriaceae, tribu *Echerichieae*, y género *Shigella*, son inmóviles y no capsuladas.

Cada uno de los aproximadamente 60 serotipos está dividido en cuatro grupos, con dependencia de la similitud serológica y reacción de fermentación: grupo A (*S. dysenteriae*), grupo B (*S. flexneri*), grupo C (*S. boydii*), grupo D (*S. sonnei*). *Shigella sonnei* es responsable del 60-80%, de los casos de infección en brotes endémicos informados en todo el mundo, incluyendo México (239). Estudios realizados en algunos países demuestran que la variedad de *Shigella flexneri* ocupa el primer lugar de 41 a 58% (240-241).

La infección por *Shigella* es la más transmisible de las diarreas bacterianas por lo menos 200 células viables rápidamente producen la enfermedad en adultos sanos, es probable que ésta baja dosis infecciosa de microorganismos explique como puede transmitirse de persona a persona y la tasa de ataques secundarios es tan alta cuando se introduce un caso índice en una familia y es por eso que la disentería bacilar recurrente es un problema importante en poblaciones hacinadas o reclusas en una institución (239-242).

La infección por *Shigella* es más común en verano y otoño, prevalece en países cálidos con clima tropical, la mayor frecuencia se presenta en lactantes y precolares pequeños (1 a 4 años). Se han descrito epidemias cíclicas de disentería bacilar, cada una de las cuales dura de 20 a 30 años, en cada generación predomina un grupo diferente de *Shigella*, en la actualidad *S. sonnei* ha remplazado a otros grupos (240).

i) Patogenia

La infección por *Shigella* ocasiona disentería (término usado por Hipócrates para indicar una condición caracterizada por la frecuente eliminación de heces con sangre y moco, acompañada de defecaciones forzadas y dolorosas). Es una enfermedad inflamatoria erosiva aguda del colon, invasión de células epiteliales con escape del fagosoma e inducción de apoptosis en macrófagos.

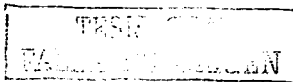
La virulencia del factor invasivo de *Shigella* está dada por diversos mecanismos la presencia de el antígeno B, Ipa B, que interactúa con la célula huésped produciendo inflamación y apoptosis. La producción de toxina shiga usualmente producida como citotoxinas (verotoxinas), no excretada por la bacteria pero se libera durante la lisis celular, se han descrito otras enterotoxinas (*ShET-1* y 2), predominan en *S. flexneri*, las cuales mediante un efecto sistémico induce neurotoxicidad.

El desarrollo de shigelosis requiere penetración y cruce de la bacteria por la barrera epitelial, via células M, alcanzando los foliculos linfoides, la bacteria es engullida por macrófagos residentes, la shigella escapa del fagosoma en el citoplasma y mata esta célula por inducción de apoptosis, la muerte del macrófago induce la maduración de interleucinas IL B, IL8, que inicia la inflamación. La *Shigella* también invade las células epiteliales a través de endocitosis de patógenos dirigidos, induciendo daño (243-244).

En las 12 horas siguientes a la ingesta de *Shigella* virulenta la bacteria se multiplican de manera transitoria en el intestino delgado hasta concentraciones de 10^3-10^9 células viables/ml de contenido luminal. Los recuentos son más altos en las porciones más bajas del intestino delgado, si bien la cepa infecciosa puede recuperarse del estómago hasta 20 horas después de haber sido ingerida, a pesar del bajo pH del contenido gástrico, *Shigella flexneri* al igual que la *E. Coli enteroinvasiva*, poseen sistemas de protección para resistir Ph extremadamente bajos, denominado ácido resistente (AR) que es producto del adi-locus, arginina descarboxilasa. Además puede mantener su crecimiento en pH menores de 3 gracias a un fragmento de estas bacterias (homólogo de rpo S: Tn 10), factor sigma 38 (245-246).

Mientras la *Shigella* sp se localiza en el intestino delgado, se produce dolor abdominal y fiebre. En pocos días la cepa infecciosa ya no se detecta en el fluido del intestino delgado, la temperatura del paciente disminuye y el dolor y la sensibilidad se hacen más severos, en general se localizan en los cuadrantes abdominales inferiores. A menudo se producen, pujos, tenesmo y evacuaciones sanguinolentas mucoides, en los estadios más avanzados de la infección, se correlacionan con una localización colónica difusa de las bacterias. La densidad de bacterias intramucosas es mayor en la superficie luminal y se extiende hasta llegar a la lámina propia y la submucosa con menores concentraciones.

Se forman microabscesos que se unen para formar grandes abscesos que se desprenden, produciendo úlceras mucosas. Ocurre inmunidad humoral y celular, pero la infección primaria sólo confiere protección parcial a exposiciones subsecuentes.



El cuadro clínico dura 4-5 días con un periodo de incubación de 24 a 48 horas y consiste en la ya mencionada disentería y en ocasiones franca rectorragia, síntomas abdominales como dolor, pujo y tenesmo rectal, se presenta fiebre semejante la encontrada con otros enteropatógenos, en la gravedad y evolución de la deshidratación no hay diferencia con otras etiologías.

Con relativa frecuencia (25-40%) hay compromiso del estado de conciencia, somnolencia y convulsiones con líquido cefalorraquídeo normal, se puede presentar una evolución prolongada con intolerancia a carbohidratos, en menor proporción que con otros patógenos entéricos, puede ocurrir síndrome hemolítico urémico, perforación intestinal, complicaciones tardías como artritis reactiva, conjuntivitis y queratitis (228, 240, 247). Se ha descrito en México infección asintomática por *Shigella* en un 55% (248).

ii) Diagnóstico

El diagnóstico se hace con cultivo de heces, selectivos como MacConkey, agar *Salmonella-Shigella*, o deoxycilato-xylosa-lisina, durante la enfermedad aguda, la cepa infectante esta presente y los cultivos fecales en general son positivos. En estadios más avanzados de la enfermedad puede ser necesario cultivar material directamente de las ulceraciones a través de un proctoscopio o incubar materia fecal en un caldo enriquecido antes de la siembra. La inmunofluorescencia directa puede ser útil para detectar el microorganismo cuando está presente en bajo número, pero debido a los numerosos serotipos potencialmente responsables de la infección, este procedimiento no tiene una aplicación amplia. Las técnicas serológicas no son muy usadas por el cruce de antigenicidad entre shigella y algunas cepas de *E. Coli*, es útil epidemiológicamente para determinar la extensión de una epidemia donde se conoce el serotipo etiológico de shigella. La respuesta a anticuerpos humorales, se correlaciona con la severidad de la enfermedad clínica. Además del cultivo fecal, el examen microscópico fecal es una prueba diagnóstica importante. Una combinación de la separación inmunomagnética y PCR, se usa para aislamiento e identificación de *Shigella dysenteriae* y *flexneri*, las cuales no son detectables por cultivo convencional, este método es más sensible y específico (247-249).

El tratamiento es de soporte, la enfermedad generalmente se autolimita antes que el reporte de laboratorio confirme la presencia de *Shigella*. Los antibióticos disminuyen la duración de la enfermedad y la excreción de la *Shigella*, pero no hay evidencia que prevengan las complicaciones. Algunos tipos de *Shigella* han desarrollado resistencia por plasmidos a múltiples antibióticos, se ha encontrado resistencia a ampicilina 82%, cloranfenicol 73%, cotrimoxazol 88% y tetraciclina 97%, con susceptibilidad a ácido nalidixico, ciprofloxacina, ceftazidima, ceftaxime y cefoxitin. (250-251).

La prevención requiere estricta atención en la higiene, por que estudios han demostrado que tan sólo 10 organismos pueden ser clínicamente infecciosos.

PROTOZOARIOS ENTEROPATÓGENOS

Muchas especies de protozoarios intestinales han sido identificados y diferenciados como causantes de enfermedad diarreica sintomática, con alto grado de patogenicidad estan: *cryptosporidium sp.*, *entamoeba histolytica* y *giardia lamblia*.

TESIS CON
FALLA DE URGEN

En 1976 en América Latina había 20 millones de casos de *Giardia* (5%), 5 millones de *Cryptosporidium* (5%) y 4-12 millones de casos de *E. Histolytica* (1-3%). *Giardia* se ha asociado en 20 a 30% de casos de diarrea crónica.

En México los parásitos más frecuentemente encontrados son: *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides* e *Hymenolepis nana* (252).

d) *Giardia lamblia*

Es un protozooario flagelado, hasta 1950 fue descrito como patógeno normal del intestino, pero se ha demostrado la patogenicidad del organismo, es una causa importante de morbilidad en países en desarrollo, se considera que 1 a 7% se excreta en pacientes asintomáticos en países industrializados y de 5 a 50% en países en desarrollo. Los reservorios de transmisión son el agua contaminada, personas infectadas y algunos mamíferos. Se considera que los lactantes son más susceptibles a presentar enfermedad sintomática (18). Son frecuentes los brotes de diarrea 17% -30% en guarderías (253).

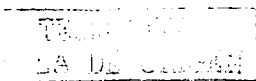
i) Patogénesis

Al igual que la *Shigella*, se requiere una dosis infectante muy baja (10-25 quistes) de *Giardia* para desarrollar la infección. En el organismo los quistes se dividen en dos trofozoitos en la mucosa intestinal provocando infiltrado linfocitario intraepitelial y la presencia de malabsorción, que no correlaciona con el grado de daño a la mucosa o infección. Los trofozoitos también invaden el epitelio y sus ventosas dañan directamente las microvelosidades. Ocurre inflamación aguda del epitelio y lámina propia, con atrofia importante de mucosa yeyunal, puede haber denso infiltrado de células plasmáticas que revierten a la terapia. Hay depresión de enzimas disacaridasas, defectos en la absorción de vitamina B12 y vitamina A. El pH gástrico es directamente proporcional a la infección por *Giardia*.

Características clínicas: El periodo de incubación varía de 3 a 42 días. Las manifestaciones clínicas varían desde enfermedad asintomática, autolimitación de la enfermedad diarrea, diarrea crónica y malabsorción recurrente. Todo esto correlaciona con la virulencia del parásito. Los síntomas característicos son diarrea, calambres dolor abdominal, distensión y flatulencia, fiebre, anorexia, náusea, pérdida de peso, evacuaciones grasas e intolerancia a carbohidratos, puede presentarse eosinofilia.

ii) Diagnóstico

El diagnóstico de giardiasis se hace en pacientes con diarrea, con la identificación de quistes o trofozoitos en heces, la excreción puede presentarse por tres semanas, puede ser intermitente, con ciclos negativos hasta por 20 a 30 días, algunas veces relacionada con el uso de antimicrobianos y antiidiaréticos. La mejor técnica usada en heces como tamizaje para *Giardia* es la tinción tricrómica de Masson. Se puede realizar aspiración y biopsia del intestino delgado y examinado por microscopía electrónica. Se puede obtener fluido intestinal, con la deglución de una cápsula pendiente de un hilo nylon, después de un tiempo el hilo es retirado y el contenido duodenal moco y bilis es examinado microscópicamente. Las técnicas serológicas son una herramienta útil, el ensayo inmunoenzimático se usan para la determinación de anticuerpos humorales, con una sensibilidad de 32%.



Los pacientes positivos para giardia deben ser tratados, el medicamento de elección con 95 a 100% de efectividad es la quinacrina que se ha asociado a efectos colaterales como psicosis tóxica, dermatitis exfoliativa, manchas amarillas en piel y escleras. Metronidazol es un medicamento con tasas más bajas de curación. La prevención debe realizarse con estricta higiene y manejo de pacientes asintomáticos que excretan el parásito (253).

e) *Cryptosporidium*

Cryptosporidium parvum, es común en algunas especies animales, reconocido como una importante causa de brotes de diarrea. Afecta con más frecuencia a pacientes inmunocomprometidos, como se describe en un estudio de pacientes hospitalizados desnutridos en la ciudad de México (254). Se asocia en 3 a 20% de pacientes con SIDA. Los índices de infección varía de 0.6% a 20% en países desarrollados y de 4% a 32% en países en desarrollo. En América latina en 1976 se reportó 5% con 20 millones de casos. En México en una población rural se detectó oocistos en heces por inmunofluorescencia en 9.4%, y en población urbana 29.6%, se asoció a desnutrición en 22 a 40%. Es más frecuente en estaciones cálidas, húmedas y lluviosas del año. (255).

Descrito en 1907 como microorganismo no patógeno de intestino, hasta 1955 es reconocido como enteropatógeno en varias especies de animales, en 1976 se demostró como agente causal de enteritis en humanos principalmente inmunocomprometidos, posteriormente se observó también en inmunocompetentes.

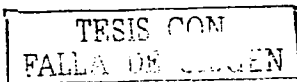
El nombre de *Cryptosporidium* indica un microorganismo con esporas, oculto dentro de un oocisto, posee cuatro esporozoositos no flagelados móviles, se ha asignado a la clase *Sporozoa*, se han identificado 20 especies de *Cryptosporidium* según el huésped en que se encuentran.

El ciclo vital de *Cryptosporidium* en los estadios asexuales seguidos por los estados endógenos sexuales conducen a la producción y eliminación de oocistos en las heces, se desarrolla por completo en el interior de un único huésped. La infección es iniciada por la ingestión o inhalación de oocistos, se disuelve y los esporozoositos por deslizamiento y flexión se implantan en la célula epitelial del huésped, donde forman un círculo y se desarrollan en trofozoitos, la multiplicación asexual conduce a la formación de merontes tipo 1 y 2, que liberan merozoositos estos inician el ciclo sexual por el desarrollo de gametocitos se fertilizan y se desarrollan en oocistos, completando así el ciclo.

El agua contaminada y animales infectados son la principal fuente de contaminación en humanos. El *cryptosporidium* es bastante resistente a los desinfectantes como hipoclorito al 3%, yodóforo, benzaleonio y formaldehído. El calor (65° C) durante 30 minutos, el tratamiento con lejía durante 18 horas o formalina al 10% en combinación con amoniaco al 5%, parecen reducir la infectividad (256,257).

i) Patogenia

La enfermedad se transmite de persona a persona o a través de alimentos contaminados. El intestino delgado es el sitio más infectado, ocasiona aplastamiento o pérdida de las vellosidades, elongación de las criptas e infiltración de la lámina propia con leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas. Los parásitos se ubican dentro de vacuolas parasitófora justo por debajo de la membrana de la célula huésped en una posición intracelular extracitoplasmática entre las microvellosidades.



Se ha descrito desde inflamación aguda hasta necrosis gangrenosa, colecistitis y colangitis en inmunocomprometidos. La enteritis ocasiona diarrea secretora ocasionada por una enterotoxina o mecanismos mediados hormonalmente. El periodo de incubación de la cryptosporidiosis humana es entre 2 y 14 días, la gravedad de la enfermedad depende de la competencia inmunológica. En inmunocompetentes el comienzo es explosivo y dura de 10 a 14 días. El seno materno ofrece protección contra cryptosporidiosis. Las manifestaciones clínicas son diarrea acuosa, dolor abdominal cólico, pérdida de peso, anorexia, flatulencia y malestar general, pueden presentarse náusea, vómito, fiebre y artralgias; se ha documentado malabsorción de xilosa y vitamina B₁₂, esteatorrea y depuración aumentada de α_1 antitripsina. El examen fecal revela los oocistos, prolongándose hasta por 2 semanas, hay moco sin sangre, radiológicamente se observa flocculación del bario, engrosamiento de la mucosa y dilatación del intestino delgado con motilidad alterada (257).

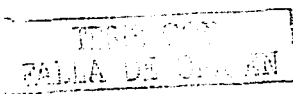
ii) Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el examen fecal. La visión directa al microscopio con preparación de Kinyou modificada, son fácilmente identificadas en heces frescas o fijadas en alcohol metilo. El empleo de una técnica de tinción específica y sensible de inmunofluorescencia directa muestra los ocistos en varios estadios de degeneración, pudiendo realizar una evaluación cuantitativa. También se utiliza anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina M murina. Se puede hacer la detección de anticuerpos séricos IgG, IgM, mediante inmunofluorescencia indirecta y ELISA presentes en el 95% no en la fase aguda (258). El tratamiento consiste en la reposición hidroelectrolítica, en pacientes inmunocompetentes se puede autolimitar la enfermedad. La prevención consiste en un manejo estricto y efectivo de aguas contaminadas y animales infectados.

2.6 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DIARREA

Aproximadamente dos terceras partes de la población mundial vive en áreas subdesarrolladas, bajo condiciones de pobreza, caracterizada por pérdida de agua potable, inadecuados medios para disposición de excretas, el hacinamiento en rudimentarias viviendas, donde no es posible conservar los alimentos en refrigeración, con malos hábitos higiénicos y pobre educación, son condicionantes de infecciones entéricas, con altas tasas de morbi-mortalidad en la infancia (224, 259).

Por consiguiente, la necesidad de desarrollar medidas de prevención adecuadas para disminuir la morbi-mortalidad debida a diarrea, ha promovido la realización de diversos estudios encaminados a la identificación de posibles factores de riesgo que favorezcan la enfermedad diarreica, todos estos fueron realizados comparando como controles niños sin diarrea (260-265), se han descrito como principales factores asociados a diarrea en niños menores de 5 años: la ausencia de lactancia materna con una razón de momios (RM) de 4.2 a 14.2 (266-267), la deficiente higiene, específicamente, la ausencia de drenaje con una RM de 6.1 (267); el uso de agua no entubada para consumo diario con una RM de 4.8 (264-267). La desnutrición se ha asociado con una RM de 2.6 a 7.9 (261,268,269), el bajo peso al nacimiento se ha relacionado con una RM de 7, la edad entre 6 meses y un año presentan una RM de 4.4 a 8.39, con una disminución paulatina a mayor edad (261,262).



El orden de nacimiento en la familia (segundo hijo) RM 2.7, el desempleo del padre RM 2.56-2.96, uso de antimicrobianos previo a la enfermedad diarreica RM de 2.37 a 3.17-, convivencia con una familia con más de tres miembros RM de 1.91 a 2.67, la presencia de alguna enfermedad intestinal RM 3.33, u otra concomitante tiene una RM de 2.77, y el nivel socioeconómico bajo se asocia con una RM de 1 a 2.41 en varios estudios (238, 263).

Son pocos los estudios que hacen diferencia de los factores de riesgo en niños con diarrea entre los diversos enteropatógenos detectados (270).

Para la enfermedad diarreica debida a RV se han asociado temperatura, humedad y pluviosidad bajas, no se reporta la fuerza de asociación.

III. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

JUSTIFICACION

- A pesar de la transición epidemiológica en la cual las enfermedades perinatales y congénitas desplazaron a las infectocontagiosas con un importante descenso de la enfermedad diarreica, en México esta continúa siendo una de las principales causas de muerte en niños, menores de 5 años de edad. El mejoramiento de las medidas de higiene y otros factores reconocidos como desencadenantes de la enfermedad diarreica han sido insuficientes para controlar la enfermedad diarreica, existiendo una cifra inaceptable de muertes.

Se observan cambios recientes en la prevalencia estacional de la enfermedad diarreica que muestran disminución de la morbilidad durante la temporada de primavera - verano e incremento paulatino durante la temporada de otoño - invierno, lo cual sugiere una mayor participación de los agentes virales. Es necesario un estudio que cuente con los datos suficientes, que corroboren y aporten información real y actual que indique la participación de RV como causa de hospitalización por diarrea, para una estimar adecuadamente, el posible impacto de medidas preventivas específicamente una vacuna eficaz.

Además por la escasa información respecto a la participación de otros agentes virales como causa de hospitalización por diarrea, y contando con mejores métodos diagnósticos actualmente disponibles, se justifica el realizar este estudio clínico, epidemiológico y microbiológico que en nuestro medio permita determinar cual es la participación de RV, AV y ADV como agentes virales causales de diarrea grave que requiere hospitalización. Así como otros agentes enteropatógenos bacterianos y parasitarios.

La necesidad de detectar e individualizar los factores de riesgo asociados a diarrea grave según el agente etiológico, para definir medidas preventivas que disminuyan la morbi-mortalidad por diarrea, nos ha llevado a la necesidad de realizar un estudio en el que no sólo sean comparados los factores asociados en pacientes con diarrea y controles sin la enfermedad, lo cual ya ha sido determinado en estudios previos, pero sin especificar la relación con los diversos microorganismos enteropatógenos. Es necesario diferenciar las diarreas virales que con los programas para la prevención y control de enfermedades diarreicas no disminuyeron, en comparación con las de etiología bacteriana y parasitaria.

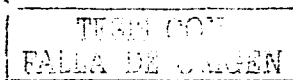
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la prevalencia de los agentes virales, comparada con la prevalencia de bacterias enteropatógenas y parásitos intestinales que causan diarrea aguda en niños menores de 5 años, que requieren de hospitalización, durante la temporada de primavera - verano y la de otoño - invierno?
2. ¿Cuál es la prevalencia de RV, AV y ADV, como agentes causales de diarrea aguda que requiere de hospitalización en niños menores de 5 años de edad de la ciudad de México?
3. ¿Cuáles son las características clínicas y la gravedad de la diarrea asociada a AV y ADV comparada con la gravedad de la diarrea asociada a RV?
4. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a diarrea de etiología viral, comparados con los factores de riesgo asociados a diarrea de etiología bacteriana y parasitaria?

IV. OBJETIVOS

PRINCIPALES:

1. Determinar la prevalencia de RV, AV y ADV, comparada con la de las bacterias enteropatógenas y parásitos intestinales, como causa de enfermedad diarreica grave, en niños menores de 5 años de edad de la ciudad de México que requieren de hospitalización durante la temporada de primavera - verano y la de otoño - invierno.
2. Determinar la prevalencia de diarrea asociada a RV, AV y ADV, en niños menores de 5 años de edad que requirieron hospitalización por enfermedad diarreica grave, de acuerdo a grupos de edad y estación de la infección.
3. Comparar las características clínicas y la gravedad de la diarrea asociada a RV y la diarrea asociada a AV y ADV.
4. Comparar los factores de riesgo asociados a diarrea de etiología viral, con los asociados a diarrea de etiología bacteriana y parasitaria.



SECUNDARIOS:

1. Determinar la prevalencia de diarrea asociada a bacterias enteropatógenas en niños menores de 5 años de edad que requirieron de hospitalización por diarrea grave, de acuerdo a grupos de edad y estación de la infección.
2. Determinar la prevalencia de diarrea asociada a parásitos intestinales en niños menores de 5 años de edad que requirieron de hospitalización por diarrea grave, de acuerdo a grupos de edad y estación de la infección.

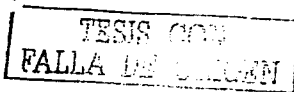
V. HIPOTESIS DE TRABAJO

1. Existe una menor prevalencia de enfermedades diarreicas graves en niños menores de 5 años de edad que requieren de hospitalización durante la temporada de primavera - verano, las cuales son debidas con mayor frecuencia a bacterias enteropatógenas y parásitos intestinales y existe una mayor prevalencia de estas enfermedades durante la temporada de otoño - invierno, que son debidas a agentes virales, sobre todo en niños menores de 2 años de edad.
2. La diarrea asociada a RV son la causa viral más frecuente de diarrea grave que requiere de hospitalización en niños menores de 5 años de edad.
3. La diarrea asociada a RV es más grave que la diarrea asociada a AV y ADV.
4. El bajo nivel socioeconómico, las deficientes condiciones de higiene y la mayor frecuencia de diarrea durante la estación de primavera -verano son factores de riesgo asociados a diarrea de etiología bacteriana y parasitaria, en contraste con la diarrea de etiología viral.

VI. MATERIAL Y METODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio transversal, prolectivo, multicéntrico, descriptivo y analítico.



6.2 Descripción general del estudio

Se estudiaron niños menores de 5 años de edad que ingresaron a los servicios de pediatría de los tres hospitales de segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de diarrea o gastroenteritis aguda, durante un periodo de 24 meses consecutivos, que cumplieron los criterios de selección, previa aceptación del padre o tutor por escrito..

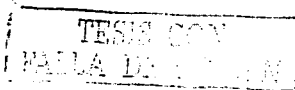
Al ingreso de cada niño y a lo largo de su período de hospitalización se registraron las características clínicas del episodio diarreico mediante una exploración física metuculosa por aparatos y sistemas y se evaluó la gravedad del cuadro de acuerdo a un sistema de calificación de 20 puntos (tabla 9). Además, se colectó información referente al estado nutricional de cada paciente, con el record alimenticio semanal y realizando mediciones de peso y talla durante la fase aguda y convaleciente del episodio diarreico. El nivel socioeconómico, de higiene y otras posibles variables que pudieran estar asociadas como factores de riesgo de diarrea de etiología viral o bacteriana y parasitaria, se obtuvieron usando como instrumento de medición un cuestionario editado con preguntas claras, cerradas que contenían en sus categorías la representación del rango total de posibles respuestas, mutuamente excluyentes y consistentes. Realizando una validación de la veracidad de las respuestas obtenidas con la visita domiciliaria de la familia de algunos pacientes.

Durante las primeras 24 horas de su ingreso se colectó una muestra de heces frescas, NO se tomaron muestras provenientes del pañal. Las muestras de heces de inmediato se inocularon en medio de transporte Cary - Blair (CB), en un medio de enriquecimiento de caldo selenito (CS), y en otro tubo de agua peptonada, además de un vial con polivinil alcohol (PVA). El resto de la muestra se depositó en un recipiente copropack. Las muestras se transportaron en hielo al laboratorio en un máximo de 2 horas. Una alieuta de cada muestra se almacenó a -70°C. Se obtuvo un total de 790 muestras de heces, una por cada paciente, aquellos niños en que no se pudo colectar dicha muestra se excluyeron del estudio..

Las muestras de heces fueron procesadas para la búsqueda de enteropatógenos virales, bacterianos y parasitarios con el uso de metodología, con sensibilidad y especificidad semejantes, para tratar de evitar un sesgo de búsqueda al determinar las prevalencias relativas de los mismos.

La prevalencia relativa de la infección por agentes virales, bacterianos y parasitarios se calculará con base en los resultados obtenidos a partir de los especímenes fecales.

Además, se identificaron las variables asociadas a diarrea de etiología viral o bacteriana y parasitaria, como posibles factores de riesgo.



6.3 Población de estudio

Niños menores de 5 años de edad que ingresaron a tres hospitales de segundo nivel de atención médica de la ciudad de México, (en el norte el Hospital General de zona No.27, "Tlatelolco"; en el centro el Hospital General Regional No. 1, "Gabriel Mancera" y en el sur el Hospital General de zona No. 32, "Villa Coapa"), con diagnóstico principal de diarrea aguda, durante un período consecutivo de 24 meses.

6.4 Criterios de inclusión

Edad de recién nacido a 5 años.

Aceptación por escrito de los padres o tutores del niño para participar en el estudio.

Residencia en la ciudad de México en los últimos 6 meses.

Criterios de no inclusión

Malformación del tubo digestivo.

Enfermedad crónica diferente de desnutrición, (evaluado por la historia clínica).

Diarrea aguda de adquisición intrahospitalaria.

Diarrea de evolución mayor de 3 días.

Diarrea tratada con antibióticos por más de 2 días

Criterios de eliminación

Información clínica y / o de laboratorio insuficientes.

6.5 Tamaño de la muestra

Con base en reportes previos en nuestro país, particularmente de la ciudad de México, se consideró una proporción esperada de diarrea hospitalaria asociada a RV de 16% a 26%, ya que no se cuenta con información disponible para otros agentes virales. Se establece un intervalo de confianza de la estimación del 99%, con una variación de $\pm 5\%$, resultando un tamaño de muestra de 339 a 498 pacientes (271). Considerando un 20% de posibles pérdidas, se requiere una muestra máxima de 600 pacientes a reclutar en un periodo de 24 meses de estudio en tres hospitales; se requirió un promedio de 8-9 ingresos mensuales por hospital que fué factible de obtener.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por otro lado, en un estudio realizado en una comunidad de la ciudad de México, se encontró que la gravedad de la diarrea asociada a RV fue de 7.1 ± 2.8 (promedio \pm desviación estándar) y la gravedad de la diarrea por AV fue 40% menor (212,213). Con la intención de detectar una reducción en la gravedad de la diarrea por AV en niños hospitalizados $\geq 20\%$, considerando un nivel alfa de 0.05 a una cola y beta de 0.20, se requeriría de 110 a 150 casos de RV más AV lo cual correspondía del 35% al 31% del total de la muestra colectada, por lo tanto debía ser de 337 a 581 casos de diarrea, una vez calculado el 20% de pérdidas. Por lo anterior, el cálculo de 600 casos de diarrea, fue suficiente para detectar dicha diferencia a los valores alfa y beta establecidos (271).

6.6 Definición operacional de las variables

DIARREA: Se definió como episodio diarreico a la presencia en 24 horas, de 3 o más evacuaciones líquidas, o la presencia de evacuaciones disminuidas en consistencia en número de 2 o más del patrón diario habitual de evacuaciones del niño, referido por la madre; o cuando exista por lo menos una evacuación con sangre disminuida de consistencia. El episodio se dió por terminado el primer día que el niño no tuviera alguna evacuación disminuida de consistencia y ninguna con sangre y que continuara sin diarrea durante los siguientes 7 días (74,110).

DIARREA CON SANGRE

Un episodio diarreico acompañado de sangre visible en las heces.

DIARREA PERSISTENTE

Un episodio diarreico con duración mayor de 14 días.

EVALUACION DE LA GRAVEDAD DE LA DIARREA

Se determinó con base en los signos y síntomas, evaluando su duración e intensidad ocasionado por el episodio diarreico. La gravedad es una variable que se midió empleando una escala ordinal, se evaluó por un médico pediatra ó enfermera al ingreso y durante los siguientes días que permaneció el niño hospitalizado. Se citó a consulta externa 3 semanas después de su egreso, para corroborar el día que se dió por terminado. Se usó un esquema de evaluación de 20 puntos previamente descrito. Se asignó una puntuación de 0 a 3 a los siguientes datos clínicos, duración de la diarrea, número máximo de evacuaciones en 24 hrs, duración del vómito, número máximo de vómitos en 24 horas, nivel de la fiebre grado de la deshidratación y tratamiento recibido.

Se evaluó al paciente durante todo el episodio diarreico y se tomó la calificación más alta para determinar la gravedad del mismo, de ésta manera una puntuación <10 se consideró al episodio diarreico como leve, cuando la puntuación fué ≥ 10 indicó enfermedad moderada a grave (74, 272).

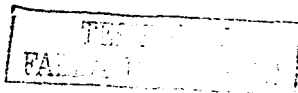


Tabla 10
Ruuska y Vesikari

ESCALA DE GRAVEDAD	
SIGNOS Y SINTOMAS	PUNTOS
DURACION DE LA DIARREA 1-4 DIAS 5 DIAS ≥ 6 DIAS	1 2 3
NUMERO DE EVACUACIONES EN 24 HORAS 1-3 4-5 ≥ 6	1 2 3
DURACION DEL VOMITO 1 DIA 2 DIAS ≥ 3 DIAS	1 2 3
NUMERO DE VOMITOS EN 24 HRS 1 2-4 ≥ 5	1 2 3
FIEBRE 37.1 - 38.4° C 38.5-39.9° C ≥ 39° C	1 2 3
DESHIDRATACION NO SI CHOQUE	0 2 3

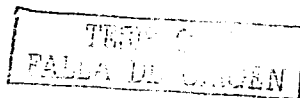
INFECCIÓN POR ENTEROPATÓGENO

Cuando se detecte en la muestra de heces la presencia de algún agente viral, bacteriano o parasitario (110).

VARIABLE DEPENDIENTE

DIARREA VIRAL

Episodio diarreico en el cual se detectó en la muestra de heces algún agente viral. Variable dicotómica; diarrea viral y diarrea no viral (la debida a bacterias o parásitos).



VARIABLES INDEPENDIENTES

ESTACIONALIDAD

Se consideró la temporada de primavera - verano durante los meses de marzo a agosto y la temporada de otoño - invierno durante los meses de septiembre a febrero. Variable dicotómica: PV y OI

VARIABLES AMBIENTALES

TEMPERATURA

Máxima: La temperatura reportada en el centro Meteorológico Nacional como máxima, el día de la recolección de la muestra. Se reportó en grados centígrados. Escala numérica continua

Mínima: La temperatura reportada en el centro Meteorológico Nacional como mínima, el día de la recolección de la muestra. Se reportó en grados centígrados. Escala numérica, continua

HUMEDAD

Máxima: La humedad reportada en el centro Meteorológico Nacional como máxima, el día de la recolección de la muestra. Se reportó en porcentaje. Escala numérica, de intervalo

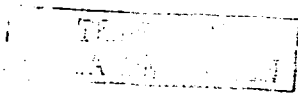
Mínima: La humedad reportada en el centro Meteorológico Nacional como mínima, el día de la recolección de la muestra. Se reportó en porcentaje. Escala numérica, de intervalo

PLUVIOSIDAD

La cantidad de lluvia reportada en el centro Meteorológico Nacional, el día de la recolección de la muestra. Se reportó en centímetros cúbicos. Escala numérica, de intervalo

NIVEL SOCIOECONÓMICO

Nivel en que se encontró la familia según las condiciones de hacinamiento, características de la vivienda y escolaridad del jefe de la familia. Variable medida en escala ordinal. Se empleó un instrumento previamente desarrollado y validado por Bronfman y colaboradores (273), el cual consiste en la construcción de un índice complejo a partir de la información de 6 variables socioeconómicas. Del cociente número de personas en la vivienda entre el número de cuartos de la misma, se obtuvo la variable nivel de hacinamiento, la cual se combinó con otras tres variables de condiciones de la vivienda: material del piso, disponibilidad de agua potable y forma de eliminación de excretas; para cada una de estas cuatro variables se consideraron 3 categorías: malo, regular y bueno, a partir de las cuales se construyó el "índice de condiciones de la vivienda" ó INCOVI, que se calificó como bueno para aquellas combinaciones en las que aparecieron por lo menos dos variables con bueno y una con regular; y como malo para las combinaciones en las que aparecieron por lo menos dos variables con malo y una con regular; y el resto de las combinaciones se ubicaron en la categoría regular.



La escolaridad del jefe de familia también se ordenó en tres niveles ordinales similares a los previamente señalados, los cuales se combinaron con los tres niveles del INCOVI dando lugar a 9 combinaciones, con base en las cuales se construyó el "índice socioeconómico", el cual se consideró como bueno para aquellas combinaciones que tuvieran por lo menos un bueno y un regular y malo para aquellas en las que hubiera por lo menos un malo y un regular, dejando el resto de combinaciones como regular (273).

VARIABLES RELACIONADAS CON HABITOS HIGIÉNICO-DOMÉSTICOS

Se evaluaron diversas variables para definir el nivel de higiene del niño de la madre, o la familia, y los alimentos que se consumen; dentro de las cuales se incluyeron:

SUMINISTRO DE AGUA POTABLE

Se evaluó como variable nominal, considerando la obtención de agua entubada, intradomiciliaria, extradomiciliaria, pipa y otros.

ALMACENAMIENTO DEL AGUA PARA PREPARACION DE ALIMENTOS

Variable dicotómica. El almacenamiento o no del agua para la preparación de los alimentos. Variable nominal. Considerando el almacenamiento en recipiente cubierto, recipiente nunca cubierto, y ocasionalmente cubierto.

FORMA DE ELIMINACIÓN DE EXCRETAS

Lugar donde acude la familia al "baño". Variable nominal. W.C, letrina, al aire libre. Variable dicotómica, si el lugar es común (vecindad), familiar (particular).

DISPOSICIÓN DE LA BASURA

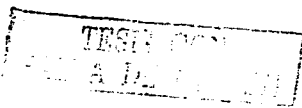
Lugar donde se coloca la basura o desechos. Variable dicotómica, si hay o no un lugar especial para el depósito de basura. Variable dicotómica, si el recipiente es tapado o no. Variable nominal si la basura se desecha al aire libre, o en el camión recolector, se quema, se entierra.

CONSERVACIÓN DE LOS ALIMENTOS

Lugar donde se mantienen los alimentos. Variable ordinal, si se refrigeran todos, algunos, ninguno.

CONVIVENCIA CON ANIMALES

Variable dicotómica, si hay o no animales en casa. Variable nominal, tipo de animales..



HIGIENE PERSONAL DEL NIÑO

Variable continua, cada cuantos días se baña y se cambia de ropa al niño..

HIGIENE PERSONAL DE LA MADRE

Variable continua, cada cuando se baña y se cambia la madre del niño..

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

SEXO

Género al cual pertenece el paciente a evaluar, masculino o femenino. Variable dicotómica.

EDAD

Meses de vida del paciente, variable continua.

NUMERO DE HIJO EN LA FAMILIA

Número que ocupa el paciente de la lista de hijos nacidos vivos de la madre. Variable ordinal.

LUGAR DE NACIMIENTO

Espacio físico en que ocurrió el nacimiento; en el hogar ó en el hospital. Variable dicotómica.

PERMANENCIA EN CUNERO (Niños menores de 6 meses)

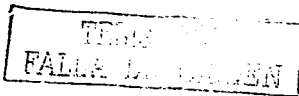
La permanencia del niño con su madre o en cunero. Variable dicotómica. El número de días de estancia en cunero. Variable continua.

PESO AL NACIMIENTO

Peso del niño registrado al nacimiento en gramos, variable dimensional.

DURACION DE LA LACTANCIA AL PECHO MATERNO

De las fechas exactas de inicio y término de la alimentación al pecho materno, registradas en la encuesta basal se calcularán la diferencia en días, que indicará la duración de la lactancia. Variable continua. Presencia o no de lactancia al pecho materno. Variable dicotómica.



EDAD DE INICIO DEL BIBERON

La edad expresada en días en que por vez primera se administró el biberón. Variable continua.

EDAD DE INICIO DE LA ABLACTACION

La edad expresada en días en que por vez primera se administró al paciente otro alimento que no fuera leche. Variable continua.
PREPARACION DE LOS ALIMENTOS

Si hierve biberones y/o agua necesaria para la preparación de alimentos, siempre, ocasionalmente, nunca. Variable ordinal. Tiempo en minutos que hierve el agua. Variable continua.

ESTADO NUTRICIONAL

Se evaluó cuando el paciente recuperó su estado normal de hidratación. Es una variable medida en escala ordinal que se determinó de acuerdo a la clasificación de Gómez, de peso para la edad: eutrófico si es $>90\%$, desnutrición grado I; si es entre 76% y 90% ; desnutrición grado II de 60% a 75% , y desnutrición grado III si es de $< 60\%$. Conforme a los valores somatométricos informados por la NCDII (274, 275).

CUADROS DIARREICOS PREVIOS

Episodios diarreicos que el paciente presentó antes del actual. Variable continua. Tiempo de duración de la diarrea. Variable continua. Temporalidad de los episodios previos, de primavera -verano ú otoño -invierno. Variable dicotómica.

ASISTENCIA A GUARDERIA

La asistencia ó no a guardería. Variable dicotómica. Duración en meses de asistencia a guardería; variable continua.

TAMAÑO DE LA FAMILIA

Número de personas que habitan en la misma vivienda y dependan del mismo ingreso económico, se consideraron cuatro variables continuas: 1) Número total de personas en la familia, 2) Número de personas por cuarto, 3) Número de personas en el cuarto del paciente, 4) Número de personas que duermen en la cama del paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NUMERO DE NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD

Número de niños menores de 5 años de edad que conviven con el paciente dentro del grupo familiar. Variable continua.

NUMERO DE NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD CON DIARREA

Con exposición, sin exposición. Variable dicotómica. Número de hermanos, compañeros de guardería, o número de niños menores de 5 años de edad que presentaba diarrea. Variable continua.

NIVEL EDUCACIONAL DEL JEFE LA FAMILIA

Años completos de escolaridad formal de la persona que sostiene económicamente la familia. Variable continua.

NIVEL EDUCACIONAL DE LA MADRE

Años de escolaridad formal de la madre del paciente. Variable continua.

MADRE CON ACTIVIDAD LABORAL FUERA DEL DOMICILIO

Número de meses sin cuidado directo del niño; Variable continua. La presencia ó no de esta actividad laboral; Variable dicotómica.

METODOS DE LABORATORIO

COLECCION DE MUESTRAS FECALES

Se realizó durante las primeras 24-48 horas después del ingreso. Se colectaron muestras de heces frescas. Las muestras de heces se inocularon en medio de transporte Cary - Blair (CB), en un medio de enriquecimiento de caldo selenito (CS), y en otro tubo de agua peptonada, además de un vial con polivinil alcohol (PVA). El resto de la muestra se depositó en un recipiente copropack. Las muestras se transportaron en hielo al laboratorio en un máximo de 2 horas. Una alícuota de cada muestra se almacenó a -70°C.

6.6 Métodos de laboratorio

BUSQUEDA DE VIRUS ENTERICOS

De las muestras fecales colectadas en copropack, se buscó la presencia de RV mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) de acuerdo al método descrito por Grauballe y colaboradores (110). El serotipo G se determinará en los especímenes positivos para RV mediante ELISA con anticuerpos monoclonales (74). Se buscará la presencia de antígeno de VN en heces y la determinación del serotipo involucrado mediante los métodos de ELISA descritos por Graham y colaboradores (193).

La búsqueda en heces de AV se realizará mediante un ELISA desarrollado por Herrmann y colaboradores, que emplea anticuerpos monoclonales para la captura del antígeno y anticuerpos policlonales como detectores del mismo (276). Los serotipos serán determinados de acuerdo al ELISA descrito por Kurtz y colaboradores (277).

La detección y tipificación de ADV en heces se realizará mediante ELISA con anticuerpos monoclonales descrito por Singh - Naz y colaboradores (278).

BUSQUEDA DE BACTERIAS ENTEROPATOGENAS

A partir del medio de transporte CB se sembró en agar MacConkey (MC), Xilosa - Lisina - Deoxicolato (XLD), *Salmonella* - *Shigella* (SS), sangre con ampicilina (C/AMPI) y CAMPY - BAP. A excepción de este último, todos los medios se incubaron a 37°C durante 24 horas, el CAMPY - BAP se incubó a 42°C durante 48 horas y en ambiente microaerofílico. El caldo selenito se incubó de 18 a 24 horas a 37°C y se subcultivó en MC y XLD para la búsqueda de *Salmonella* sp. De los medios agua peptonada y TCBS (sales biliares, tiosulfato, citrato y sacarosa) se cultivaron *Vibrio cholerae* y otros *Vibrios* no coléricos. Del agar MC se seleccionaron las colonias lactosa positiva con morfología colonial compatible con *E.coli*, a partir de 10 de estas colonias se realizó una búsqueda de la presencia de *E. coli* enterotoxigénica, enteropatógena, todas las cepas de *E.coli* serán confirmadas bioquímicamente.

A partir de los medios XLD y SS se seleccionaron las colonias lactosa negativas sospechosas de ser *Salmonella* sp y *Shigella* sp, que se confirmaron bioquímicamente mediante aglutinación con antisueros específicos (274). Del medio C/AMPI se identificaron las colonias compatibles con *Aeromonas* sp, o *Pleisomonas* sp (279).

En el agar CAMPY -BAP se buscó crecimiento de colonias típicas *Campylobacter* sp, realizándose bioquímica para definir la especie (279).

BUSQUEDA DE PARÁSITOS INTESTINALES

De los viales PVA se realizó un frotis con tinción de Kinyou, hematoxilina- eosina para la búsqueda de leucocitos, quistes de *G.lamblia* y *E. Histolytica*, mediante visión directa en el microscopio. De las muestras de copropack se buscó *Cyclospora* y *Cryptosporidium* y se realizó coparásitoscópico de concentración con técnica de Faust. Además se buscó antígenos de *G. lamblia* y *Cryptosporidium* mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales (280).

6.8 Análisis estadístico

Se realizó una descripción de frecuencias, las medidas de frecuencia usadas para presentar los resultados de este estudio fueron: de tendencia central para variables medidas en escala numérica y distribución normal: media y para describir la dispersión de los datos se usó desviación estándar. Cuando las mediciones fueron ordinales o numéricas con distribución sesgada se usó como medida de tendencia central: mediana y de dispersión: rangos intercuantiles.

Se determinó la prevalencia estacional de todas las enfermedades diarreicas, empleando como numerador el número de episodios de diarreas asociadas a virus, bacterias y parásitos y como denominador la totalidad de los episodios de diarrea aguda, que ingresaron al estudio. Se determinó el porcentaje global, estacional y por grupos de edad, de los diferentes agentes infecciosos identificados. Se comparó la gravedad de la diarrea por RV contra la de AV y ADV. Se emplearon las pruebas de chi cuadrada y de t para analizar estas comparaciones según fué adecuado.

Además se midió la asociación de las variables independientes y las variables potencialmente confusoras con la variable dependiente, mediante análisis bivariado y posteriormente multivariado, de regresión logística. La fuerza y sentido de la asociación entre variables se determinó mediante cálculo de la razón de momios, con su respectivo intervalo de confianza de 95%. Las variables independientes o confusoras asociadas en el análisis bivariado con la variable dependiente, a un nivel de significancia de al menos $p < 0.10$, se consideraron dentro del análisis de regresión logística por pasos, dejando en el modelo final de regresión logística las variables independientes y únicamente aquellas variables confusoras que se asociaron como factores de riesgo para la presencia de diarrea viral a un nivel de significancia de $p < 0.05$; de esta manera los valores de la razón de momios y sus respectivos intervalos de confianza, de nuestras variables de interés se ajustaron con los de aquellas variables potencialmente confusoras.

Los cálculos fueron hechos con el programa estadístico STATA 7, copyright 1984-2001.

6.9 Consideraciones éticas

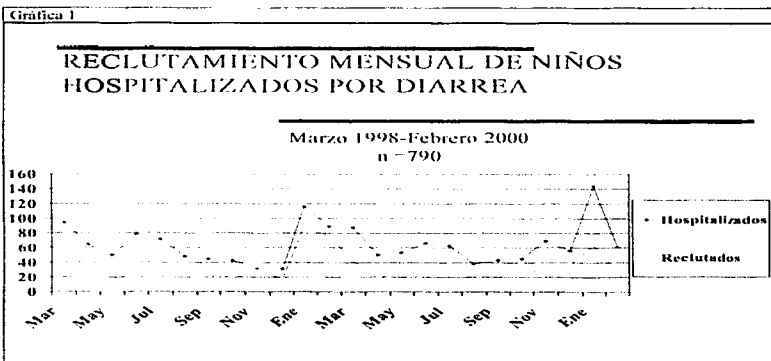
Según lo establecido por los lineamientos de la Declaración de de Helsinki.

Se solicitará el consentimiento informado de los padres o tutores de los niños que participen en el estudio. Mediante una carta que especifique riesgos y beneficios adquiridos al ingresar al estudio, que deberá ser firmada por padres o tutores del paciente (281,282).

VII. Resultados

7.1 Selección y reclutamiento de la muestra estudiada:

Se obtuvo la relación de hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social, (IMSS) estratégicamente ubicados en las zonas norte, centro y sur de la ciudad de México, que por su registro presentaron en 1997 el mayor número de ingresos y hospitalizaciones de población infantil con enfermedad diarreica, los cuales podrían representar de una manera adecuada la población de estudio de la ciudad de México se eligieron tres hospitales de segundo nivel de atención del IMSS ubicados (en el norte el Hospital General de zona No.27 "Tlatelolco", en el centro el Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" y en el sur el Hospital General de zona No. 32 "Villa Coapa"). Se estudiaron todos los niños menores de 5 años de edad que ingresaron a los servicios de pediatría con diagnóstico de diarrea aguda, durante un período de 24 meses consecutivos (Marzo de 1998 a Febrero del 2000). El Sistema de Información Médico Operativo (SIMO) del IMSS durante ese periodo se reportó 1,485 egresos hospitalarios por Enfermedades Infecciosas Intestinales (A00 - A09, CIE-10) de niños menores de 5 años de edad, en los hospitales dónde se realizó el estudio, en los cuales se evaluaron los criterios de selección ingresando 790 niños al estudio (53%) de los egresos, éstos niños cumplían los criterios de elegibilidad (Gráfica 1).



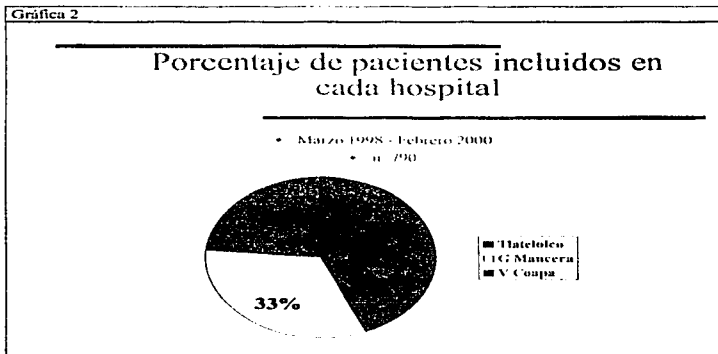
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SECRETARÍA DE SALUD

Reclutamiento

Durante los 24 meses que duró el estudio se realizó un reclutamiento exhaustivo en los tres hospitales. En promedio se lograron incluir 7 niños por semana, lo cual se encontraba dentro de la factibilidad de reclutamiento previamente planeado para lograr obtener el tamaño de muestra requerido para el estudio. Además de representar de la manera más eficaz los ingresos mensuales de niños con diarrea, durante los dos años, y así poder determinar los cambios estacionales de la enfermedad diarreica.

7.2 Representatividad por hospital participante

La participación de cada uno de los hospitales ubicados estratégicamente en la zona norte, centro y sur de la ciudad de México permitió la aportación de aproximadamente una tercera parte de la muestra por cada hospital, sin embargo el hospital ubicado en la zona norte "Tlatelolco" contribuyó con mayor número de pacientes al estudio 344 (43%), proporcional a sus ingresos, en segundo lugar el hospital de la zona centro "Gabriel Mancera" con 259 pacientes (33%), con menor proporción el hospital de la zona sur "Villa Coapa" aportó 187 (24%) de pacientes.(Gáfica 2).



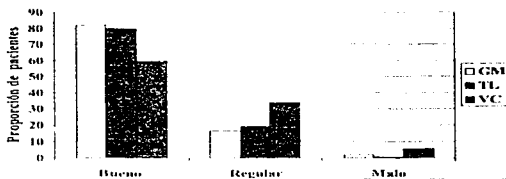
TESIS CON
DE CARGEN

Se consideraron diferentes niveles socioeconómicos en los derechohabientes según la zona de ubicación de cada hospital en la ciudad de México. Hubo mayor proporción de pacientes con un índice de vivienda y nivel socioeconómico bajos en el hospital de Villa Coapa, que podría representar familias muy pobres. Con mayor proporción de pacientes con índice socioeconómico y de vivienda buenos en el hospital Gabriel Mancera. (Gáfica 3.4).

Gráfica 3

INCOVI EN CADA HOSPITAL

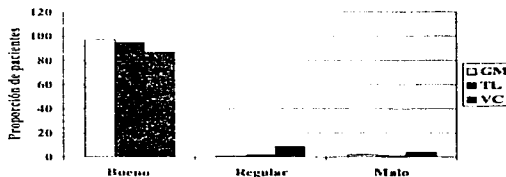
- Distribución de Índice de vivienda de cada hospital
- n = 790 P = .001



Gráfica 4

INSE EN CADA HOSPITAL

- Distribución de Índice de socioeconómico de cada hospital
- n = 790 P = .001



TESTES DE CHI CUADADO
DE ORIGEN

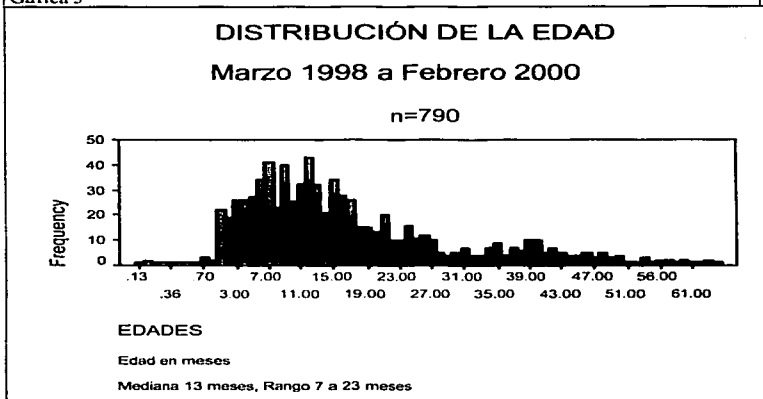
7.3 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

EDAD

Con la siguiente distribución de nuestra muestra se encuentra representada la población de la cual proviene, siendo así la proporción de edades de los pacientes que ingresan a los hospitales con enfermedad diarreica aguda.

La distribución de edad de los pacientes con diarrea aguda incluidos en nuestro estudio se encuentra en el rango de 65.87 (0.13 y 66) meses y la mayor frecuencia de edad se encuentra en el rango intercuartílico 25 y 75% con edades de 7 a 23 meses respectivamente, con una mediana de 13 meses. (Gáfica 5)

Gáfica 5



ESTADÍSTICA CON
MUESTRA ALTERNATIVA

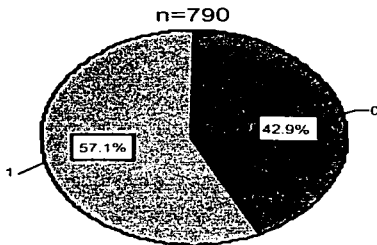
SEXO

De los 790 pacientes incluidos en el estudio, 339 (43%) pacientes fué sexo femenino y 451(57%) pacientes fué del sexo masculino, estadísticamente no fue significativa esta diferencia (Gáfica 6).

Gáfica 6

DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO EN LA MUESTRA

Marzo 1999- Febrero 2000



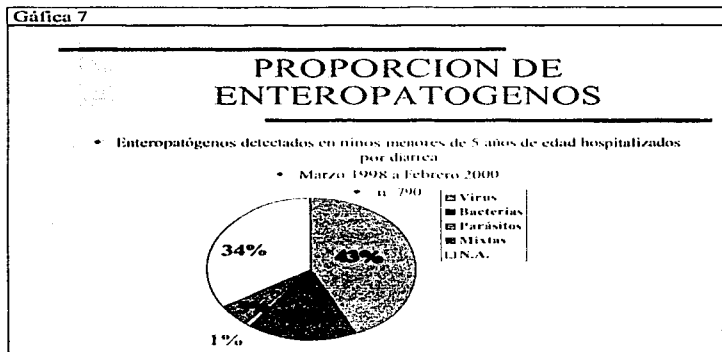
Masculino=1 Femenino=0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENTEROPATOGENOS DETECTADOS

De todos los pacientes incluidos en el estudio se colectó una muestra de heces frescas durante las primeras 24 A 48 horas de su ingreso. Las muestras de heces de inmediato se inocularon en medio de transporte y fueron procesadas para la búsqueda de enteropatógenos virales, bacterianos y parasitarios con el uso de metodología, con sensibilidad y especificidad semejantes, para tratar de evitar un sesgo de búsqueda al determinar las prevalencias relativas de los mismos.

Se procesaron 790 muestras de heces encontrando la siguiente distribución de grupos de enteropatógenos: virus 338 (43%), bacterias 138 (17%), parásitos 6 (1%), mixtas 36 (4%), no aislamiento 271 (34%).(Gáfica 7)



ANÁLISIS CON
MÉTODOS DE
CULTIVO

ENTEROPATOGENOS DETECTADOS

Se detectaron los siguientes microorganismos en la totalidad de los casos estudiados n=790. En primer lugar RV con la mayor frecuencia se presentó en 41%, seguido de *Shigella* 13% y *Salmonella* 5%. (Tabla 10).

Tabla 11

ENTEROPATOGENOS DETECTADOS		
Gérmenes	No. Casos	Porcentaje
Rotavirus	322	41
<i>Shigella</i> sp	101	13
<i>Salmonella</i> sp	42	5
<i>Campylobacter</i> sp	23	3
Adenovirus	31	4
Astrovirus	9	1
<i>Cryptosporidium</i>	8	1
<i>Aeromonas</i> sp	3	0.3
<i>Vibrio cholerae</i>	1	0.1
<i>Giardia</i> sp	2	0.2
Sin Aislamiento	271	34

Del 5% de infecciones mixtas RV se encontró en un 85% además de alguna bacteria o virus. El 50% de los *Cryptosporidium* se encontró como infección mixta con *Shigella*. El 43% de los *Campylobacter* se detectó como infección mixta con RV. El 31% de las *Salmonellas* se presentó como infección mixta con RV.

Tabla 12

Enteropatógenos	Infecciones Mixtas	Número de casos
Rotavirus + <i>Salmonella</i>		13
Rotavirus + <i>Campylobacter</i>		10
Rotavirus + <i>Shigella</i>		4
Rotavirus + ADV,AV		2
<i>Shigella</i> + <i>Cryptosporidium</i>		4
ADV + <i>Shigella</i>		1
ADV + <i>Campylobacter</i>		1
ADV + <i>Salmonella</i>		1
Total		36

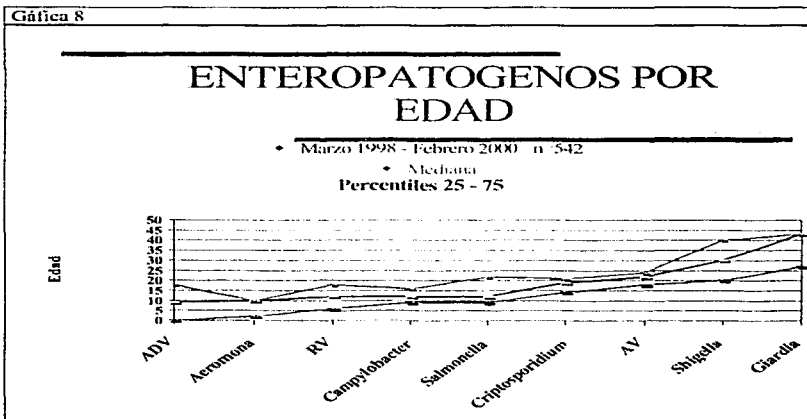
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENTEROPATOGENOS DETECTADOS SEGÚN EDAD

Un 88% de los agentes virales se encontraron en niños entre 0 y 24 meses de edad. Presentando RV un pico en edades de 6 a 18 , con una mediana de 12 meses, ADV presenta su mayor frecuencia de 0-18 , mediana de 9 meses y AV pico de 18 a 24 , con mediana de 22 meses.

Las bacterias se presentan en diversas edades, su más alta frecuencia es en las siguientes edades: para *Shigella* de 20 a 40 meses, mediana de 30 meses, *Salmonella* de 9 a 22 meses, mediana de 12, *Campylobacter* de 9 a 16 mediana de 12 meses, *Aeromona* 2 a 10, mediana 10 meses, vibrio 14 meses.

Los únicos parásitos detectados en nuestra población fue *Criptosporidium* que se presentó con mas frecuencia en edades de 14 a 21 meses con una mediana de 19, *giardia* presenta mediana de 43 meses. (Gáfica 8)

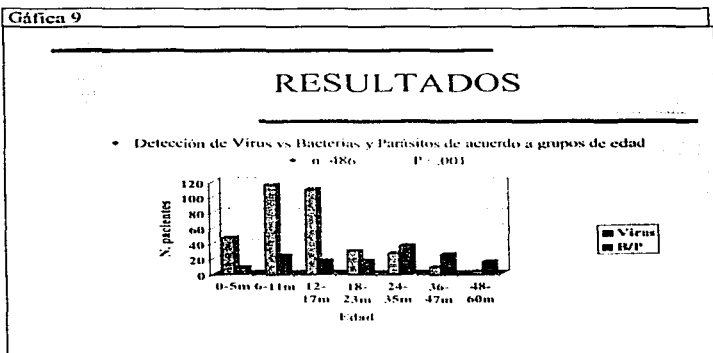


FASE COMPARATIVA DE LOS RESULTADOS

COMPARACION DE VIRUS CON BACTERIAS Y PARASITOS POR EDAD

De las 790 muestras colectadas de niños con diarrea se detectaron 486 enteropatógenos, 338 virus y 148 bacterias ó parásitos eliminando infecciones mixtas: virus + bacteria o parásito. Al comparar agentes virales contra bacterianos y parasitarios como causantes de diarrea, observamos una diferencia significativa debido a que los agentes virales, se presentan en un pico a más temprana edad, de 6 a 18 meses, principalmente RV y ADV, y los agentes bacterianos presentan dos picos el primero de 6 a 12 meses con mayor frecuencia para *Salmonella* y *Campylobacter* y el segundo mas prominente de 24 a 48 meses en que se encuentran en mayor proporción *Shigella* y parásitos. (Gáfica 9)

Gáfica 9



TESIS GEN
FALLA DE URGEN

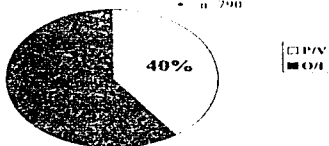
DISTRIBUCION POR TEMPORADA DE DIARREA Y ENTEROPATOGENOS

De la totalidad de los casos estudiados 790 se encontró mayor prevalencia 60% de diarrea en la temporada de otoño-invierno, en los 486 en que se encontró algún agente viral o bacteriano-parasitario, observamos con mayor predominio a los virus 84%. en esta temporada, RV ocupó un 91% de esta proporción. En verano se colectó el 40% de la muestra, predominando los agentes bacterianos 60%, *Shigellasp* ocupó 70% de esta proporción. Observando una diferencia significativa $p < .001$. (Gáfica 10,11)

Gáfica 10,11

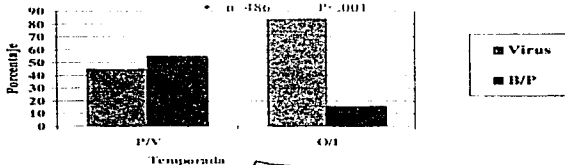
DISTRIBUCION DE DIARREA AGUDA POR TEMPORADA

- Proporción de Diarrea aguda en las temporadas de primavera-verano y otoño-invierno
- Marzo 1998 - Febrero 2000
- n = 790



PROPORCION DE ENTEROPATOGENOS POR TEMPORADA

- Distribución de Virus vs Bacterias y Parasitos en las temporadas de primavera-verano y otoño-invierno
- Marzo 1998 - Febrero 2000
- n = 486 P < .001



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENTEROPATÓGENOS POR TEMPORADA

Según la temporada del año todos los enteropatógenos se presentaron con diferente distribución, predominando durante la primavera-verano *Shigella* sp 22% y en otoño invierno RV 54%.

Todas las bacterias predominaron durante la temporada de PV, excepto *Campylobacter*. El 48% de las *Salmonellas* encontradas durante la temporada de OI, fueron infecciones mixtas con RV. Todas los virus predominaron durante la temporada de OI, excepto ADV. ADV fue más frecuente en PV 58% (Tabla 12).

Tabla 13

ENTEROPATÓGENOS POR TEMPORADA

PRIMAVERA -VERANO MARZO-AGOSTO			OTOÑO -INVIERNO SEPTIEMBRE-FEBRERO		
<i>Shigella</i> sp	73	22%	Rotavirus	256	54%
Rotavirus	66	20%	<i>Salmonella</i>	28	6%
Adenovirus	18	5,5%	<i>Campylobacter</i>	19	4%
<i>Salmonella</i> sp	21	6,5%	Adenovirus	13	2,5%
<i>Aeromonas</i> sp	3	1%	<i>Shigella</i> sp	16	3%
<i>Campylobacter</i>	4	1%	Astrovirus	4	1%
Astrovirus	5	1,5%	<i>Cryptosporidium</i>	6	1,5%
<i>Cryptosporidium</i>	2	0,6%	<i>Aeromonas</i> sp	0	0%
<i>Giardia</i> sp	2	0,6%	No aislamiento	137	28%
<i>Vibrio cholerae</i>	1	0,3%			
No aislamiento	134	41%			

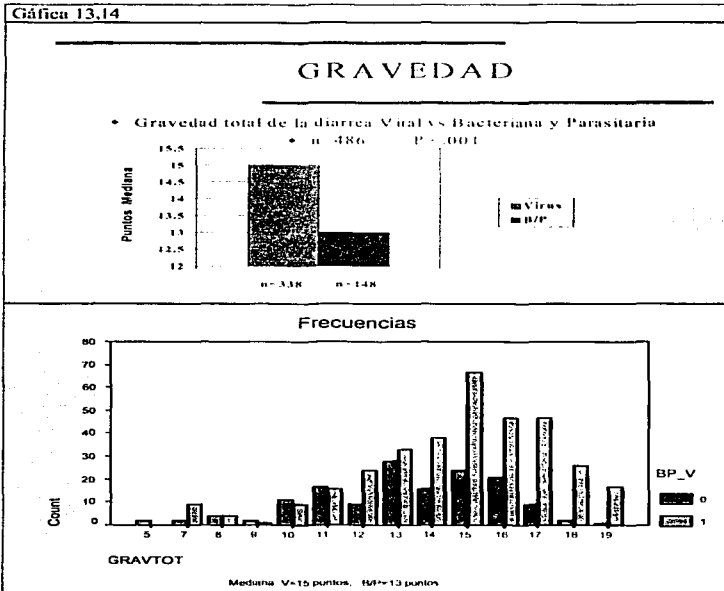
Enteropatógenos incluyendo infecciones mixtas
271 pacientes sin aislamiento de ningún enteropatógeno

TESIS CON
FALTA DE URGENTE

GRAVEDAD DEL EPISODIO DIARREICO

De 790 pacientes, se detectó en 486 algún agente viral en 338 y bacteriano-parasitario en 148, sin incluir infecciones mixtas. En los que se realizó un análisis comparativo en cuanto a gravedad con una escala de puntuación de 0 a 20 puntos, y encontramos que los agentes virales presentan cuadros diarréicos más graves, presentaron una mediana de 15 puntos comparado con las bacterias y parásitos de 13 puntos. (Gráfica 13,14)

Gráfica 13,14



En la diarrea viral se presentan cuadros en un 60% de los pacientes con más de 15 puntos de gravedad y la diarrea bacteriana - parasitaria sólo el 38% de los pacientes presentan más de 15 puntos

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

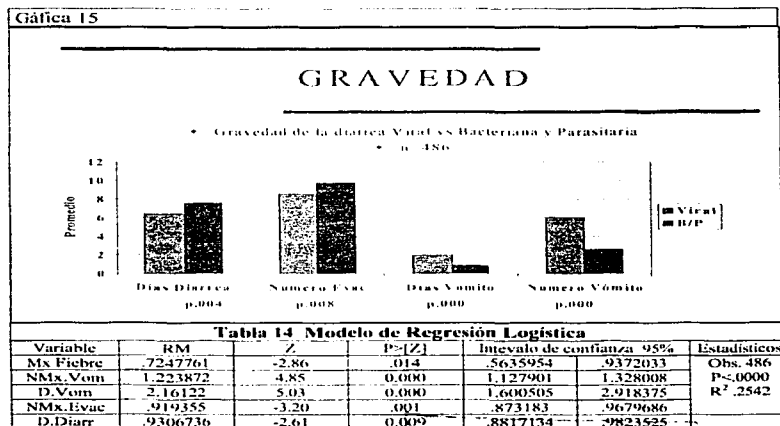
CUADRO CLINICO DEL EPISODIO DIARREICO

El cuadro clínico de la diarrea, en cada uno de sus componentes presenta diferencias estadísticamente significativas, encontrando que la diarrea viral cursa con más días con vómito y el número de vómitos es mayor, aún cuando los días con diarrea sea más alto en las diarreas bacterianas y parasitarias, la gravedad del episodio diarreico es mayor en la etiología viral por las características del vómito, con pérdidas hidroelectrolíticas importantes..

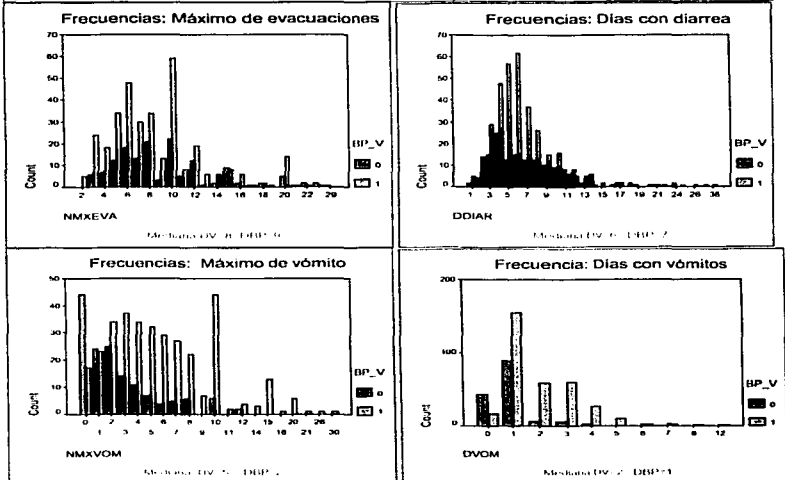
En el análisis bivariado, entre mayor sea el número de días con vómito en el cuadro diarreico se tiene un riesgo (RM) de 8.5 veces más de ser por etiología viral que por bacteriana y parasitaria. El número de vómitos tiene un RM=3.

El menor número de evacuaciones y días con diarrea representa menor riesgo de que la diarrea sea de etiología viral. Y un mayor riesgo para la diarrea la B/P RM = 2 y 1.5 respectivamente. El promedio de fiebre para diarrea viral es de 38.5°C y para la bacteriana y parasitaria es de 39°C, esta diferencia es significativa $p=0.01$, la fiebre más alta, se asocia hasta 5 veces más con diarrea bacteriana-parasitaria.

Cada una de estas características de la diarrea representa la proporción de éstas, para determinar la posible etiología del episodio diarreico (r); el modelo de regresión logística de este grupo de variables tiene un coeficiente de determinación $r = 0.49$ y $r^2 = 0.25$ (Gáfica 15) (Tabla 14)



Gáfica 16. La distribución de frecuencias de las características del cuadro clínico



Se observa como en las características de las evacuaciones en número y duración son escasamente mayores en las bacterianas y parasitarias. Y las características del vómito en número y duración son mucho mayores, llegando a presentarse en DV hasta 30 vómitos y prolongarse su duración hasta por 12 días, no así DBP. Sólo el 5% de los pacientes con DV no presentan vómito.

RECIBIDO EN
 FEBRU 1997
 FALLA DE SERVICIO

OTRAS CARACTERISTICAS CLINICAS

Complicaciones

Dentro de las complicaciones secundarias al episodio diarreico encontramos:

Diarrea prolongada (más de 14 días)

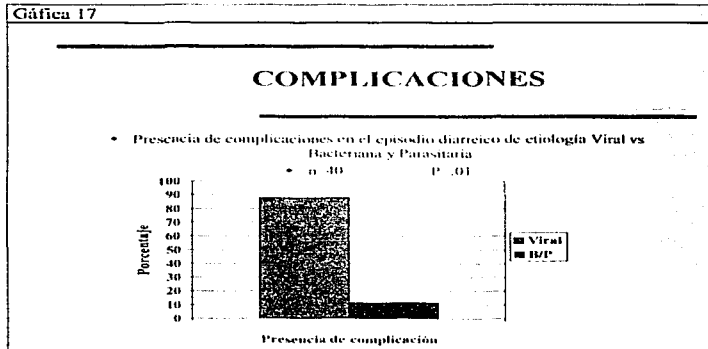
Choque hipovolémico

Intolerancia a la lactosa

Púrpura trombocitopénica

El 88% de las complicaciones se presentaron en pacientes con diarrea de etiología viral.

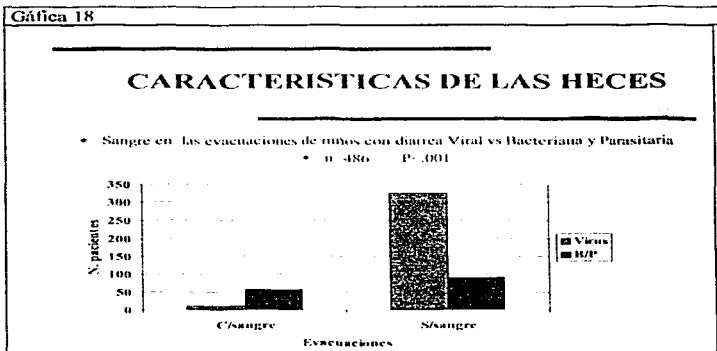
Encontrando una diferencia significativa con la diarrea de etiología bacteriana y parasitaria $p=.01$ con $RM=3.1$ y $r=.113$. (Gáfica 17)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Presencia de sangre en las evacuaciones

De los 486 casos de niños con diarrea en las que se encontró algún enteropatógeno viral o bacteriano - parasitario, se encontró que el 96.5% de evacuaciones de niños con diarrea de etiología viral no había sangre. Sin embargo en el 40% de las de etiología bacteriana y parasitaria se encontró sangre visible. Esta diferencia es significativa $p < .001$, con un OR de 17, y un coeficiente de asociación $r = .461$ y determinación de $r^2 = .213$. (Gáfica 18)



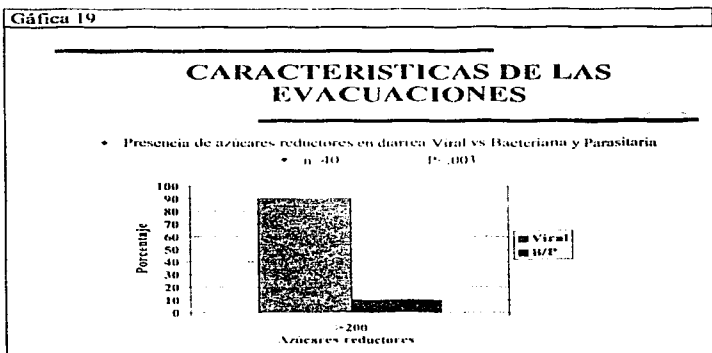
Observando que el 40% de los niños con diarrea por *Shigella* sp tienen sangre en las evacuaciones, con una RM = 18.5. El 32% de niños con *Salmonella* presentan sangre en las evacuaciones RM = 13 . Y el 16% de los niños con *Campylobacter* presentaron sangre con un una RM = 5.3

Sólo el 1.8% de los niños con diarrea por RV presenta, sangre en evacuaciones RM= 0.063.

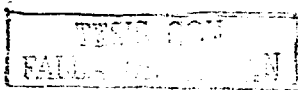
TESIS CON
FECHA DE CALIFICACION

Presencia de azúcares reductores en evacuaciones

Los azúcares reductores fueron determinados por una tira reactiva, analizando las muestras en que se encontró algún agente viral o bacteriano y parasitario. Se detectó la presencia de más de 200mg de azúcares reductores en heces sólo en un 10% de los 486, y el 90% de éstas evacuaciones pertenecía a pacientes con diarrea de etiología viral. La diferencia de presencia o no de azúcares en heces es significativa $p=.003$, un RM de 4.29 y un coeficiente de asociación de $r=.133$. (Gáfica 19)



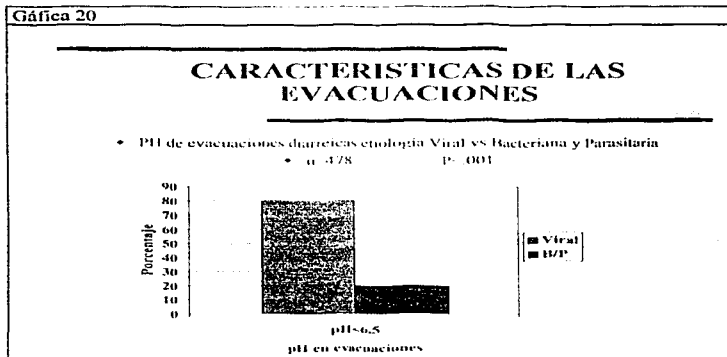
El 12% de los niños con diarrea po RV presentó azúcares reductores en evacuaciones con una RM = 3.2. El 3.2% de los pacientes con diarrea por ADV presentaron azúcares en heces. EL 2.9% de pacientes con diarrea por *Shigella* tuvieron azúcares reductores en heces. Las diarreas por AV, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Aeromona* no presentaron azúcares reductores en heces.



PH en evacuaciones

Las evacuaciones fueron evaluadas para determinar su pH con una tira reactiva. Tomando como valor de corte pH de 6.5, encontramos que heces más ácidas se presentaron hasta en 80% en las diarreas de etiología viral. El 62% de evacuaciones bacterianas y parasitarias se encontró un pH mayor a 6.5.

Esta diferencia estadísticamente significativa con $p < .001$, presenta un OR de 3.1 con un coeficiente de asociación de $r = .261$. (Gáfica 20)



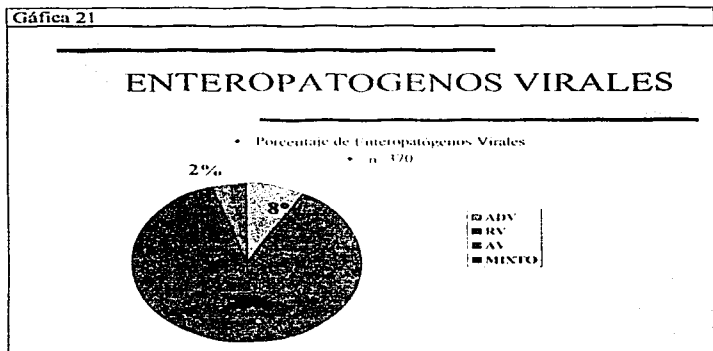
El 67.5% de niños con diarrea por RV presentó $pH < 6.5$ con $RM = 2$. Y el 61% y 66% de niños con diarrea por ADV y AV respectivamente también presentó heces más ácidas.

Los agentes bacterianos como *Shigella* y *Salmonella* presentaron con mayor frecuencia heces más alcalinas $pH > 6.5$ con RM de 3.5 y 2.68 respectivamente.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITARIOLOGÍA

ENTEROPATOGENOS VIRALES

De los agentes etiológicos detectados 370 fueron virales. Encontrando en las muestras de heces colectadas de niños con diarrea en primer lugar RV en 88%, seguido de ADV en 8% y AV, 2% (Gáfica 21).

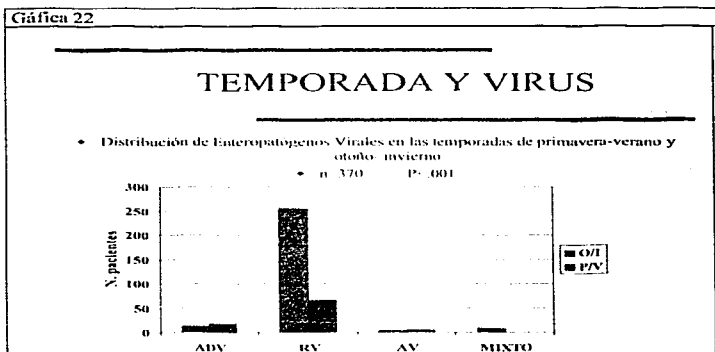


Rotavirus se presentó como infección mixta viral en 8/370 pacientes, 4 de estos fueron RV+ ADV y 4 fueron RV+ AV.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TEMPORADA Y VIRUS

Durante la temporada de otoño-invierno predominaron los agentes virales, sin embargo éste predominio estuvo representado principalmente por RV 94% y sólo un 6% lo representó AV y ADV. De esta manera RV tiene un coeficiente de asociación con OI de $r=.353$ con significancia estadística $p<.001$, y mayor riesgo de presentar diarrea viral en OI, $RM = 5$. ADV predominó durante la primavera-verano con 58% y también AV con 55%. Todas las infecciones virales mixtas, se presentaron en OI. (Gráfica 22)

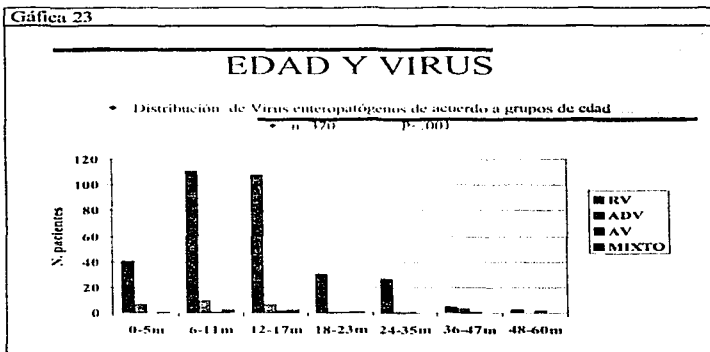


Encontramos que ADV se presenta con poco más frecuencia en PV, esta diferencia, con significancia estadística (.01), comparándolo con los demás agentes virales y también con el resto de agentes enteropatógenos. RM para OI = .382, IC .183-.798
AV no se presentó con diferencia estadística en las temporadas PV-OI.

TESIS CON
CALA DE ORIGEN

EDAD Y VIRUS

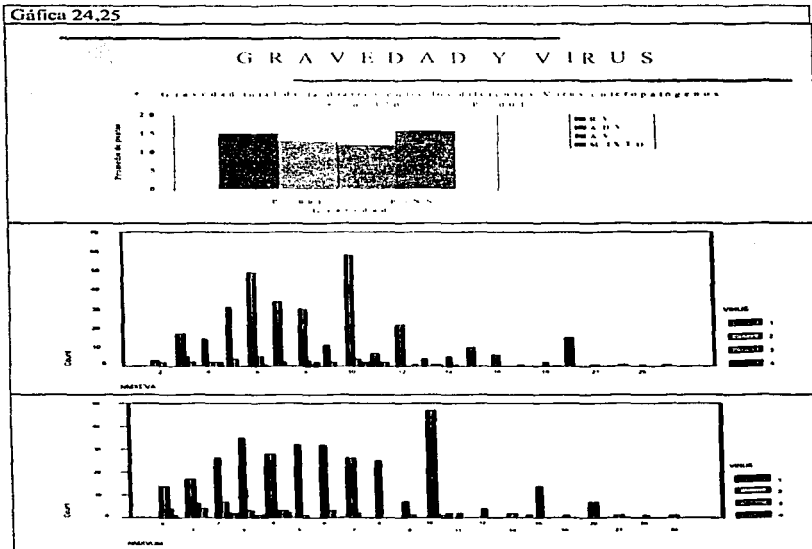
Un 88% de los agentes virales se encontraron en niños entre 0 y 24 meses de edad. Presentando RV un pico en edades de 6 a 18 , con una mediana de 12 meses, ADV presenta su mayor frecuencia de 0-18 , mediana de 9 meses y AV pico de 18 a 24 , con mediana de 22 meses. .(Gáfica 23



DEPARTAMENTO DE
FALLA DE ORIGEN

GRAVEDAD Y VIRUS

RV es causante de episodios diarreicos más graves (15 puntos), sólo superado por infecciones virales mixtas donde siempre estuvo presente un RV. Las diferencias se presentaron en número máximo de vómito y de evacuaciones (Gáfica 24,25)(Tabla 15).



RV resenta cuadros diarreicos más graves con mediana de número máximo de evacuaciones de 8 comparada con 6 evacuaciones de AV y ADV. En número máximo de vómitos es mayor en RV se presentó una mediana de 6 contra 2 de AV y ADV, estas diferencias son significativas $P=,01$ y $P<,001$ respectivamente en ambas características.

Ibón U...
C... DE ...

Tabla 15. Características de la gravedad de la diarrea						
		Medianas				
	Característica	RV+	RV+	P*	R	R2
RV	Días Diarrea	6	6	.929	.003	.000
	NMx Evac	8	7	.034	.076	.006
	Días Vóm	2	1	.000	.266	.071
	NMx Vom	6	2	.000	.419	.176
	Mx Fiebre	38.5	38.5	.427	.028	.001
	Grav Total	15	13	.000	.331	.109
		AV+		RV		
RVAV	Días Diarrea	4	6	.049	.108	.012
	NMx Evac	6	8	.208	.069	.005
	Días Vóm	1	2	.885	.016	.000
	NMx Vom	1	6	.020	.128	.016
	Mx Fiebre	38	38.5	.556	.032	.001
	Grav Total	12	14.95	.000	.190	.036
		ADV+		RV		
RVADV	Días Diarrea	6	6	.619	.027	.001
	NMx Evac	6	8	.010	.137	.019
	Días Vóm	1	2	.135	.080	.216
	NMx Vom	2	6	.000	.210	.114
	Mx Fiebre	38.3	38.5	.032	.114	.013
	Grav Total	13.1	14.95	.000	.201	.040
		ADV		AV		
ADVAV	Días Diarrea	6	4	.127	.245	.060
	NMx Evac	6	6	.866	.128	.001
	Días Vóm	1	1	.393	.139	.019
	NMx Vom	2	1	.821	.037	.001
	Mx Fiebre	38.3	38	.602	.085	.007
	Grav Total	13.1	12	.401	.136	.019

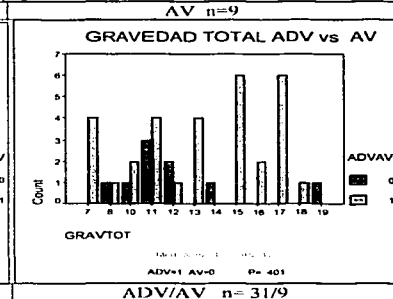
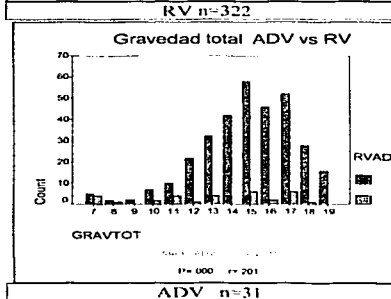
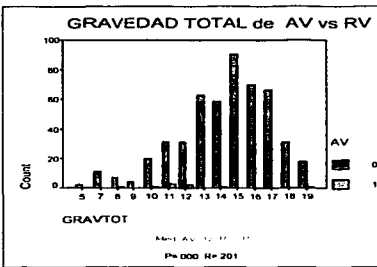
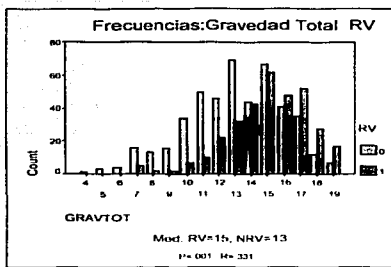
RV presentó episodios diarreicos más graves 15 puntos contra el resto de los agentes virales 13 puntos, con mayor número de evacuaciones, más días con vómito y número de vómitos con diferencias estadísticamente significativas.

ADV siguió en gravedad 13.1 puntos comparado con RV presentó menor número de evacuaciones y de vómitos, pico febril más bajo, con significancia estadística.

AV fue el virus que ocasionó menor gravedad en los episodios diarreicos 12 puntos, con menor días con diarrea y menor número de vómitos, significativo estadísticamente

La comparación del cuadro diarreico de ADV con AV, no mostró diferencias estadísticamente significativas, puesto que la gravedad es similar en ambos 13.1 vs 12 puntos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Aunque la frecuencia de AV fue baja, presenta los cuadros más leves de diarrea, observamos que el 77% de los pacientes se encontró con 4 días con diarrea, comparado con RV, donde el 77% presentó 8 días con diarrea, y el 66% de pacientes con diarrea por AV sólo presentó un vómito, comparado con RV que el 66% presentó 7 vómitos.

Los niños con diarrea por ADV tuvieron cuadros un poco más graves que AV, pero menos que RV, el 60% de los pacientes con ADV presentó como máximo 6 evacuaciones, pero los de RV presentaron 10 en 24 horas. Sólo el 5% de niños con diarrea por ADV presentaron más de 7 vómitos máximo 10 por día comparado con el 35% de niños con RV que presentaron más de 7 y hasta 30 vómitos por día

FALLA DE CIRCULO

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

FACTORES AMBIENTALES Y VIRUS

Se realizó un análisis comparativo en todos aquellos niños con diarrea en que se detectó algún enteropatógeno haciendo dos grupos: los casos en los que se detectó algún agente viral y controles en aquellos en que se detectó agente bacteriano o parasitario, excluyendo del análisis los que no se encontró enteropatógeno o que presentaron infecciones mixtas virus + bacteria o parásito.

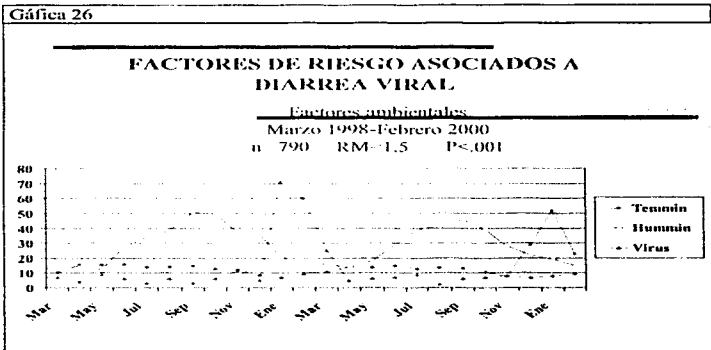
El 90% de los agentes virales se presenta con temperaturas mínimas del día, menores a 14°C, mediana de 8.4° C.

El 60% de RV se detecta en temperaturas mínimas menores a 9° C, con una mediana de 8.4° C. El 74% de ADV se encuentra en temperaturas de 10 a 14° C, con mediana de 13° C.

AV se presenta con una mediana de temperatura mínima de 12.4° C.

La humedad mínima menor de 26% favorece la infección por RV que se presenta en 80%, con mediana de 18%. ADV con mediana de 30% y AV con mediana de 22%.

El 90% de los agentes virales se presenta cuando la pluviosidad es 0 (Gáfica 26) (Tabla 16).



En los meses de diciembre, enero y febrero cuando se registraron las temperaturas mínimas y humedad mínima, más bajas, se observó el pico más alto de diarrea de etiología viral. Por cada unidad de temperatura y humedad que descienda en el ambiente, hay un riesgo de 1.5 veces más de que se presente diarrea viral.

TEMAS CON FALLA DE ORIGEN

		Hummin	Hummx	Temmin	Temmx	Pluv
Medianas	RV+	18	66	8.4	23	1.8
RV	RV-	29	81	13	24	2.8
	P	.000	.000	.000	.000	.000
	R	.343	.321	.478	.148	.202
	R ²	.117	.103	.229	.022	.041
AVvsRV	AV+	22.0	79	12.4	22.7	.66
	RV	18	66	8.4	23.1	.44
	P	.000	.007	.016	.572	.808
	R	.132	.142	.209	.013	.031
	R ²	.018	.022	.044	.000	.001
ADVvsRV	ADV+	30	81	13.1	25.2	.65
	RV	18	66	8.4	23.2	.43
	P	.000	.000	.000	.045	.000
	R	.232	.202	.353	.102	.232
	R ²	.054	.041	.124	.010	.054
ADVvsAV	ADV+	30	81	13.1	25.2	3.1
	AV	22	79	12.4	22.7	.66
	P	.649	.720	.114	.231	.184
	R	.254	.059	.076	.214	.194
	R ²	.064	.003	.006	.046	.057

De manera estricta el agente viral que más se asocia con las temperaturas ambientales y humedad mínimas más bajas es RV, por que ADV y AV se presentan en temperaturas y humedad poco más altas, comparando con RV, hay diferencias estadísticamente significativas. La comparación de ADV contra AV en factores ambientales, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

FACTORES AMBIENTALES Y BACTERIAS

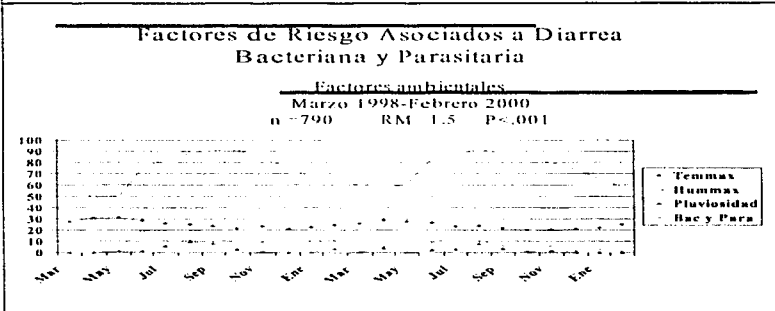
Los agentes bacterianos causantes de diarrea se presentan con mayor frecuencia en temperaturas y humedad más altas. El 96% de bacterias se encuentra en temperaturas máximas mayores a los 19° C. Todas las bacterias se encuentran un 66% en un rango de temperatura de 19-26° C. *Shigella* y *Salmonella* se presentan en una mediana de temperatura de 25° C, y *Campylobacter* en una de 24° C, *Aeromonas* y *Vibrio* en 30° C. Los parásitos se detectaron en temperaturas máxima de 25° C.

La mediana de humedad máxima para bacterias es de 79% y parásitos 86%.

Shigella 85%, *Salmonella* 75%, *Campylobacter* 70 %, *Aeromonas* 63%, *Vibrio* 68%.

Shigella es la bacteria que se detecta con mayor frecuencia cuando llueve un promedio de 4.3 cc de lluvia por día y *Cryptosporidium* 3.5 cc. (Gráfica 27-30)

Gráfica 27



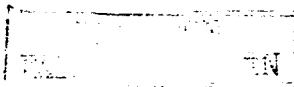
Los meses julio, agosto y septiembre, en que la temperatura y humedad es más alta, con mayor pluviosidad, se observa predominio de diarreas de etiología bacteriana y parasitaria. El incremento de cada unidad de temperatura favorece 1.5 veces más la diarrea B/P. El incremento de cada unidad porcentual de humedad favorece 1.1 veces más la diarrea B/P. Por cada cc que incrementa la pluviosidad incrementa dos veces más el riesgo para diarrea B/P.

TESTES COM
FALLA DE ORIGEN

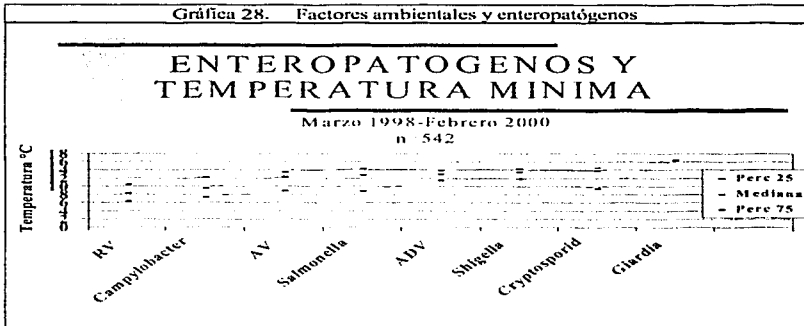
Tabla 17. Factores ambientales y bacterias-parásitos						
		Pluv	Hummin	Hummx	Temmin	Temmx
Mediana	<i>Shigella</i> +	4.3	34	85	13.6	25.1
Bacterias	<i>Shigella</i> -	.67	18	68	8.5	23.2
	P	.000	.000	.000	.000	.001
	R	.309	.390	.381	.486	.148
	R2	.095	.152	.141	.237	.022
	<i>Salmonella</i> +	1.3	25	75	12.9	25.1
	<i>Salmonella</i> -	.66	18	68	8.5	23.4
	P	.315	.047	.020	.000	.004
	R	.051	.1	.116	.240	.145
	R2	.003	.01	.014	.058	.026
	<i>Campylobacter</i> +	.66	16	70	10.3	24.6
	<i>Campylobacter</i> -	.66	18	68	8.5	23.3
	P	.937	.776	.507	.077	.081
	R	.004	.015	.035	.092	.091
	R2	.000	.00	.001	.008	.008
Parásitos	<i>Cryptosporidium</i> +	3.5	39.5	90.5	13.9	23.8
	<i>Giardia</i> +	0	21	59	16.5	27.2
	Parásitos -	.66	18	68	8.5	23.2
	P	.050	.006	.007	.000	.104
	R	.143	.181	.178	.230	.126
	R2	.021	.033	.032	.053	.016

La *Shigella* y *Cryptosporidium* son los agentes causales que más se asociaron con temperaturas y humedad altas además de mayor pluviosidad.

En cambio *Campylobacter* se asocia con temperaturas, humedad y pluviosidad más bajas.

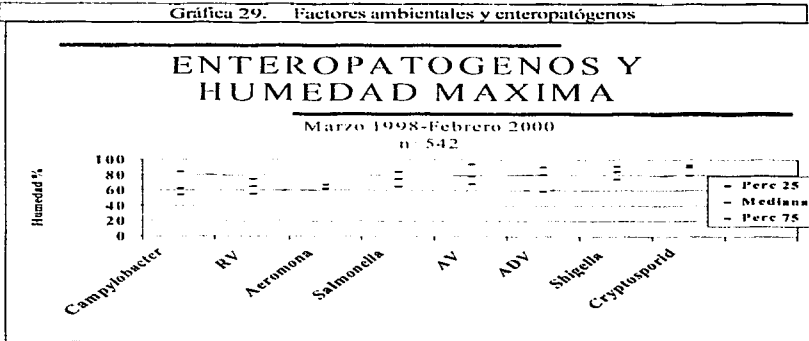


Gráfica 28. Factores ambientales y enteropatógenos



El agente enteropatógeno que se presenta en temperaturas mínimas más bajas es RV, seguido por *Campylobacter*. Con temperaturas mínimas más altas se presenta *Giardia*.

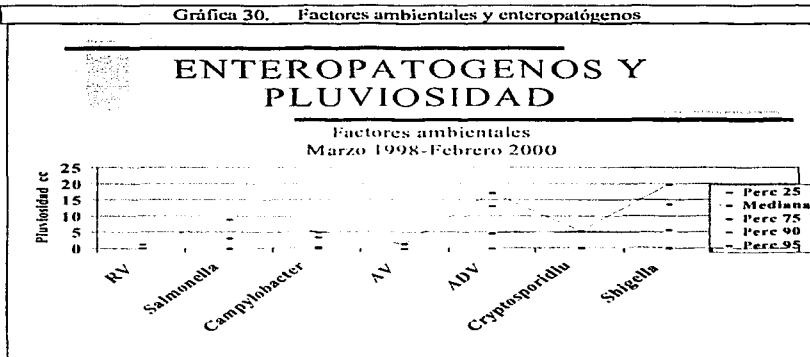
Gráfica 29. Factores ambientales y enteropatógenos



El agente enteropatógeno que se encuentra con humedad máxima más baja es *Campylobacter*, seguido por RV. Con humedad máxima más alta se presenta *Cryptosporidium*.

TRON CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 30. Factores ambientales y enteropatógenos

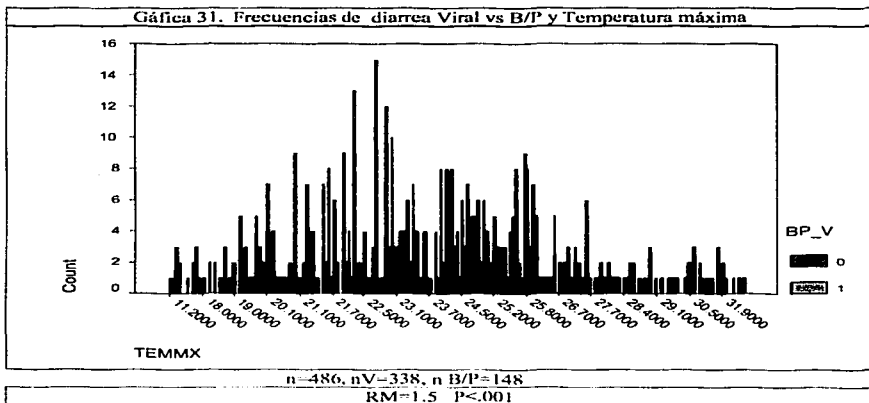


El 25% de todos los enteropatógenos se encuentra en ausencia de pluviosidad. En la percentil 50 solo se presentan con pluviosidad de 0.5cc, *Shigella* y *Cryptosporidium*. Con pluviosidades más altas se presentó *Shigella*, *ADV* y *Salmonella*.

TELIN CON
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO COMPARATIVO DE FACTORES AMBIENTALES DE VIRUS CON BACTERIAS Y PARASITOS

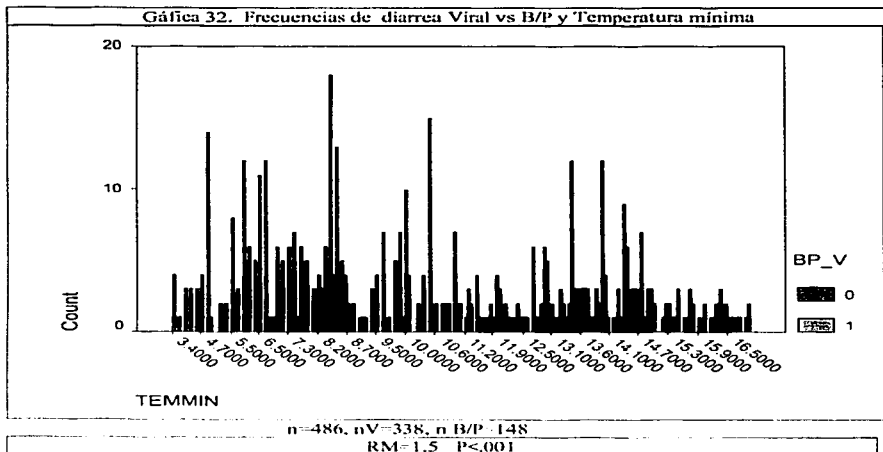
Se observó que en la **temperatura máxima** del día, entre más baja sea mayor frecuencia de agentes virales en las enfermedades diarreicas, comparada con bacterias y parásitos $p < .001$, por cada grado centígrado que disminuye la temperatura se encuentra 1.5 veces más riesgo de diarreas de etiología viral, con una $r = -.224$ y con temperaturas menores de 22°C , hay una RM de 2.048 veces más diarreas de etiología viral. (Gáfica 31)



Cuando las temperaturas máximas del día, es de 22°C se observa un pico en las frecuencias de DV apartir del cual esta comienza a disminuir. Comparado con la DBP que presenta su mayor pico de frecuencia a los 25.8°C

La temperatura mínima del día por debajo de 10° C favorece 12 veces más la infección diarreica de etiología viral, comparada con la bacteriana y parasitaria con una diferencia significativa $p < .001$, con un coeficiente de correlación $r = .516$.

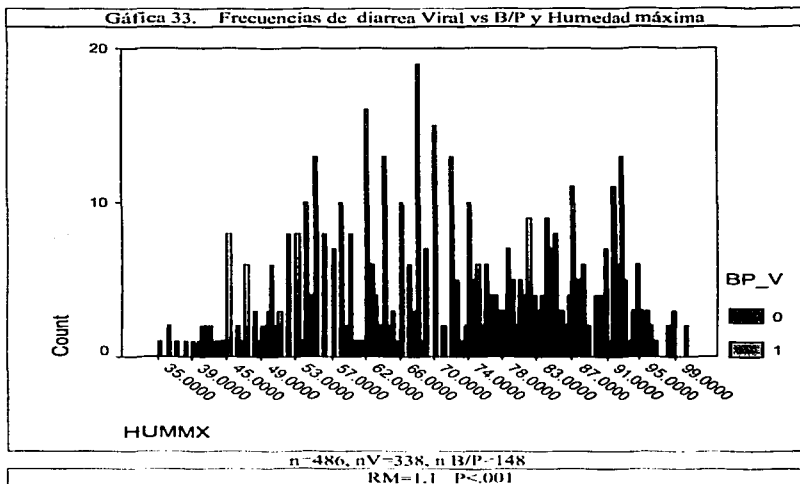
Por cada grado centígrado que desciende la temperatura mínima del día, hay un riesgo de 1.5 veces más de diarrea viral (Gáfica 32)



Cuando las temperaturas mínimas del día son de 8,5°C, se observa un pico en las frecuencias de DV, a apartir del cual esta comienza a disminuir. Comparado con la DBP que presenta su mayor frecuencia a los 13,5°C

La **humedad máxima** del día por debajo de 75%, favorece 5.4 veces más la infección viral comparada con la bacteriana y parasitaria con una $p < .001$ y un coeficiente de correlación de $r = .371$.

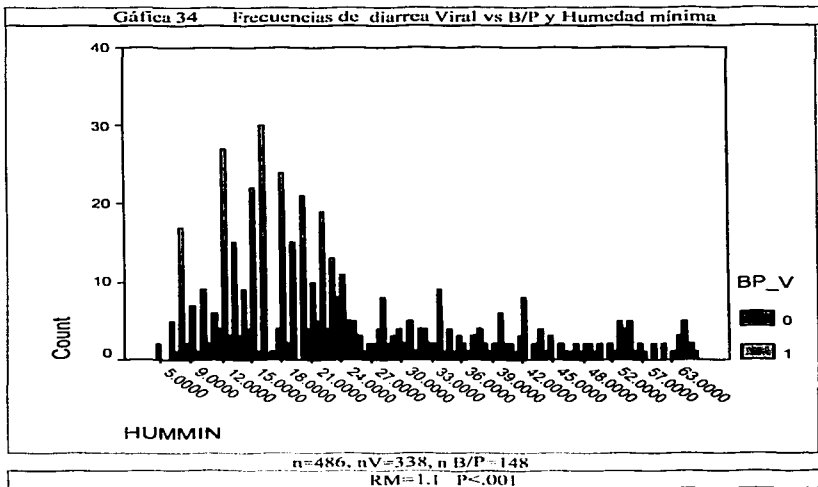
Por cada unidad porcentual de humedad máxima que desciende, hay 1.1 veces más riesgo de diarrea viral (Gráfica 33)



Quando la humedad máxima del día es de 66%, se observa un pico en las frecuencias de DV, apartir del cual esta comienza a disminuir, Comparado con la DBP que presenta su mayor frecuencia con humedad máxima de 90%.

TESIS DE
FALLA DE ...

La humedad mínima del día por debajo de 26% favorece 5.8 veces más la infección diarreica viral que la bacteriana y parasitaria con una $p < .001$ y un coeficiente de correlación de $r = .389$. Por cada unidad porcentual de humedad mínima que desciende, hay 1.1 veces más riesgo de diarrea viral (Gáfica 34)

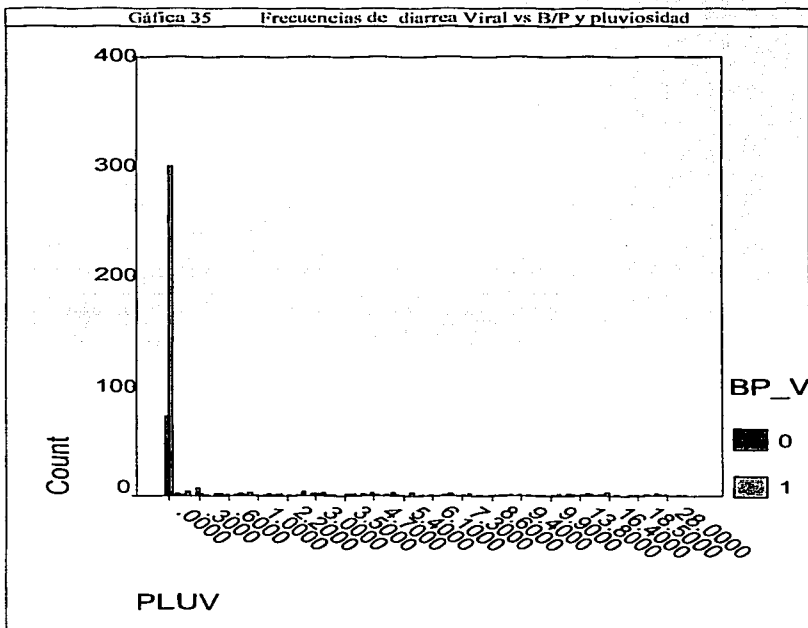


Cuando la humedad mínima del día es de 15 %, se observa un pico en las frecuencias de DV, a partir del cual esta comienza a disminuir. Comparado con la DBP que presenta su mayor frecuencia con humedad mínima de 33 %.

TESIS DE GRADUACION
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE ODONTOLOGIA
MALLA DE CURSOS

La ausencia de lluvia favorece 8 veces más la infección diarreica viral comparada con la bacteriana y parasitaria con una diferencia significativa $p < .001$ y un coeficiente de correlación de $r = .430$.

Por cada centímetro cúbico de incremento de pluviosidad disminuye 1.8 veces el riesgo de diarrea de etiología viral (Gáfica 35).



En ausencia de lluvia se observó mas diarrea de etiología viral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Se realizó un análisis comparativo en todos aquellos niños con diarrea en que se detectó algún enteropatógeno haciendo dos grupos: los casos en los que se detectó algún agente viral y controles el aquellos en que se detectó agente bacteriano o parasitario, excluyendo del análisis los que no se encontró enteropatógeno o que presentaron infecciones mixtas virus + bacteria o parásito. Se realizó un análisis bivariado de las 85 posibles variables posiblemente asociadas como factores de riesgo, se encontró que sólo 32 se asociaron a presencia de virus o de bacterias y fueron estadísticamente significativas las siguientes (Tabla 18).

Tabla 18							
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DIARREA VIRAL							
VARIABLE	RM	RA%	IC 95%	Riesgo para	Z	P	R ²
Edad <2 años	8.76	88.5	5.5-14	Viral	9.21	<.001	.156
Edad *Disminución mensual	1.1	10	1.06-1.1	B/P	-8.91	<.001	.179
Factores Ambientales							
Temporada OI	6	83.4	4-9	Viral	8.37	<.001	.127
Temmx <22°C	2	51	1.2-3.2	Viral	2.95	.003	.016
Temmx * Disminución°C	1.15	13	1.1-1.2	Viral	-4.23	<.001	.032
Temmin <11°C	12	92	7.5-19.3	Viral	10.37	<.001	.223
Temmin *disminución°C	1.46	32	1.3-1.6	Viral	-9.64	<.001	.217
Hummx <75%	5.4	81.5	3.5-8.3	Viral	7.83	<.001	.113
Hummx *Disminución %	1.05	5.3	1.04-1.07	Viral	-7.17	<.001	.101
Hummin <26%	5.8	83	3.8-8.9	Viral	8.21	<.001	.119
Hummin *Disminución %	1.05	5.3	1.04-1.07	Viral	-7.11	<.001	.095
Pluviosidad 0cc	8.1	87.6	5-13	Viral	8.79	<.001	.141
Estado nutricional							
Déficit de peso para edad al ingreso *kilo	1.02	2	1.02-1.03	Viral	-2.75	.006	.012
Grado de desnutrición al ingreso	1.48	32.7	1.05-2	Viral	2.26	.024	.009
Peso para talla al ingreso *kilo	1.015	1.55	1.008-1.03	Viral	-2.07	.038	.007
En el estado nutricional, se cuantificaron los mismos parámetros en la consulta externa dos semanas después, no encontrando asociación significativa, lo que nos sugiere que el paciente al ingreso presentaba déficit de peso por deshidratación, grave debido a la diarrea grave que causa la diarrea viral y que al rehidratarse se recuperó el peso dos semanas posteriores al episodio agudo.							
Antecedente de diarrea previa							
No haber tenido diarrea previa	2.67	62.5	1.77-4	Viral	4.72	<.001	.040

Tabla 19

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DIARREA BACTERIANA-PARASITARIA

VARIABLE	RM	RA	IC 95%	Riesgo para	Z	P	R ²
Edad >2 años	8.76	88.5	5.5-14	B/P	9.21	<.001	.156
Edad * incremento mensual	1.1	10	1.06-1.1	B/P	-8.91	<.001	.179
Factores Ambientales							
Temporada PV	6	83.4	4-9	B/P	8.37	<.001	.127
Temmx >22°C	2	51	1.2-3.2	B/P	2.95	.003	.016
Temmx * incremento°C	1.15	13	1.1-1.2	B/P	-4.23	<.001	.032
Temmin >11°C	12	92	7.5-19.3	B/P	10.37	<.001	.223
Temmin * incremento°C	1.46	32	1.3-1.6	B/P	-9.64	<.001	.217
Hummx >75%	5.4	81.5	3.5-8.3	B/P	7.83	<.001	.113
Hummx * incremento%	1.05	5.3	1.04-1.07	B/P	-7.17	<.001	.101
Hummin >26%	5.8	83	3.8-8.9	B/P	8.21	<.001	.119
Hummin * incremento%	1.05	5.3	1.04-1.07	B/P	-7.11	<.001	.095
Pluviosidad Oec	8.1	87.6	5-13	B/P	8.79	<.001	.141
Pluviosidad * incremento lcc	1.16	13.7	1.09-1.23	B/P	-4.94	<.001	.059
Hábitos higiénicos							
Asistencia a guardería	2.3	57.4	1.4-3.8	B/P	-3.4	.001	.019
Tiempo de asistir a guardería	1.12	10.6	1.06-1.18	B/P	-4.03	<.001	.046
No hervir el biberón	1.71	41.5	1.3-2.27	B/P	-3.76	<.001	.035
No hervir agua	1.67	40.1	1.2-2.2	B/P	-3.26	.001	.021
Tiempo que se hierve agua	1.6	37.8	1.07-2.42	B/P	-2.28	.02	.012
Comer alimentos fuera de casa	3.6	72.7	2.4-5.5	B/P	-6.17	<.001	.064
No Refrigerar los alimentos	1.2	17	.92-1.57	B/P	-1.39	.164	.003
Más de una persona en cama del bebé	1.47	32.3	.99-2.19	B/P	1.93	.053	.006
No contar con baño	1.98	49.5	.80-4.88	B/P	-1.48	.139	.003
No contar con recipiente para basura fuera de casa	2.3	56.8	1.5-3.6	B/P	-3.70	<.001	.022
Tener animales en casa	1.46	31.8	.99-2.1	B/P	1.93	.053	.006

Menor frecuencia del cambio de ropa de la mamá	2.5	60.2	1.1-5.7	B/P	-2.18	.030	.009
No familiar cuida al bebé	1.96	49.23	1.04-3.7	B/P	-2.10	.035	.017
Nivel socioeconómico							
Menor escolaridad materna *año	1.04	4.5	.98-1.1	B/P	1.54	.124	.004
Menor escolaridad del padre *año	1.08	10.66	1.1-1.15	B/P	2.51	.012	.011
INSE	2.26	55.8	1.25-4	B/P	-2.72	.006	.013
Sueldo del jefe de familia * peso	1.001	.128	1.01-1.02	B/P	2.12	.034	.008
Paredes peor material	2.1	53.8	1.2-3.7	B/P	2.77	.006	.018
Estado nutricional							
No alimentación al seno materno	3.66	72.6	2.17-6.16	B/P	-4.88	<.001	.047
Antecedente de diarrea previa							
Mayor número de diarreas previas	1.5	34.3	1.2-1.9	B/P	-3.64	<.001	.060

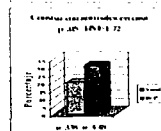
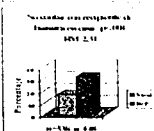
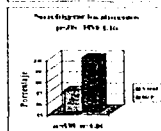
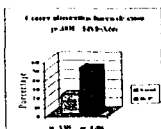
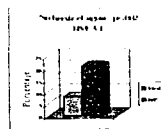
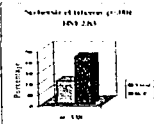
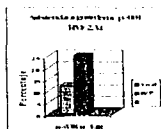
TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
Hábitos higiénicos (Gráficos 36).**

Gráficos 36

Factores de riesgo asociados a diarrea bacteriana y parasitaria

• Hábitos de higiene



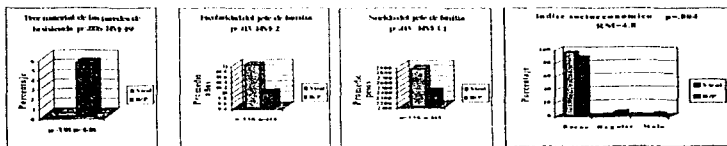
TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
Nivel socioeconómico (Gráficos 37).

Gráficos 37

Factores de riesgo asociados a diarrea bacteriana y parasitaria

• Nivel socioeconómico

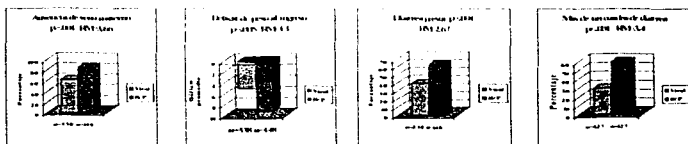


Estado nutricional (Gráficos 38).

Gráficos 38

Factores de riesgo asociados a diarrea bacteriana y parasitaria

• Factores inmunológicos



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Una vez realizado un análisis bivariado de las 85 variables, posibles factores de riesgo, sólo 32 se asociaron a presencia de virus o de bacterias y parásitos y fueron estadísticamente significativas, las cuales se incluyeron en un análisis de regresión logística por ser variables en escalas de medición dicotómicas y continuas.

Al construir el análisis de regresión logística con todas las variables significativas por cada grupo relacionado, en higiene el modelo era significativo con las siguientes variables: asistencia a guardería, comer alimentos fuera de casa, no contar con recipiente para desechar la basura fuera de casa y el cambio de ropa de la madre con menor frecuencia; con una significancia total de $>.001$ y $R^2=.247$, la ajustada $R=.172$.

En nivel socioeconómico el modelo fue significativo sólo con educación del padre de familia, índice socioeconómico y el material de las paredes de la casa, con una significancia $>.001$ y $R=.188$ $R^2=.046$.

Los factores asociados a eventos previos de diarrea y estado nutricional, presentaron un modelo significativo: la alimentación con seno materno, antecedente de diarrea previa y peso para edad al ingreso, con $p>.001$ $R=.333$ $R^2=.159$.

Los factores ambientales significativos en el modelo de regresión logística fueron: temperatura mínima, humedad máxima y temporada con $p>.001$ $R^2=.407$.

Al realizar una conjunción de todas variables mezcladas de los grupos antes descritos, que fueron significativas, la edad se introdujo en el modelo como posible confusor, en total fueron incluidos 21 factores en el modelo final de regresión logística, considerados de riesgo por la asociación encontrada en el análisis bivariado, procediendo a una eliminación de variables no significativas por pasos desde las menos significativas, se encontró que los factores de riesgo asociados biológica y estadísticamente con virus o bacterias-parásitos fueron: **edad** que cuando fue menor de 2 años se encontró con 2.2 veces más riesgo para diarrea viral, la **temporada** otoño invierno se presentó con 2.1 veces más en diarrea viral, **temperatura mínima** con incremento de riesgo de 1.32 veces más para diarrea viral por cada grado centígrado que baja la temperatura, **humedad máxima** incremento de riesgo de 1.1 veces más para diarrea bacteriana y parasitaria por cada unidad porcentual que incrementa la humedad, la **asistencia a guardería** con mayor riesgo de 2.5 veces más para la presencia de diarrea bacteriana y parasitaria, la **construcción de las paredes de la casa** que si eran contruidas con peor material (lámina o cartón) había mayor riesgo de 2.1 veces más para diarrea bacteriana y parasitaria y la **educación de padre de familia** que por cada año escolar menos, se incrementaba el riesgo en 1.1 veces la diarrea bacteriana y parasitaria. En el modelo final en que todas las variables fueron significativas se encontró una $p>.001$ y $R^2=.385$.

Tabla 12						
Modelo final de Regresión Logística						
Variable	RM	ES	Z	P> Z	Intervalo de confianza 95%	
Edad	2.2	.062	-5.8	.000	2.86	1.68
Temporada	2.13	.733	2.2	.028	1.08	4.18
Temp. Min	1.32	.041	-5.14	.000	1.47	1.19
Hum. Max	1.04	.008	-4.42	.000	1.06	1.02
Guardería	2.6	.136	-2.70	.007	5.15	1.3
Paredes	2.13	.661	2.44	.015	1.15	3.91
Educ. Papá	1.13	.050	2.77	.006	1.03	1.23
Número de observaciones = 467						
Chi2 = 220.42						
Prob > chi 2 = 0.0000						
Pseudo R = 0.6207						
Pseudo R ² = 0.3853						
Log likelihood = -175.81						

Las variables asociadas significativamente en éste modelo final de regresión logística, representan variables universales, ambientales, de higiene y nivel socioeconómico. Conociendo dichas variables en un episodio diarreico, podríamos predecir hasta en un 38.5% la etiología o enterópatoógeno causal de dicho episodio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. DISCUSIÓN

A pesar de la transición epidemiológica de 1990 en México, las enfermedades diarreicas continúan siendo una de las 5 primeras causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años de edad.

La tasa de mortalidad y morbilidad por enfermedades disminuyó 82 y 50% respectivamente en la última década, gracias a programas de prevención y control de ésta enfermedad (284). Sin embargo ésta disminución se observó en la temporada de primavera-verano, con un incremento paulatino durante la temporada de otoño invierno (3, 284).

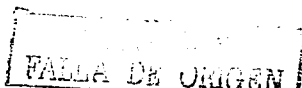
Este patrón estacional cambiante en la epidemiología de las enfermedades diarreicas en México, parecía aludir una menor participación de los agentes enteropatógenos bacterianos y parasitarios y un incremento de los agentes virales, principalmente rotavirus como causantes de diarrea. De tal manera la falta de información de éste agente viral que no ha podido prevenirse como los demás agentes enteropatógenos, hace necesario investigar más de los factores de riesgo que favorecen la infección por RV, y a su vez conocer el impacto que tendría una vacuna eficaz.

La condición en la que se encuentra la enfermedad diarreica en niños menores de 5 años de edad, ha hecho prioritario definir medidas preventivas para disminuir la morbi-mortalidad por diarrea, y ha impulsado el desarrollo de diversos estudios dirigidos a identificar sus posibles factores de riesgo. Los estudios existentes comparan casos de niños con diarrea con controles de niños sanos, no identificando germen específico, causante de diarrea. Se han identificado el bajo peso al nacer, la ausencia de lactancia materna, desnutrición, deficientes hábitos higiénicos, bajo nivel socioeconómico. Sin embargo no hacen diferencia como en el presente estudio que especifica entre factores de riesgo de las diversas etiologías de diarrea, viral o bacteriana y parasitaria.

El presente estudio se realizó en la ciudad de México en hospitales de segundo nivel, con lo que se pudo representar pacientes de la zona norte, centro y sur de dicha ciudad, por la localización de estos hospitales, los derechohabientes pertenecen a diferente nivel socioeconómico.

Se estudió niños que por la gravedad del episodio diarreico, los médicos de la consulta externa o de urgencias, decidieron hospitalizarlos, fueron niños de ambos sexos, desde recién nacidos a 5 años de edad, en la cual se ha demostrado la más alta prevalencia de gastroenteritis aguda.

Durante dos años que incluyeron dos temporadas de PV y OI, se logró reclutar a 790 niños en el estudio un 53% de los niños hospitalizados en los sitios de investigación descritos. Para evitar pérdidas de casos elegibles para el estudio todos los días hábiles, se visitaban los tres hospitales invitando a participar a los padres de niños que cumplían con los criterios de selección, la no aceptación fue, el principal motivo por el que no se incluyeron la totalidad de los niños hospitalizados. Se corroboró la tasa de ingresos hospitalarios por diarrea en niños menores de 5 años de edad, directamente en cada hospital y con la estadística mensual que se lleva a cabo en el sistema de registro de egresos hospitalarios del IMSS. Se realizaron dos evaluaciones del paciente, una durante el episodio agudo, con una historia clínica y revisión por aparatos y sistemas, además de recolección de heces fecales, y se realizó un estudio de factores de riesgo, con cuestionarios que incluían preguntas claras, que contenían en sus categorías el total de posibles respuestas, mutuamente excluyentes y consistentes, cerradas casi en su totalidad, la segunda evaluación fue principalmente clínica durante la fase convaleciente, para completar la evolución del episodio diarreico.



El personal que llevó a cabo las evaluaciones fue exclusivamente médico pediatra y enfermera, diferente del personal hospitalario de cada unidad, para evitar sesgos, valoraciones y registros incompletos e inadecuados (23). La mayoría de estudios clínico-epidemiológicos de enfermedad diarreica en niños nos muestra datos existentes en la historia clínica, con base en el registro de diagnósticos del ICD (22,25,28-30,44,51,89).

Algunas características de nuestros pacientes son semejantes a resultados ya reportados.

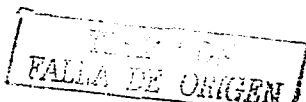
Respecto al género de los pacientes incluidos en el estudio, como ya se ha descrito, el sexo masculino es discretamente más frecuente en diarrea aguda y nosotros no obtuvimos una diferencia significativa con respecto a esta característica, siendo la relación género masculino y femenino de (tasa 1.32:1) como se describe en otros estudios (22, 44, 86,95).

Para lograr cumplir los objetivos de establecer prevalencias sin sesgos de búsqueda se realizaron pruebas con similar sensibilidad y especificidad para detección de gérmenes patógenos entéricos. Encontrando uno o más enteropatógenos en 519/790 el 66% de las muestras de pacientes con diarrea, siendo de las más altas tasas de detección a nivel mundial, considerando que aún se continúa la búsqueda de *E. Coli* y virus Norwalk. Así pues los tamaños de muestra fueron adecuados, por cada uno de los principales enteropatógenos, para realizar un estudio comparativo por grupos e individualmente de cada una de las características evaluadas (14,23,35,86, 215-217,223,286).

Para realizar la fase comparativa con los diversos enteropatógenos se hicieron dos grupos de agentes etiológicos: virales que representó nuestra variable dependiente, que se comparó con el grupo de bacterias y parásitos, todos aquellos pacientes que presentaron infecciones mixtas o no aislamiento de algún germen se excluyeron de éste análisis. Se consideró esta agrupación para evaluar que lugar ocupan actualmente los agentes virales, ya que resultados observados de estudios hace algunas décadas, sólo las bacterias y parásitos eran los únicos agentes considerados como causantes de diarrea, sin tomar en cuenta los actuales enteropatógenos virales, pero la epidemiología ha cambiado, desde el descubrimiento de los agentes virales como enteropatógenos, se observa un incremento paulatino de los mismos, y una disminución de bacterias y parásitos, sobre todo en países industrializados, de ahí que debe haber factores que controlados, han logrado prevenir diarreas de etiología B/P (86,165,212,215,287).

Durante los dos años años que se realizó el estudio, se corroboró el cambio del patrón estacional, en décadas previas en México, las enfermedades diarreicas se presentaban predominantemente en temporada de PV, reportándose en el período 1979-1985, las diarreas ocurrieron durante todos los meses del año, la incidencia más baja se registró en el cuatrimestre diciembre-marzo, con una elevación de los casos a partir de mayo con pico máximo en agosto, para luego descender de octubre a diciembre (Dirección General de Epidemiología Mex) (2,288), actualmente se observaron en este estudio, dos brotes de infecciones gastrointestinales uno mayor durante la temporada de OI (diciembre a febrero) que incluyó el 60% de todos los episodios diarreicos, con predominio de agentes virales un 84%, principalmente KV 91% (23-54).

El resto de agentes virales estudiados como ADV presentó discreto predominio durante el verano sin ser significativa su diferencia con OI (171), AV al igual que ADV, no mostró predominio significativo en ninguna temporada (212-214).



El segundo brote de menor magnitud ocurrió durante la temporada de PV (junio a agosto) con un 40% de estos episodios, se encontraron con mayor frecuencia agentes bacterianos y parasitarios 60%. *Shigella* representó el 70% de ésta proporción. Este mismo patrón estacional se ha descrito de otros países (23). Las diferentes frecuencias de presentación de enteropatógenos por temporadas es estadísticamente significativa.

Estos datos encontrados de menor prevalencia de enfermedad diarreica debida a bacterias y parásitos, confirma que ha habido una disminución de los mismos, ya que en décadas previas, en el Distrito Federal se reportaba agentes bacterianos y parasitarios en >60% (1975), 41% (1977), >45% (1980) (23,289,290). En este estudio apenas se detectaron 18.7% de BP (216).

En países desarrollados la frecuencia de enteropatógenos bacterianos y parasitarios actualmente son todavía más bajas, comparado con los países en desarrollo (21, 22, 287). Así mismo también se confirma que ha habido incremento de las infecciones gastrointestinales debidas a agentes virales, ya que hace más de dos décadas venían reportándose en México, proporciones para RV de 17-25.8%, para ADV de 1 a 6.4% (1975-1980) (23,289-290). Este estudio se encontró 42.8% de agentes virales causantes de diarrea de los pacientes hospitalizados incluidos en el estudio, principalmente RV.

Por lo tanto la disminución de la morbilidad por diarrea en México, fue principalmente de etiología BP, puesto que se ha observado un incremento de infecciones causadas por RV (168,284).

En EUA hace 100 años la enfermedad diarreica, fue la mayor causa de muerte en niños, durante los meses de verano, esta ha ido declinando continuamente, estabilizándose en 1985 y ahora predomina principalmente en los meses de invierno (6, 29,30). En México hasta 1976 las diarreas ocuparon el primer lugar como causa de morbilidad notificada, apartir del siguiente año pasó a ocupar el segundo lugar (288).

Como primer enteropatógeno causante de diarrea encontramos a RV en poco menos de la mitad de los pacientes en que se detectó un enteropatógeno, similar a lo descrito en la literatura mundial, donde se ha reportado proporciones de infección por este virus de 6 a 69%, con un promedio de 41% (23-54). En países desarrollados las proporciones desde hace 20 años son altas 30% sin haber obtenido disminución considerable de la infección por RV (27-30).

En EUA a pesar de haber logrado casi la eliminación de enfermedades infectocontagiosas prevenibles, la diarrea por RV continua siendo un problema de salud pública con costos altos por hospitalización. Detectando que el 70% de niños menores de 5 años que enferman por RV, de estos uno de cada 78 tendrían que ser hospitalizados por diarrea grave, con un prominente pico durante el invierno, causando en EUA 55000 hospitalizaciones, representando la segunda causa de mortalidad en niños menores de 11 meses, apenas superada por muertes por prematuréz, sin embargo en niños mayores de 12 A 59 meses, la mortalidad por desequilibrio hidroelectrolítico ocasionado por diarrea ocupa el primer lugar, de lo que se deduce que las características de alto riesgo han cambiado, que actualmente son niños más pequeños son los que enferman por diarrea, probablemente debida a RV (15,17,19,23-30).

La proporción de agentes encontrados en pacientes hospitalizados por diarrea durante los dos años de estudio fueron RV 41%, *Shigella* 13%, *Salmonella* 5%, *Campylobacter* 3%, Adenovirus 4%, Astrovirus y *Cryptosporidium* 1%, y otros gérmenes que se encontraron fueron *Aeromonas*, *Vivrio Cholerae* y *Giardia*. Con diferentes proporciones durante las temporadas del año PV y OI.

Como gérmenes bacterianos causantes de diarrea en niños detectamos en primer lugar *Shigella sp.*, seguido por *Salmonella* y *Campylobacter*. En México desde 1978 ya se reportaban estas bacterias y parásitos como causantes de diarrea, con un orden de frecuencia de aparición similar a la encontrada en el estudio actual, pero en mayores proporciones (23,289-90).

Estos datos también son comparables con países asiáticos como los de Japón, pero en éste país y en Corea *E. coli* se encuentra con altas prevalencias 35 y 43% respectivamente nosotros aún no contamos con estadísticas bien definidas de este enteropatógeno (50, 215-217).

En países desarrollados como en EUA y Australia los gérmenes bacterianos ya sólo se reportan en brotes esporádicos (51, 165).

Los agentes parasitarios como causantes de diarrea, han mostrado en descenso importante, logrando casi su desaparición. La prevalencia de estas parasitosis es considerada como un indicador del estado socioeconómico de las comunidades (291). En este estudio los encontramos en tan sólo 1%. También han cambiado los agentes enteropatógenos parasitarios reportados en estudios previos, en zonas urbanas (ciudad de México) se describía como principal agente a *Entamoeba histolytica* hasta en 14%, seguida por *Giardia* 4% (1974), actualmente realizando una búsqueda exhaustiva, no se detectó ninguna amiba en niños con diarrea, giardiasis sólo se presentó en 0.2% (23,289-290,292). Sin embargo un agente considerado hasta en ésta última década fue *Cryptosporidium* detectado en el actual estudio en 1%, similar a lo descrito en estudios recientes (216,290).

Esto no quiere decir que en México se ha erradicado la parasitosis intestinal, por que hay reportes de enteropatógenos parasitarios como infección asintomática (293, 294).

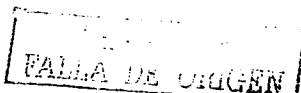
Las infecciones mixtas las encontramos en proporciones bajas, la combinación más frecuente de infección múltiple fue RV+ *Salmonella*, similar a lo reportado en México (23,289).

Hay otros estudios en nuestro país con altas proporciones de infección mixta, asociadas principalmente con *E. Coli*, aún no podemos descartar la posibilidad de que éste sea el germen que más se asocia con infecciones mixtas (168,215-217). Y en otros países (51,86)

De nuestra población de niños hospitalizados por diarrea menores de 5 años, nuestra muestra presentó una distribución de edad sesgada con mayor predominio en el rango de 7 a 23 meses de edad que incluyó el 79% de la muestra, anteriores estudios reportaban hasta un 94% en menores de 2 años de edad en la ciudad de México (23). Estas mismas frecuencias se describen en la mayoría de estudios de niños con diarrea (17, 38-47, 86).

En México no hay reportes recientes de un cambio en las frecuencias de morbi-mortalidad según edad en niños con gastroenteritis, en 1963 se reportaba una mortalidad por diarrea de 60% en niños menores de un año de edad y en 1972 incrementó a 69% como se reporta en EUA (6,29,288).

Los agentes virales presentaron un pico de 0 a 24 meses, los RV se detectaron más frecuentemente en las edades de 6 a 18 meses, como se reporta en la mayoría de estudios epidemiológicos de RV, en todo el mundo, en recién nacidos la infección se presenta con menor frecuencia y es asintomática, se desconoce si esto está relacionado a factores del huésped, inmunidad pasiva, adquirida de la leche materna, de anticuerpos trasplacentarios o cepas diferentes de RV (18,91), en el estudio esto fue corroborado, pues sólo el 1.5% de los RV fueron detectados en el primer mes de vida, y un 12% en lactantes menores de 6 meses, sin embargo el 88% de los niños con diarrea por RV fueron menores de 18 meses de edad (23-54).



El agente etiológico encontrado a edades más tempranas fue ADV que se encontró de 0 a 18 meses, El 25% de los pacientes con diarrea por ADV fueron menores de 6 meses de edad y 61% menores de 12 meses de edad, y 22% de 12-24 meses, descrito en otros estudios que reportan 59% de diarreas por ADV en menores de 12 meses de edad y sólo 28% de 12-24 meses (51,169).

Los AV fueron los agentes virales causantes de gastroenteritis aguda que se detectaron a mayor edad de 18 a 24 meses, sin detectar lactantes menores de 9 meses de edad con diarrea por AV, el 55% tuvo 9-23 meses y 45% más de 35 meses, esto difiere con otros estudios que reportan infección por AV a menor edad de 6-18 meses (205,207,213).

Los enteropatógenos bacterianos y parasitarios se encontraron en edades mayores con dos picos uno más prominente de 20 a 40 meses que estuvo representado por *Shigella* y *Salmonella*, reportando la literatura mundial, la diarrea por *Shigella* principalmente en niños preescolares (mayores de 2 años de edad), y *Salmonella* la se presentó de 9 a 22 meses, en países industrializados sólo el 1% se reporta en edad pediátrica y es en menores de 1 año de edad (295). El segundo pico encontrado de 9 a 16 meses estuvo representado por *Campylobacter*, *Aeromonas* y *Vibrio*. *Campylobacter* se reporta en niños menores de 1 año de edad, en México este germen se ha asociado a diarrea en menores de 24 meses (296,299). Se ha descrito a *Aeromonas* como enteropatógeno en niños de 6 meses a 3 años de edad (297-298).

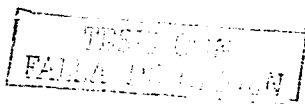
Los parásitos también se encontraron en niños más grandes comparado con los agentes virales, de 14 a 21 meses los *Cryptosporidium*, el cual se ha reportado con mayor frecuencia en áreas rurales en niños mayores de un año de edad y en áreas urbanas en menores de un año de edad (256). En cambio *Giardia*, se detectó a edades mayores a los 43 meses, en relación con todos los demás enteropatógenos, similares datos se han reportado en otros estudios, refiriendo una excreción del parásito a los 13 a 30 meses de edad. (23, 219,253). Estás diferencias en edades con infección viral en niños más pequeños y bacteriana parasitaria en niños mayores fue significativa.

Las manifestaciones clínicas de infecciones gastrointestinales se han descrito en forma general en diversos estudios desde hace muchos años.

Pero recientemente en algunos estudios que valoran de eficacia de la vacuna de RV, se realizaron escalas de gravedad de la enfermedad diarreica, en Venezuela, Finlandia y EUA las cuales contienen todos los posibles signos y síntomas de dicha enfermedad (139,141,142,272).

Utilizamos la escala más completa y usada, para evaluar no sólo la sintomatología sino la puntuación de la gravedad, la escala de medición por puntos validada por Ruuska y Vesikari en diarrea por RV. Así pues en la evaluación de cada episodio diarreico se tomaron en cuenta seis signos y síntomas: número de evacuaciones, número de días con diarrea, número de vómitos en 24 horas, número de días con vómito, temperatura en grados centígrados y presencia de deshidratación. De esta forma encontramos que la diarrea viral es más grave 15 puntos comparada con la bacteriana y parasitaria 13 puntos (36, 39).

La diarrea viral, principalmente RV cursa con mayor número de vómitos comparada con la bacteriana y parasitaria 6 vs 3, con tres veces mayores posibilidades de presentar más vómitos RV, los días con vómito 1 vs 2 con ocho veces más posibilidades que el vómito dure más de un día en la diarrea viral. El número de evacuaciones fue mayor en diarrea bacteriana y parasitaria comparada con la viral 10 vs 9, días con diarrea 7 vs 6. La fiebre de la diarrea viral es de 38.5° C comparada con la bacteriana y parasitaria de 39° C, todas estas diferencias fueron significativas.



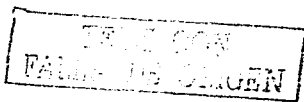
Esto hace evidente que la diarrea viral principalmente RV, es más aguda por su duración, pero más grave por la presencia de vómitos, que ocasiona mayor deshidratación aguda, por pérdidas hidroelectrolíticas dentro de los dos primeros días de la diarrea, siendo muchas veces, necesaria la hospitalización para rehidratación en un episodio grave de diarrea por RV (17-18, 101, 104).

En la literatura encontramos comparaciones de las manifestaciones clínicas de diarrea por RV que se reporta más grave, contra no RV, donde se describe, que RV presenta diarrea con duración de mínimo 5 días, todos nuestros niños tenían diarrea (criterio de inclusión) y 73% de DRV tuvieron más de 5 días con diarrea, se mencionan con más de 6 evacuaciones, nosotros encontramos más de 6 evacuaciones en el 80% de DRV, se refiere presencia de vómito de un 50-90%, el 96% de nuestros niños con DRV tuvo vómitos, se describen 6 vómitos por día en la literatura, nosotros detectamos más de 6 vómitos en 53% de niños con DRV, se refieren tres días de duración de vómito, nosotros observamos a 50% de los niños con más de dos días con vómito, se menciona fiebre de 38-39°C, nosotros encontramos en 80% de niños con DRV 38°C (17,18,49,102).

En el estudio realizamos un análisis comparando V/BP, que presentó diferencias, pero dentro de la comparación de los virus entre ellos, no ocasionan diarrea con la misma gravedad, detectamos que RV es el más grave con 15 puntos, con promedio de 6 días con diarrea, 8 evacuaciones en 24 horas, dos días con vómito, 6 vómitos en 24 horas, temperatura de 38.5°C, en comparación con ADV con una gravedad de 13.5 puntos, 5 días con diarrea, 6 evacuaciones máximo en 24 horas, 1.4 días con vómito y sólo dos vómitos máximo en 24 horas, con fiebre de 38°C, esto es similar a lo observado en otros estudios (171). AV es el menos grave con una puntuación de 11 en la escala de gravedad, días con diarrea de 3.5 días (el enteropatógeno con diarrea más corta y leve), 6 evacuaciones, un día con vómito y dos vómitos máximo en 24 horas, con fiebre de 38°C. Nuestros resultados son similares a lo que se ha descrito que la infección por AV sólo en 5 a 10% ocasiona diarrea y esta es leve, con 4 evacuaciones en 24 horas, tres días de duración y vómito en 20% con fiebre en 7% (213,214). Existen diferencias estadísticamente significativas de manifestaciones clínicas de RV contra ADV y AV, pero entre estos dos últimos no las hay, como observamos los signos y síntomas de diarrea por ADV, AV son similares y no son tan graves.

También se describen diarreas bacterianas graves *V.cholerae* que ocasiona grandes pérdidas hidroelectrolíticas por diarrea secretora, sólo se reportan brotes epidémicos sobre todo en países en desarrollo, en EUA el último caso epidémico fue en 1911 (300). En nuestro estudio sólo se aisló esta bacteria en un paciente, que presentó 3 días con diarrea, con 17 evacuaciones en 24 horas sólo un vómito con fiebre de 39.5°C, con calificación de gravedad total de 13 puntos. Sin embargo RV por la presencia de vómitos continuó siendo más grave, *V.cholerae* fue superada en la gravedad del cuadro diarreico que ocasiona por *Shigella* seguido por *Aeromona*.

El resto de los agentes etiológicos bacterianos y parasitarios causantes de diarrea también fueron menos graves que RV, hubo diferencias en sus características clínicas entre ellos, *Shigella* fue el segundo enteropatógeno más grave con 14 puntos, con promedio de 7 días con diarrea, 9 máximo de evacuaciones en 24 horas (el mayor número de evacuaciones de todos los enteropatógenos), un día con vómito y dos vómitos en 24 horas con fiebre de 39°C (la fiebre más alta).



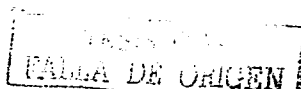
Salmonella con 13 puntos, presentó 7.5 días con diarrea (la diarrea más prolongada), 8.5 evacuaciones en 24 horas, un día con vómito y 1 en 24 horas, temperatura de 38.5%. *Campylobacter* con 13 puntos, 6 días con diarrea, 7 evacuaciones en 24 horas, un día con vómito y un vómito en 24 horas, sin fiebre, temperatura de 37.7°C (se ha descrito presencia de fiebre en 42%)(299). *Aeromonas* (sólo se detectaron tres en los dos años) con 14 puntos, 4 días con diarrea, 10 evacuaciones máximo (más evacuaciones que *Shigella*), un día con vómito y tres vómitos en 24 horas, fiebre de 39°C, aunque fueron pocas bacterias *Aeromonas* detectadas encontramos características parecidas a lo reportado previamente (297,298) Algunas características de las evacuaciones como sangre y azúcares reductores tuvieron diferencias de la etiología viral con la bacteriana y parasitaria.

Se ha demostrado que la colonización del intestino por microorganismos y sus toxinas capaces de invadir las células epiteliales ocasiona diarrea con sangre, los únicos enteropatógenos descritos capaces de ocasionar este daño han sido bacterias invasoras, las más frecuentes *Shigella*, *C. jejuni*, *E. Coli*, no se atribuyen diarreas disintéricas a agentes virales (285-301).

De los pacientes hospitalizados por diarrea de nuestro estudio se presentó sangre sólo en el 14% de las evacuaciones de pacientes con diarrea y el 83% de éstas evacuaciones eran de etiología bacteriana y parasitaria esta última con 17 veces más riesgo de presentar sanre en heces, del total de evacuaciones que contenían sangre se aisló en 75% a *Shigella* reportada como principal causante de síndrome disintérico (15,101,213,285,295,301). De las bacterias que encontramos el 40% de *Shigellas* presentaron sangre, se reporta en otros estudios de 12 a 32%, en segundo lugar encontramos a la *Salmonella* con el 32%, se ha reportado desde 4% hasta 34% de sangre en heces (285,295,301). Y en el 16% de los *Campylobacter*, se han reportado frecuencias desde 7% hasta de 47% (299). De los agentes virales detectados, sólo en escasos niños se presentó sangre en evacuaciones, no descartamos que se trate de infecciones mixtas con *E. Coli*. Corroboramos que cuando tenemos un paciente con diarrea aguda y sangre en heces, debemos pensar en etiología bacteriana principalmente.

En México se desconoce la prevalencia de intolerancia a carbohidratos posterior a una gastroenteritis aguda, en algunos países europeos se menciona una disminución de éste problema, desde 50-70% a 0-5%, debido al introducción de fórmulas lacteas más procesadas, además se mencionan factores predisponentes y algunos agentes enteropatógenos específicos que la ocasionan. Reportando principalmente a RV en 51 a 93% como causante de intolerancia a carbohidratos (113-115).

Se evaluó la presencia de azúcares reductores en las evacuaciones con una tira reactiva (clinitest) que mide además otros parámetros microscópicos. Se detectaron azúcares reductores por arriba de 200mg en el 10% de las evacuaciones, es baja la proporción de aparición de éstos azúcares debido a que éste fenómeno no se encuentra en el estadio agudo de la enfermedad diarrea, cuando nosotros recolectamos la muestra de heces (63). Del total de heces con azúcares reductores se detectó un agente viral el 93% de las evacuaciones y el 90% fue RV, sólo *Shigella* representó el 7% restante (101,102,240). La presencia de azúcares reductores en heces se encuentra relacionado con intolerancia transitoria a la lactosa, lo que podría ser un factor determinante para favorecer una diarrea prolongada en diarreas de etiología viral (113-115).



Además se encontró que las heces de niños con diarrea de etiología viral eran más ácidas con pH menor de 6.5, medidas con tira reactiva (clinitest) éstas tuvieron pH más ácido en 73% comparado con el de heces B/P que presentaron pH mayor de 6.5, con tres veces mayor frecuencia de etiología viral en evacuaciones ácidas, con significancia estadística (115).

Por todas las características clínicas del paciente y de las evacuaciones, diferentes en cada una de los enteropatógenos, se podría determinar la etiología de la enfermedad diarreica.

La salud humana es el resultado de las interacciones entre un conjunto de factores: medio ambiente socioeconómico, hábitos y estilos de vida .

El presente estudio es de los pocos que ha evaluado los factores de riesgo asociados a diarrea de etiologías diversas comparando virus contra bacterias y parásitos (103). Se realizó un análisis bivariado con 85 variables que podrían ser factor de riesgo para la presencia de los diferentes agentes etiológicos causantes de diarrea.

Los factores de riesgo estudiados, se engloban en tres grandes rubros: ambientales, socioeconómicos y de higiene.

Se conoce que la distribución geográfica de las enfermedades infecciosas está condicionada por los límites de tolerancia al clima y la posibilidad de supervivencia del agente infeccioso que las provocan. Así el clima desempeña un papel determinante en la distribución espacial y cantidad de población del agente transmisor de la enfermedad. Las variaciones periódicas, que se observan en la temperatura y la humedad del aire conllevan a cambios en parámetros fisiológicos como temperatura corporal, ritmo y frecuencia cardíaca, circulación sanguínea. Pueden afectar el metabolismo y sistema inmunológico, con mayor vulnerabilidad del organismo a enfermedades. La variabilidad del clima local puede hacer cambiar, la marcha anual de enfermedades, favoreciendo episodios epidémicos dentro del año (302).

Así pues las enfermedades diarreicas según la etiología, tienen un comportamiento, según la variabilidad ambiental, como el clima se puede comportar como elemento modificador desencadenante de la enfermedad diarreica. De tal forma que conociendo estos factores ambientales podríamos describir y pronosticar, tasas de frecuencia de algunas enfermedades, esto permitiría desarrollar estrategias nacionales a largo plazo para solucionar problemáticas de salud nacional

Se evaluaron factores ambientales. Ya que las temporadas están determinadas por factores climáticos se tomaron en cuenta, temperatura máxima y mínima durante el día de la recolección de la muestra de heces, humedad y pluviosidad. Se realizaron curvas ROC para determinar valores de corte con mayor sensibilidad y especificidad. Encontramos que los agentes virales se encuentran más en temporada de otoño-invierno con temperaturas mínimas menores a 11° C, presentando doce veces más riesgo, con una humedad mínima menor de 26% presentando seis veces más riesgo y con ausencia de pluviosidad ocho veces mayor riesgo de etiología viral, todas éstas diferencias son muy significativas. En estudios previos solamente se describe la asociación de factores climáticos para infección por RV (51, 57, 84, 91, 94-95).

Los agentes etiológicos de diarrea bacterianas y parasitarias se encontraron con mayor frecuencia en temporada de primavera-verano con temperaturas máximas mayores a 22° C presentando dos veces más riesgo. Con una humedad máxima de 79% presentó un riesgo 5.4 veces mayor y en presencia de pluviosidad con un promedio de 4.3 cc de lluvia principalmente *Shigella* presentando ocho veces más riesgo, todas éstas diferencias fueron muy significativas.

Si evaluamos cada uno de los agentes etiológicos descubrimos variación en la frecuencia de presentación, según factores ambientales. De los agentes virales RV es el que se caracteriza por su presentación en temporada de OI, cuando la temperatura mínima promedio es de 8.4°C (es el enteropatógeno más frecuente en en las temperaturas mínimas más frías), cuando la humedad es más baja, como se refiere en muchos países a nivel mundial (23-54). ADV y AV son virus que no predominan significativamente en alguna temporada, sin embargo AV se presenta en temperaturas y humedad más baja que ADV. Se ha mencionado que AV se presenta en invierno, en regiones templadas y en regiones donde el clima es tropical se presenta en temporada de lluvia, se describe un patrón estacional semejante a RV hay otros artículos que mencionan en la ciudad de México mayor frecuencia en PV, en nuestro estudio hubo mayor frecuencia en PV sin tener una diferencia significativa (213,214). ADV no tiene un patrón de presentación característica en alguna temporada del año, nosotros lo detectamos en niños con diarrea, con poco más frecuencia en temporada de PV con 58% (171).

De los enteropatógenos bacterianos y parasitarios *Shigella* es el agente que se presenta con mayor pluviosidad, temperatura mínima y humedad más altas, su mayor frecuencia 73% ocurre durante PV, al igual que otras bacterias en otros países se ha reportado en verano-otoño (247).

Salmonella la aislamos en niños con diarrea con mayor frecuencia durante el PV 64%, con 5 veces mayor riesgo en esta temporada, se ha reportado mayor ocurrencia de casos durante verano-otoño (238).

Cryptosporidium se presenta cuando la humedad es muy elevada 90% y con lluvia, su mayor frecuencia fue en OI, 75% se detectó en Septiembre y Noviembre. Se ha descrito su presencia durante Octubre a Febrero, excepto en Enero, durante los meses de lluvia (256).

Campylobacter es el segundo enteropatógeno, seguido de RV que tiene un patrón de presentación durante OI, cuando la temperatura mínima es baja 10°C, a diferencia de otros estudios que reportan mayor frecuencia en PV (durante los meses de Marzo a Septiembre)(247,299).

Las tendencias y variaciones estacionales pueden prever, enfermedades diarreicas de determinada etiología, como consecuencia del cambio climático. Además de las características clínicas y epidemiológicas, que proveen información, para determinar hasta cierto punto, la etiología de cuadros diarreicos, e iniciar una terapéutica temprana, apropiada y confiable además de la reposición de líquidos y electrolitos, dependiendo del grado de deshidratación de cada paciente.

Además de los ambientales otros factores de riesgo evaluados fueron hábitos higiénico domésticos, nivel socioeconómico y factores nutricionales, así como el antecedente de diarrea previa.

Las causas de enfermedades diarreicas se han atribuido tradicionalmente a problemas de abastecimiento de agua y saneamiento.

Para prevenir estas enfermedades, los gobiernos y organizaciones no gubernamentales se han centrado y a veces limitado a mejorar el abastecimiento de agua y saneamiento, así como fomentar la lactancia materna.

También la transmisión de enfermedades por la vía de ropa contaminada, es un viejo riesgo ya establecido desde el Levítico en la biblia, *Shigella* es una bacteria entérica que ha mostrado su propagación através de superficies y de manos a la boca, ha sido típicamente asociada a saneamiento inadecuado en el hogar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Shigella sonnei permanece viva en piel por más de 3 horas, y por más de 7 a 10 días en ropas de algodón en temperaturas frescas. El ser humano es el principal reservorio de esta bacteria, un estudio sugiere que el 7% de personas infectadas pueden excretar el microorganismo por más de un año (303).

Las prácticas de higiene en el hogar, incluyen higiene personal, medioambiente, superficies inanimadas y vivienda, se indica que más del 80% de de infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter* son adquiridas en el hogar, por la ruta fecal oral (304).

La desnutrición en un problema de salud pública en países en desarrollo, se ha demostrado que infecciones entéricas con patógenos específicos en diversos grados de desnutrición, la *Shigella* y *V. Cholerae* causan con mayor frecuencia diarrea en niños con déficit de peso que RV (270).

Para infección por *Salmonella* se han asociado factores de mayor riesgo los siguientes: no ser hijo primogénito, enfermos con diarrea en el hogar, uso reciente de antibióticos, vivienda con más de 3 habitantes, padre desempleado, también se menciona protección con la alimentación de seno materno (238).

Para medir la magnitud de los factores de riesgo, nosotros no seleccionamos niños sanos como controles, todos nuestros paciente tenían diarrea aguda, a todos se les realizó el mismo cuestionario, con el mismo personal, esto redujo el sesgo de selección, recuerdo y de información. La posibilidad de errores también fue reducida por un protocolo uniforme de procedimientos diagnósticos en los que se tomaron igual tanto casos como controles ya que una vez teniendo la muestra se realizó detección de enteropatógenos en heces fecales de cada paciente con la misma acuciosidad, para todos y cada uno de los enteropatógenos posibles, la medición de la magnitud de cada factor de riesgo se realizó con un análisis bivariado para todos los pacientes donde se detectó algún enteropatógeno, como caso se tomó a todo aquel paciente con diarrea dónde se detectó agente viral y controles donde se detectó otro agente infeccioso no viral, bacteriano o parasitario.

El personal de laboratorio estuvo cegado a la presencia de factores de riesgo, para evitar sesgos. Los factores confusores y efecto de modificación fue reducido por el análisis estratificado y multivariado de regresión logística para las variables significativas. Por lo tanto la magnitud de la asociación encontrada en este estudio, puede ser real.

Se observó en nuestro estudio que la diarrea de etiología bacteriana y parasitaria se asoció con mayores riesgos en familias con un nivel socioeconómico bajo: menor escolaridad materna tiene 1.04 veces más riesgo de diarrea BP por cada año menos estudiado, el riesgo atribuible (RA) es de 4.5%. La menor escolaridad paterna presenta un riesgo 1.08 veces mayor para DBP, con un RA = 10.6%.

El índice socioeconómico (INSE) bajo presentó un riesgo de 2.2 veces mayor para DBP con un impacto de RA = 55.8%. Las viviendas construidas con peor material presentaron un riesgo de 2.1 veces más para DBP y RA = 53.8%. Todos estos factores de riesgo para diarrea bacteriana y parasitaria son estadísticamente significativos.

También se asoció la diarrea de etiología bacteriana y parasitaria a familias de pacientes con deficientes hábitos higiénicos: aquellos niños que asistían a guardería presentaron riesgo de 2.3 veces más para DBP y RA 57.4%, el no hervir el biberón riesgo de 1.71 y RA = 41.5%, el no hervir el agua para preparar los alimentos presentó un riesgo de 1.67 y RA = 40%, el comer alimentos fuera de casa presentó un riesgo de 3.6 con un RA = 72.7%, no refrigerar los alimentos riesgo de 1.2 y RA = 17%, el que duerma más de una persona en la cama del bebé presentó un riesgo de 1.47 con RA = 32.3%, el no contar con baño en casa riesgo de 1.98 y RA = 49.5%, no contar con recipiente para la basura fuera de casa riesgo de y RA = 56.8%, tener animales dentro de la casa riesgo de 1.46 y RA 31.8%, la menor frecuencia del cambio de ropa de la madre riesgo de 2.5 y RA = 60%, el que una persona que no sea familiar cuide del niño riesgo de 1.96 y RA = 49%, la presencia de todos éstos malos hábitos higiénicos favorece más la diarrea bacteriana-parasitaria que la viral con una significancia estadística.

Se tomaron en cuenta algunos factores del estado nutricional del niño con diarrea: la no alimentación con seno materno favorece más la diarrea bacteriana y parasitaria, con un riesgo de 3.66 y RA = 72.6%, algunos parámetros tomados en cuenta que reflejaban pesos bajos al ingreso en la fase aguda reflejaban en cierto modo pérdida de peso por deshidratación como déficit de peso para la edad al ingreso por cada kilo de déficit que se presentó más en las diarreas de etiología viral, con un riesgo de 1.02 y RA = 2% y el grado de desnutrición al ingreso riesgo de 1.48 y RA = 32.7%, éstos parámetros ya no fueron significativos con los pesos de la fase convaleciente, por probable recuperación de la deshidratación.

El no haber presentado diarrea previa es riesgo para diarrea viral, riesgo de 2.67 y RA = 62.5%, y el haber tenido más de un episodio diarreico previo protege para diarrea viral y es riesgo para diarrea bacteriana y parasitaria riesgo de 1.5 y RA 34.3%.

Individualmente cada enteropatógeno se asoció en el análisis bivariado a determinados factores de riesgo por ejemplo el enteropatógeno más asociado a bajo nivel socioeconómico, deficiente higiene y no lactancia materna fue *Shigella* se asoció a baja escolaridad paterna, asistencia a guardería, no hervir el agua y los biberones, comer alimentos fuera de casa, dormir más de una persona en la cama del bebé, no contar con recipiente de basura fuera de la casa, menor frecuencia al cambio de ropa, la no alimentación con seno materno y la presencia de diarrea previa, todas con significancia estadística.

Salmonella se asoció a factores de riesgo como baja calidad de los materiales de la casa (cartón y lámina), comer alimentos fuera de casa, no alimentación con seno materno y diarrea previa del bebé, con significancia estadística.

Campylobacter se asoció con baja escolaridad paterna y materna, asistencia a guardería y tener animales en casa.

Los agentes parasitarios *Cryptosporidium* se asoció con baja escolaridad paterna, tener animales dentro de casa y presencia de cuadros de diarrea previos.

Los agentes virales no tuvieron asociación con factores de riesgo como bajo nivel socioeconómico ó higiene deficiente, en el caso de RV sólo hubo fuerte asociación a factores ambientales, temporada OI, temperatura mínima baja y humedad máxima baja.

Con todos los factores de riesgo que fueron significativos, se realizó un análisis de regresión logística y se introdujo en el modelo la edad de cada paciente como posible confusor, además se realizó un análisis factorial para determinar que variables podrían estar relacionadas entre sí para excluirlas del modelo, así pues se obtuvo un modelo final con 7 variables: edad, temporada, temperatura mínima ambiental, humedad máxima ambiental, asistencia a guardería, el material de las paredes de la casa y la educación del padre de familia, todas presentaron una significancia estadística dentro del modelo $p < 0.02$ y con p de todo el modelo < 0.001 , con un coeficiente de determinación $R^2 = 0.3853$.

Con el estudio hemos identificado ciertos factores de riesgo que favorecen infecciones gastrointestinales que requieren hospitalización, y podríamos usar ésta información para planear futuros programas de intervención para prevención y control de esta enfermedad.

Según el modelo final de regresión logística controlando estas variables, podríamos prevenir en aproximadamente 40% la enfermedad diarreica.

Sin embargo de la misma manera con que contamos con factores de riesgo para prevenir enfermedades diarreicas por agentes bacterianos y parasitarios, estas no son efectivas para prevenir diarreas por agentes virales, principalmente RV, que es el agente más frecuente y con los episodios diarreicos más graves observados, que requieren hospitalización.

Por lo tanto la única forma de prevenir y controlar la diarrea grave por RV es una vacuna efectiva, que por la prominencia de la enfermedad, ocasionaría un gran impacto sobre la salud en la infancia ya que podría prevenir anualmente de medio millón a un millón de defunciones en niños pequeños.

TESIS CON
PALLA DE CEMENTO

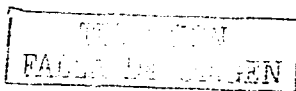
IX. CONCLUSIONES

- Se confirma que ha ocurrido un cambio en el patrón estacional de las enfermedades diarreicas.
- Ha disminuido la prevalencia de enfermedades diarreicas graves que requieren hospitalización durante la temporada de primavera-verano (40%), las cuales son debidas con mayor frecuencia a bacterias enteropatógenas y parásitos intestinales (60%) y se ha incrementado la prevalencia de éstas enfermedades durante la temporada de otoño-invierno (60%), las cuales son debidas sobre todo a agentes virales (84%).
- RV es el agente infeccioso detectado con mayor frecuencia de las evacuaciones de niños hospitalizados por diarrea 41%, seguido por *Shigella* 13%, *Salmonella* 5%, *Campylobacter* 3%, ADV 4% , AV 1% y *Cryptosporidium* 1%, entre otros.
- Los agentes virales son más frecuentes entre los 6-18 meses de edad, mientras que los agentes bacterianos y parasitarios muestran una distribución bifásica con mayor frecuencia en los 6-12 meses y 24-48 meses de edad.
- La gravedad de la diarrea viral es mayor (15 puntos) comparada con la diarrea bacteriana y parasitaria (13 puntos). Esta diferencia es debida a la mayor frecuencia y duración del vómito de la diarrea viral, que condiciona deshidratación más grave.
- La diarrea asociada a RV, es más grave (15 puntos), que la diarrea asociada a ADV (13) y AV (12).
- La temperatura y humedad ambientales bajas que ocurren durante la temporada de otoño - invierno son factores de riesgo para la presencia de diarrea viral.
- El bajo nivel socioeconómico, las deficientes condiciones de higiene y la estación de primavera -verano, son factores de riesgo asociados a diarrea de etiología bacteriana y parasitaria.
- El mejoramiento del nivel socioeconómico, de los hábitos de higiene y la alimentación al pecho materno son medidas preventivas que podrían tener mayor impacto para disminuir el riesgo de diarrea de etiología bacteriana y parasitaria.
- Estas mismas medidas parecen ser insuficientes para la prevención de la diarrea viral por lo que se debe considerar la posibilidad de otras medidas más específicas, como serían el desarrollo de vacunas seguras y eficaces.

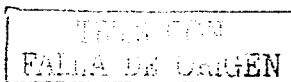
TEXIS CON
FALLA DE URGEN

X. BIBLIOGRAFIA

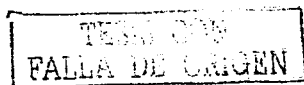
1. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull WHO* 1982; 60: 605-613.
2. Kumate J, Isibasi A. Pediatric diarrheal diseases: a global perspective. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: S21-S28.
3. Gómez A, Velázquez FR, Fierro H, et al. Rotavirus as a cause of diarrheal morbidity and mortality in Mexican children. *Resumen 519. Infectious Diseases Society of América. 1996 Annual Meeting. New Orleans, Louisiana. EUA*
4. Sidwell RW, PHD. Overview of viral agents in pediatric enteric infections. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: S44-S45.
5. Lew JF, Glass RI, Gangarosa RE, Cohen IP, Bern C, Moe CL. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987. *JAMA* 1991; 265: 3280-3284.
6. Kilgore PE, Holman RC, Clarke MJ, Glass RI. Trends of diarrheal disease-associated mortality in US children, 1968 through 1991. *JAMA* 1995; 274: 1143-1148.
7. Bern C, Martínez J, De Zoysa Y, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrheal disease: a ten year update. *Bull WHO* 1992; 70: 705-14.
8. Adams WR, Kraft LM. Epizootic diahea of infant mice: identification of the etiologic agent. *Science* 1963; 141: 359-60.
9. Malherbe HH, Harwin R, Ulrich M. The cytopathic effect of vervet monkey viruses. *S Afr Med J* 1963; 37: 407-11.
10. Mebus CA, Underdahl NR, Rhodes MB, Tweihaus MJ. Calf diarrhea (scours): reproduced with a virus from a field out-break. *Univ Nebraska Res Bull* 1969; 233:1-16.
11. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious non-bacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075-1081.
12. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH y Ruck BJ. Virus Particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973;2:1281-3.
13. Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2: 1497.
14. Bruce White GB, Ashton CI, Roberts C, Parry HE. Rotavirus in gastroenteritis. *Lancet* 1974; 21: 726.
15. Calderón E, Espejo R, González N, Hernández M, Romero P, Maulen I. Aspectos epidemiológicos de la gastroenteritis producida por rotavirus. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1978; 35: 45-55.
16. Espinoza EL, Colorado J, Padilla R, Cetina G, Durán G, Ruiz J. Frecuencia de gastroenteritis infecciosa aguda por rotavirus en niños de diversas poblaciones de la República Mexicana. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1983; 40 :188-91.
17. Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H. A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *J Infect Dis* 1981; 144: 218-24.



18. Mata L, Simhon A, Urrutia J, Kronmal RA, Fernández R, García B. Epidemiology of rotaviruses in a cohort of 45 Guatemalan Mayan Indian children observed from birth to the age of three years. *J Infect Dis* 1983 ; 148 : 452-61.
19. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B, Parrott RH, Kaslow R, Smith JI, Kapikian AZ. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *The Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 170-6.
20. Caeiro JP, Mathewson JJ, Smith MA, Jiang Z, Kaplan M, Dupont HL. Etiology of outpatient pediatric nondysenteric diarrhea: a multicenter study in the United States. *The Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 94-7.
21. Gastañaudy AS, Begue RE. Acute Gastroenteritis. *Clin Pediatr* 1999; 38: 1-12.
22. Ho Mei-Shang, Glass RI, Pinsky PF, Anderson LJ. Rotavirus as a cause of diarrheal morbidity and mortality in United States. *J Infect Dis* 1988; 158: 1112-6.
23. Pikerin LK, Evans DJ, Muñoz O, DuPont HL, Coello-Ramirez P, Vollet JJ, Conklin RH, Olarte J, Kohl S. Prospective study of enteropathogens in children with diarrhea in Houston and México. *J Pediatr* 1978; 93: 383-8.
24. Espejo RT, Calderón E, González N, Salomón A, Martuscelli A, Romero P. Presence of two distinct types of rotavirus in infants and young children hospitalized with acute gastroenteritis in México City. 1977. *J Infect Dis* 1979; 139: 474-7.
25. LeBaron ChW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM. Annual rotavirus epidemic patterns in North America. *Jama* 1990; 264:983-8.
26. Padilla L, Mendez M, Menchaca G, Contreras JF, Romero P, Puerto FI, Guiscafré H, Mota F, Herrera I, Cedillo R, Muñoz O, Calva J, Guerrero ML, Coulson BS, Greenberg HB, López S, Arias C. Antigenic and genomic diversity of human rotavirus VP4 in two consecutive epidemic season in México. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1688-92.
27. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin Shaoxiong, Smith JC, Woods PA, Clarke MJ, Ho Mei Shang, Gentsch JR. The epidemiology of rotavirus diarrhea in United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 194: S5-11
28. Matson DO, Estes MK. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J Infect Dis* 1990; 162: 598-604.
29. Jin Shaoxiong, Kilgore PE, Holman RC, Clarke MJ, Gangarosa EJ, Glass RI. Trends in hospitalizations for diarrhea in United States children from 1979 through 1992: estimates of the morbidity associated with rotavirus. *The Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 397-404.
30. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresse JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on new ICD-9 CM rotavirus- specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998; 177: 13-7.
31. Espinoza F, Panuagua M, Hallander H, Svensson L, Strannegard O. Rotavirus infections in young nicaraguan children. *The Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 564-71.
32. Pérez-Schael I. The impact of rotavirus disease in Venezuela. *J Infect Dis* 1996; 174 : S19-21.
33. Maldonado AJ, Bastardo JW. Prevalencia de subgrupos, serotipos y electroferotipos de rotavirus humanos en Cumaná. Venezuela. *Invest Clín* 1998; 39:39-51.



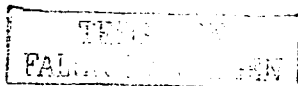
34. Gómez JA, Nates S, Castagnaro NR, Espul C, Borsa A, Glass R. En anticipación de una vacuna antirotavirus: revisión de estudios epidemiológicos sobre la diarrea por rotavirus en la Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3: 69-77.
35. Mata L, Lizano C, Hernández F, Mohs E, Herrero L, Peñaranda ME, Gamboa F, León J. Agentes infecciosos en la diarrea del niño hospitalizado en Costa Rica. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1977; 24: 955-69.
36. Ardern Holmes S, Lennon D, Pinnoek R, Nicholson R, Graham D, Teele D, Schousboe MC, Gillies M, Hollis B, Clarkin AM, Lindeman J, Stewart J. Trends in hospitalization and mortality from rotavirus disease in New Zealand infants. *The Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 614-9.
37. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 14-9.
38. Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund K-O, De Verdier Klíngenberg K, Uhnoo I, Svensson L. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 20-3.
39. Mrukowicz JZ, Krohicka B, Duplaga M, Kowalska-Duplaga K, Domański J, Szajewska H, Kantecki M, Iwańczak F, Pyrus T. Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 53-60.
40. Szűcs G, Új M, Mihály I, Deák J. Burden of human rotavirus-associated hospitalizations in three geographic regions of Hungary. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 61-5.
41. Berner r, Schumacher RF, Hameister, Forster J. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections - a hospital - based study over 10 y. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 426: 48-42.
42. Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 72-6.
43. Descloos JC, Rebière I, Letrillard L, Flahault A, Hubert B. Diarrhoea-related morbidity and rotavirus infection in France. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 42-7.
44. Ryan MJ, Brown RD, Gay NJ, Farrington, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 1): S12-8.
45. Djuretic T, Ramsay M, Gay N, Wall P, Ryan M, Fleming D. An estimate of proportion of diarrhoeal disease episodes seen by general practitioners attributable to rotavirus in children under 5 y of age in England and Wales. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 38-41.
46. Koopmans M, Van Asperen I. Epidemiology of rotavirus infections in Netherlands. *Acta Paediatr* 1999; 426: 31-7.
47. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff C-H. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr* 1999; 426: 24-30.
48. Ruggeri FM, Deelich S. Rotavirus infection among children with diarrhoea in Italy. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 426: 66-71.
49. Ishimaru Y, Nakano S, Nakano H, Oseto M, Yamashita Y. Epidemiology of group C rotavirus gastroenteritis in Matsuyama, Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 50-6.
50. Yamashiro T, Nakasone N, Higa N, Iwanaga M, Insisfengmay S, Phoumane T, Munnalath K, Sithivong N, Sisavath L, Phanthauamath B, Chomlasak K, Sisulath



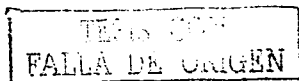
- P.Vongsanith P. Etiological study of diarrheal patients in Vientiane, Lao people's Democratic Republic. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2195-9.
51. Barnes GL., Uren E, Steves KB, Bishop RF. Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne, Australia, from April 1980 to March 1993. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 133-8.
 52. Seah Lee W. Gastrointestinal infections in children in the Southeast Asia Region: emerging issues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30: 241-5.
 53. Gomwalk NE, Umoh UJ, Goshham LT, Ahmad AA. Influence of climatic factors on rotavirus infection among children with acute gastroenteritis in Zaira, Northern Nigeria. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 293-7.
 54. Radwan SF, Gabr MK, EL-Maraghi S, EL-Saifi AF. Serotyping of group A rotaviruses in Egyptian neonates and infants less than 1 year old with acute diarrhea. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2996-8
 55. Rodger SM, Schnagl RD, Holmes IH. Biochemical and biophysical characterization of diarrhea viruses of human and calf origin. *Journal of Virology* 1975; 16: 1229-35.
 56. Shaw AL, Rothnagel R, Zeng CQ-Y, Lawton JA, Ramig RF, Estes MK, Venkataram Prasad BV. Rotavirus structure: interactions between the structural proteins. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 21-7.
 57. Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers 1996: 1657-1708.
 58. Poncet D, Aponte C, Cohen J. Structure and function of rotavirus nonstructural protein NSP3. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 29-35.
 59. González RA, Torres-Vega MA, López S, Arias CF. In vivo interactions among rotavirus nonstructural proteins. *Arch Virol* 1998; 143: 981-996.
 60. Tian P, Ball JM, Zeng CQ-Y, Estes MK. Rotavirus protein expression is important for virus assembly and pathogenesis. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 69-77.
 61. Hoshino Y, Kapikian AZ. Classification of Rotavirus VP4 and VP7 serotypes. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 99-111.
 62. Davidson GP, Barnes GL. Structural and Functional abnormalities of the small intestine in infants and young children with rotavirus enteritis. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 181-6.
 63. Barnes GL, Townley RW. Duodenal mucosal damage in 31 infants with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1973; 48: 343-9.
 64. Jourdan N, Brunet JP, Sapin C, Blais A, Cotte-Lafitte J, Forestier F, Quero AM, Trugnan G, Servin AL. Rotavirus infection reduces sucrose-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton. *J virol* 1998; 72: 7228-36.
 65. Rollo EE, Kumar KP, Reich NC, Cohen J, Angel J, Greenberg HB, Sheth R, Anderson J, Oh B, Hempson SJ, Mackow ER, Shaw RD. The epithelial cell response to rotavirus infection. *J Immunol*, 1999; 163: 4442-52.
 66. Pérez JF, Ruiz MC, Chermello ME, Michelangeli F. Characterization of a membrane calcium pathway induced by rotavirus infection in cultured cells. *J Virol* 1999; 73: 2481-90.
 67. Ruiz MC, Abad MJ, Charpillienne A, Cohen J, Michelangeli F. Cell lines susceptible to infection are permeabilized by cleaved and solubilised outer layer proteins of rotavirus. *J Gen Virol* 1997; 78: 2883-93.



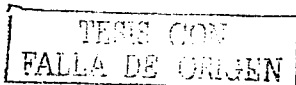
68. Shaw RD, Hempson SJ. Replication as a determinant of the intestinal response to rotavirus. *J Infect Dis* 1996; 174: 1328-31.
69. Colomina J, Gil MT, Codoñer P, Buesa J. Viral proteins VP2, VP6, and NSP2 are strongly precipitated by serum and fecal antibodies from children with rotavirus symptomatic infection. *J Med Virol* 1998; 56: 58-65.
70. Begue RE, Martin P, Dennehy PH. Serologic responses by immunoblot following natural infection with rotavirus serotypes G1 and G4 in children. *Journal of Medical Virology* 1998; 56: 52-7.
71. Clark HF, Dolan KT, Horton, Slight P, Palmer J, Plotkin SA. Diverse serologic response to rotavirus infection of infants in a single epidemic. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 626-31.
72. Ofit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: the sLies are clearing. *J Infect Dis* 1996; 174 (suppl): S59-64.
73. Matson DO. Protective immunity against group A Rotavirus infection and illness in infants. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 129-39.
74. Velázquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Calva JJ, Morrow AL, Glass RI, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Serum antibody as a Marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 1602-9.
75. Bishop RF, Barnes GI, Cipriani E, Lund JS. Clinical Immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983 ;309: 72-6.
76. Courbot G, Beraud MJ, Gouandjika I. Prospective longitudinal study of rotavirus infections in children from birth to two years of age in Central Africa . *Ann Inst Pasteur Virol* 1988; 139: 421-8.
77. Reyes RR, Hossain MM , Midthun K Kapikian AZ, Naguib T, Zaki AM, DuPont HL. An observational study of naturally acquired immunity to rotavirus diarrhea in a cohort of 363 Egyptian children. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 981-8.
78. Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. Protection from rotavirus reinfection. 2 year prospective study. *J Infect Dis* 1991;164:277-83.
79. Bhan MK, Lew JF, Sazawal S, Das BK, Gentsch JR, Glass RI. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis* 1993; 168: 282-7.
80. Ward RL, Bernstein DI. For de U.S. rotavirus vaccine efficacy group. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. *J Infect Dis* 1994; 169: 900-4.
81. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-8.
82. Newburg DS, Peterson JA, Ruiz-Palacios GM, Matson DO, Morrow AL, Shults J, Guerrero ML, Chaturvedi P, Newburg S, Scallan CD, Taylor MR, Ceriani RL, Pickering LK. Role of human-milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet* 1998; 351: 1160-4.
83. Peterson JA, Patton S, Hamosh M. Glycoproteins of the human milk fat globule in protection of the breast-fed infant against infections. *Biol Neonate* 1998; 74:143-62.
84. Kapikian AZ, Dienstag JL, Purell RH. Immune electron microscopy as a method for the detection, identification, and characterization of agents not cultivable in an invitro system. In: Rose NR, Friedman H, eds. *Manual of clinical immunology*, 2nd ed. Washington, DC: Am Soc Microbiol 1980: 70-83.



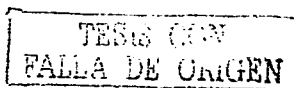
85. Wyatt RG, Kapikian AZ, Thornhill TS. In vitro cultivation in human fetal intestinal organ culture of a reovirus-like agent associated with nonbacterial gastroenteritis in infants and children. *J Infect Dis* 1974; 130: 523-8.
86. Kapikian AZ, Kim HW, Wyatt RG, Lee Cline W, Arrobio JO, Brandt CD, Rodriguez WJ, Sack DA, Chancock RM, Parrott RH. Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infants and young children. *N Engl J Med* 1976; 294: 965-72.
87. Holmes HL. Development of rotavirus molecular epidemiology: electropherotyping. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 87-91.
88. Thomas EE, Pucerman ML, Kawano E, Curran M. Evaluation of seven immunoassays for detection of rotavirus in pediatric stool samples. *J Clin Microbiol* 1998; 25: 286-91.
89. Lebaron CHW, Allen JR, Hebert M, Woods P, Lew J, Glass RI. Outbreaks of summer rotavirus linked to laboratory practices. *The Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 860-5.
90. Masendycz PJ, Palombo EA, Gorrell RJ, Bishop RF. Comparison of enzyme immunoassay, PCR and type-specific cDNA probe techniques for identification of group A rotavirus gene 4 types (P types). *J Clin Microbiol* 1997;35: 3104-8.
91. Vial PA, Kotloff KL, Losonsky GA. Molecular epidemiology of rotavirus infection in a room for convalescing newborns. *J Infect Dis* 1988; 157: 668-73.
92. Eiden JJ, Verleur DG, Vonderfecht SL, Yolken RH. Duration and pattern of asymptomatic rotavirus shedding by hospitalized children. *The Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 564-9.
93. Bishop RF. Natural history of human Rotavirus infection. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 119-28.
94. Foster SO, Palmer EL, Gary GW. Gastroenteritis due to rotavirus in an isolated pacific island group: An epidemic of 3,439 cases. *J Infect Dis* 1980; 141: 32-39.
95. Gomwalk NE, Umoh UJ, Gosham LT, Ahmad AA. Influence of climatic factors on rotavirus infection among children with acute gastroenteritis in Zaria, Northern Nigeria. *J Trop Pediatr* 1993; 39: 293-7.
96. Villa S, Guiscaire H, Martínez H, Muñoz O, Gutierrez G. Seasonal diarrhoeal mortality among mexican children. *Bull WHO* 1999;77: 375-9.
97. Middleton PJ, Szymanski MT, Abbott GD, Bortolussi R, Hamilton JR. Orbivirus acute gastroenteritis of infancy. *Lancet* 1974;1:1241-4.
98. Bryden AS, Davies HA, Hadley RE, Flewett TH, Morris CA, Oliver P. Rotavirus enteritis in the West Midlands during 1974. *Lancet* 1974; 2: 241-3.
99. Vega-Franco L, Carvajal A, Velasco F, Galindo E, Romo G, Gumboa JD. El vómito como indicador clínico de la diarrea por rotavirus. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1985; 42: 169-74.
100. Pikerling LK. Rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis* 1985; S2-S6.
101. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya Ch, Overturf G, Portnoy B. Rotavirus gastroenteritis. *AJDC* 1987; 141: 161-6.
102. Maki M. A prospective clinical study of rotavirus diarrhoea in young children. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 107-13.
103. Sweilem M. Neutral fat in stool as clinical indicator of rotavirus diarrhoea in under-five children. *J Trop Pediatr* 1990; 36: 265.



104. Juarez-Figueroa L, Marin -López A, Morales-Romero R, Ruiz-Arguelles A. Prevalencia y características de la infección por rotavirus en niños con gastroenteritis en la ciudad de Puebla. *Rev Invest Clín* 1984; 36: 327-31.
105. Delage G, McLaughlin B, Berthiaume L. Aclinical study of rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr*. 1978; 93: 455-7.
106. Hjelt K, Nielsen H, Paerregaard A, Grauballe PC, Krasilnikoff PA. Acute gastroenteritis in children attending day-care centers with special reference to rotavirus infections. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:763-8.
107. Hjelt K, Krasilnikoff PA, Grauballe PC, Rasmussen W. Clinical features in hospitalized children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr Scand* 1985;74: 96-101.
108. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 1998; 20:1844-8.
109. Pickering I.K, Bartlett AV, Reves RR, Morrow A. Asymptomatic excretion of rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers. *J Pediatr* 1988; 112:361-5.
110. Velázquez FR, Calva JJ, Guerrero ML. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *The Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 54-61.
111. Walker-Smith JA, Phillips AD. Is prolonged rotavirus infection a common cause of protracted diarrhoea. *Arch Dis Child* 1999; 81: 193.
112. Sood M, Booth IW. Is prolonged rotavirus infection a common cause of protracted diarrhoea?. *Annotations* 1997; 309-10.
113. Szajewska H, Kantecki M, Albrecht P, Antoniewicz. Carbohydrate intolerance after acute gastroenteritis-a disappearing problem in Polish children. *Acta Paediatr* 1997;86: 347-50.
114. Trounee JQ, Walker-smith JA. Sugar intolerance complicating acute gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1985;60:986-90.
115. Beattie RM, Vieira MC, Phillips AD, Meadows N, Walker-Smith JA. Carbohydrate intolerance after rotavirus gastroenteritis: a rare problem in the 1990s. *Arch Dis Child* 1995; 72: 466.
116. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, Uhnoo I, Greenberg SJ, Schakel K, Zhaori G, Fitzgerald J, Chong S, El-Yousef M, Nemeth A, Brown M, Piccoli D, Hyams J, Ruffin D, Rossi T. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996; 174: 8-15.
117. Petersen ByC, Biermanns D, Kuske M, Schakel L, Meyer- Junganel, Mildenberg. New aspects in a murine model for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1190-5.
118. Bobo L, Ojeh C, Chiu D, Machado A, Colombani P, Schwarz. Lack of evidence for rotavirus by polymerase chain reaction/enzyme immunoassay of hepatobiliary samples from children with biliary atresia. *Pediatr Res* 1997; 41: 229-34.
119. Levine M, Hjelm M, Kay JDS, Pincott JR, Gould JD, Dinwiddie R. Hemorrhagic shock and encephalopathy: a new syndrome with high mortality in young children. *Lancet* 1983; ii:64-7.
120. Makino M, Tanabe Y, Shinozaki K, Matsuno S, Furuya T. Hemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection. *Acta Paediatr* 1996;85: 632-4.



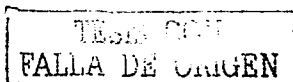
121. Ching-Chou I, Chang -Hsi Tsai, Fuu-Jen Tsai. Rotavirus associated with poliomyelitis-like syndrome. *The Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 930-1.
122. Gregorio L, Sutton CL, Lee DA. Central pontine myelinolysis in a previously healthy 4-year-old child with acute rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 1997; 738-43.
123. Limbos MA, Lieberman JM. Disseminated intravascular coagulation associated with rotavirus gastroenteritis: report of two cases. *Clin Infect Dis* 1995; 22: 834-6.
124. Bogstedt AK, Johansen K, Itata H, Kim M, Casswall T, Svensson L, Hammarstrom. Passive immunity against diarrhoea. *Acta Paediatr* 1996; 85: 125-8.
125. Yolken RH, Losonsky GA, Vonderfecht S, Leister F, Wee SB. Antibody to human rotavirus in cow's milk. *N Engl J Med* 1985; 312: 605-10.
126. Hilpert H, Brussow H, Mietens C, Sidoti J, Lerner L, Werchau H. Use of bovine milk concentrate containing antibody to rotavirus to treat rotavirus gastroenteritis in infants. *J Infect Dis* 1987; 156: 158-66.
127. Guarino A, Guandalini S, Albano F, Mascia A, Ritis G, Rubino A. Eteral immunoglobulins for treatment of protracted rotaviral diarrhea. *The Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 612-4.
128. Guarino A, Canani RB, Russo Stefania Albano F, Berni M, Ruggeri FM, Donelli G, Rubino A. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994; 93: 12-6.
129. Brunser O, Espinoza J, Figueroa G, Araya M, Spencer E, Hilpert H, Link-Amster H, Brussow H. Field trial of an infant formula containing anti-rotavirus and anti-*escherichia coli* milk antibodies from hiperimmunized cows. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 63-72.
130. Davidson G, Tam J, Kiruhakaran C. Passive protection against hospital acquires symptomatic rotavirus gastroenteritis in India and Hong Kong. Abstract 90. NASPGN-ESPGAN Meeting. Houston, 1994; 351.
131. Taminiau JA, Kinderziekenhuis E. Can actively treat rotavirus gastroenteritis?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19: 473-5.
132. Mitra AK, Mahalanabis D, Ashraf H, Unicomb L, Eeckels R, Tzipori S. Hyperimmune cow colostrums reduces diarrhoea due to rotavirus: adouble-blind, controlled clinical trial. *Acta Paediatr* 1995; 84:996-1001.
133. Sarker SA, Casswall TH, Mahalanabis D, Alam N, Albert MJ, Brussow H, Fuchs G, Hammerstrom L. Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrums. *Pediatr Infect Dis* 1998; 17: 1149-54.
134. Ylitalo S, Uhari M, Rasi S, Pudas J, Leppaluoto J. Rotaviral antibodies in the treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Acta Paediatr* 1998; 87: 264-7.
135. De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull WHO* 1985; 63:569-83.
136. Memorandum de la OMS enfermedades diarreicas. Prioridades en la investigación de vacunas contra las enfermedades diarreicas: Memorandum de una reunión de la OMS 1991. *Bol Sanit Panam* 1993; 114: 213-27.
137. Clark HF, Borian PE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season *J Infect Dis* 1988; 158: 570-87.



138. Clark HF, Ofit PA, Ellis RW, Eiden JJ, Krahl D, Shaw AR, Pichichero M, Treanor JJ, Borian FE, Bell LM, Plotkin SA. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 1996; 174: S73-80.
139. Ruuska T, Vesikari T, Delem A, André FE, Beards GM, Flewett TH. Evaluation of RIT 4237 Bovine rotavirus vaccine in newborn infants: correlation of vaccine efficacy to season of birth in relation to rotavirus epidemic period. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 269-78.
140. Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Schiff GM, Ward RL. Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study. *J Infect Dis* 1991; 164: 277-83.
141. Flores J, González M, Pérez M, Cunto W, Pérez-Schael I, García D, Daoud N, Chanock RM, Kapikian AZ. Protection against severe rotavirus diarrhoea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *Lancet* 1987; 18: 882-4.
142. Vesikari T, Joensuu J. Review of rotavirus vaccine trials in Finlandia. *J Infect Dis* 1996; 174: S81-7.
143. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996; 174 S65-72.
144. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Bernstein DI, Pichichero ME, Zito ET, Mack ME, Davidson BL, Kapikian AZ. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines- report of the national multicenter trial. *Pediatrics* 1996; 97: 7-13.
145. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, Spriggs DR, Ward RL. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 287-90.
146. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *The Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 334-40.
147. Pérez-Schael I, Guntíñas MJ, Pérez M, Pagone V, Rojas AM, González R, Cunto W, Hocino Y, Kapikian AZ. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997; 17: 1181-7.
148. Linhares AC, Lanata CF, Hausdorf WP, Gabbay YB, Black RE. Reappraisal of the Peruvian and Brazilian lower titer tetravalent rhesus-human reassortant rotavirus vaccine efficacy trials: analysis by severity of diarrhea. *The Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1001-6.
149. Glass RI. Commentary: Reanalysis of the results of two rotavirus vaccine trials: appraisal of the reappraisal. *The Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1006-7.
150. FDA Licenses rotavirus vaccine for infants. *Am J Health-System Pharm* 1998 ; 55: 2226-8.
151. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. *MMWR* 1999; 282:520-1.
152. Rennels MB, Parashar UD, Holman RC, Le Cht, Chang H-G, Glass RI. Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *The Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 924-5.
153. Barnes G. Intussusception and rotavirus vaccine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 375-7.
154. Hirhoshi S, Noriko K, Tasuke K. Rotavirus vaccine put on hold. *Lancet* 1999; 354: 9187.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

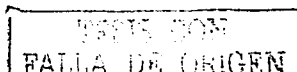
155. Tattam, Ruth Bishop: rotavirus and vaccines. *Lancet* 1999; 353: 1860.
156. United States Agency for international Development Child survival 1985-1990: a sixth report to Congress on the USAID program, Washington DC, USAID; 1991.
157. Subcommittee on Acute Gastroenteritis, 1992 to 1995. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996; 97: 424-36.
158. Szajewska H, Hoekstra H, Sandhu B, The Working Group on acute Diarrhoea of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 522-7.
159. Mota F. Hidratación oral y diarreas. *Mc Graw-Hill Interamericana Ed* 2000; 54-91.
160. Consejo Nacional para el Control de las Enfermedades Diarreicas. Evaluación externa del programa nacional de control de las enfermedades diarreicas, México. 1994
161. Shornikova A-V, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 399-404.
162. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera LRN, Lescano AGMeza R, Madico G. A placebo- controlled trial of *lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
163. Lieberman JM. Rotavirus and other viral causes of gastroenteritis. *Pediatr Ann* 1994; 23: 529-35.
164. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *New Engl J Med* 1991; 325: 252-64.
165. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA* 1993; 269: 627-30.
166. Middleton PJ, Szymansky MT, Petric M. Viruses associated with acute gastroenteritis in young children. *Am J Dis Child* 1977; 131: 733-7.
167. Xu Ay, Liu JC, Qui FX. Studies on the detection of rotavirus and other viruses in summer infant gastroenteritis. *Clin J Microbiol Immunol* 1984; 4: 112-4.
168. Espejo RT, Calderon E, González N, Salomón A, Martscelli A, Romero P. Rotavirus gastroenteritis in hospitalized infants and young children in México city. *Rev Lat amer Microbiol* 1978; 20: 239-46.
169. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B, Parrot RH, Kaslow RA, Smith J, Kapikian AZ. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *The Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 170-6.
170. Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, Pothier P, Kohli E. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3055-8.
171. Madeley CR, Frepath. The emerging role of adenoviruses as inducers of gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis* 1986; 86: S63-74.
172. Graham FL, Smiley J, Russell WC. Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5. *J Gen Virol* 1977; 36: 59-72.
173. Moosai RB, Carter MJ, Madeley CR. Rapid detection of enteric adenovirus and rotavirus: a simple method using polyacrylamide gel electrophoresis. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1404-8.



 TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

174. Flewett TH, Bryden AS, Davis HA. Epidemic viral enteritis in a long stay children's ward. *Lancet* 1975; 1: 4-5.
175. Davidson GP, Bishop RF, Townley RRW. Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet* 1977; 1: 361.
176. Madeley CR. Viruses in the stools. *J Clin Pathol* 1979; 32: 1-10.
177. Dowling JM, Wynne H. Role of enteric adenoviruses and rotaviruses in infantile gastroenteritis. *Lancet* 1981; 2 :305-6.
178. Yolken RH, Lawrence F, Leister F. Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants. *J Pediatr* 1982; 101: 21-6.
179. Cevenini R, Mazzaracchio R, Rumpianesi F, et al. Prevalence of enteric adenovirus from acute gastroenteritis: A five-year study. *Eur J Epidemiol* 1987 ; 3: 147-50.
180. Cruz JR, Cáceres P, Cano F, et al. Adenovirus types 40 and 41, and rotaviruses associated with diarrhea in children from Guatemala. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1780-8.
181. Kim KH, Yang JM, Joo SI , et al. Importance of rotavirus and adenovirus types 40 and 41 in acute gastroenteritis in Korean children. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2279-84.
182. Kaplan JE, Gary GW, Baron RC. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis an the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 756-61.
183. Greenberg HB, Valdesuso J, Yolken RH. Role of Norwalk virus in outbreaks of nonbacterial gastroenteritis. *J Infect Dis* 1979; 139: 564-8.
184. Fankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, Ando TA, Glass RI. Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 1998; 178: 1571-8.
185. Bean NH, Griffin PM. Foodborne disease outbreaks in the United States, 1973-1987: pathogens, Vehicles, and trends. *J Food Protect* 1990; 53: 804-7.
186. Levy DA, Bens MS, Craun GF, Calderon RL, Herwaldt BL. Surveillance for waterborne- disease outbreaks- United States, 1995-1996. *MMWR* 1998; 47: (SS-5): 1-34.
187. Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L. Epidemiology of Calicivirus Infections in Sweden, 1994-1998. *J Infect Dis* 2000; 181 (suppl 2): S275-80.
188. Inouye S, Yamashita K, Yamadera S, Yoshikawa M, Kato N, Okabe N. Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: pediatric cases and outbreak incidents. *J Infect Dis* 2000; 181 (suppl 2): S270-4.
189. Mounts AW, Ando T, Koopmans M, Bresee JS, Noel J, Glass RI. Cold weather seasonality of gastroenteritis Associated with Norwalk-like Viruses. *J Infect Dis* 2000; 181 (suppl 2): S284-7.
190. Pang XL, Honma S, Nakata S y Vesikari T. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J Infect Dis* 2000; 181 (suppl 2): S288-94.
191. Jiang X, Graham DY, Wang K, et al. Norwalk virus genome cloning and characterization . *Science* 1990; 1580 - 3.
192. Jiang X, Wang M, Graham DY, et al. Expression, self- assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *J Virol* 1992; 66 : 6527 - 32.
193. Graham DY, Jiang X, Tanaka T, et al. Norwalk virus infection of volunteers: New insights based on improved assays. *J Infect Dis* 1994; 170 : 34 -43.

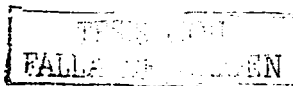
194. Jiang X, Matson DO, Velázquez FR, et al. A study of Norwalk-related viruses in Mexican children. *J Med Virol* 1995 ; 47: 309 -16.
195. Kapikian AZ, Estes MK, Chanock RM. Norwalk group of viruses. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott - Raven Publish 1996 : 783 -810.
196. Numata K, Nakata S, Jiang XJ, Estes MK, Chiba S. Epidemiological study of Norwalk virus infections in Japan and Southeast Asia by Enzyme-Linked Immunosorbent Assays with Norwalk virus capsid protein produced by the baculovirus expression system. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 121-6.
197. Gray JJ, Jiang X, Morgan-Capner P, et al. Prevalence of antibodies to Norwalk virus in England : Detection by enzyme-linked immunosorbent assay using baculovirus-expressed Norwalk virus capsid antigen. *J Clin Microbiol* 1993 ; 31:1022 - 5.
198. Storr J, Rice S, Phillips Ad, et al. Clinical associations of Norwalk-like virus in the stools of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5 : 576 - 80.
199. Ball JM, Estes MK, Hardy ME, Conner ME, Opekun AR, Graham DY. Recombinant Norwalk virus-like particles as an oral vaccine. *Arch Virol Suppl* 1996 :12: 243- 9.
200. Madeley CR, Cosgrove BP. 28nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet* 1975; 2: 451-2.
201. Matsui SM, Greenberg HB. Astroviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds *Fields Virology* , 3rd ed . Lippincott-Raven Publish 1996; 811- 24.
202. Glass IR, Noel J, Mitchell D, Herrmann JE, Blacklow NR, Pickering LK, Dennehy P, Ruiz-Palacios G, Guerrero ML, Monroe SS. The changing epidemiology of astrovirus - associated gastroenteritis: a review. *Arch Virol Suppl* 1996 ; 12 : 287-300.
203. Mitchell DK, Monroe SS, Jiang X, Matson DO, Glass RI, Pickering LK. Virologic features of an astrovirus diarrhea outbreak in day care center revealed by reverse transcriptase- polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1995; 172: 1437-44.
204. Carter MJ, Willcocks MM. The molecular biology of Astroviruses. *Arch Virol Suppl* 1996 : 12: 277- 85.
205. Mitchell DK, Van R, Morrow A, Monroe SS, Glass RI, Pickering LK. Outbreaks of astrovirus gastroenteritis in day care centers. *J Pediatr* 1993; 123: 725-32.
206. Mitchell DK, Matson DO, Cibitt WD, Jackson LJ, Willcocks MM, Pickering LK, Carter MJ. Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia. *The Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 249-54.
207. Palombo EA, Bishop RF. Annual incidence, serotype distribution, and genetic diversity of human astrovirus isolates from hospitalized children in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol* 1996 : 34 : 1750 -3.
208. Gaggero A, O' Ryan M, Noel JS, Glass RI, Monroe SS, Mamani N, Prado V, Avendaño LF. Prevalence of astrovirus infection among Chilean children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3691-3.
209. Unicomb LE, Banu NN, Azim A, Bardhan PK, Faruque ASG, Hall A, Moe CL, Noel JS, Monroe SS, Albert MJ, Glass RI. Astrovirus infection in association with acute, persistent and nosocomial diarrhea in Bangladesh. *The Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 611-4.
210. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, Blacklow NR. Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 1991; 324: 1757- 60.



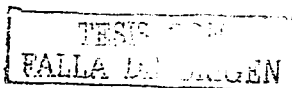
211. Cruz JR, Bartlett AV, Herrmann JE, et al. Astrovirus-associated diarrhea among Guatemalan ambulatory rural children. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1140-4.
212. Walter JE, Mitchell DK, Guerrero ML, Matson DO, Pickering LK, Ruiz Palacios Guillermo. Community-based assessment of human astrovirus-associated gastroenteritis in children of periurban area in México City by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Pediatr Res* 1999; 45: 177.
213. Guerrero ML, Noel JS, Douglas K, Mitchell DK, Calva JJ, Morrow AL, Martínez J, Rosales G, Velázquez FR, Monroe SS, Glass RI, Pickering I.K Ruiz-Palacios G. A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in México City. *The Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 723-7.
214. Maldonado Y, Cantwell M, Old M, Hill D, Sanchez ML, Logan L, Millan-Velasco F, Valdespino JL, Sepulveda J, Matsui S. Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J Infect Dis* 1998; 178: 334-9.
215. Cramblett HG, Siewers CME. The etiology of gastroenteritis in infants and children, with emphasis on the occurrence of simultaneous mixed viral-bacterial infections. *Pediatrics* 1965; June: 885-98.
216. Morayta A, Hill J, Macorra R, Sarmiento R, Gutiérrez S, Pezzotti MA, Rentería. Etiología del síndrome diarreico agudo en un servicio de urgencias pediátricas. *Rev Mex Pediatr* 1993; 60:10-5.
217. Benítez O, Uribe F, Navarro A, Hernández D, Ruiz J, Cravioto A. Etiología de la diarrea con sangre en niños de una comunidad rural. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 65 - 70.
218. Seah Lee W. Gastrointestinal infections in children in the southeast Asia. *Region Emerging Issues. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 30: 241-5.
219. Kim KH, Shu Y S, Kim C W, Cho Y Y. Etiology of childhood diarrhea in Korea. *J Clin Microbiol* 1989; 12: 1192-6.
220. Caprioli A, Pezzella C, Morelli R, Gianmanco A, Arista S, Crotti D, Facchini M, Guglielmetti P, Piersimoni C, Luzzi I. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. *The Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 876-83.
221. Casalino M, Usuf MW, Nicoletti M, et al. A two-year study of enteric infections associated with diarrhoeal diseases in children in urban Somalia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 637-41.
222. Arreguín L, Blanco F, Arreguín MC. Etiología de la diarrea en niños no hospitalizados. *Rev Mex Pediatr* 1993; 60: 6-9.
223. Howard P, Alexander ND, Atkinson A, Clegg AO, Gerega C, Javati A, Kajoi M, Lupiwa S, Lupiwa T, Mens M, Saleu G, Sanders RC, West B, Alpers MP. Bacterial, viral and parasitic aetiology of paediatric diarrhoea in the highlands of Papua New Guinea. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 10-4.
224. Black RE, Merson MH, Rahman MM, Yunus M, Alim MA, Huq I, Yolken RH, Curlin GT. A two-year study of bacterial, viral, and parasitic agents associated with diarrhea in rural Bangladesh. *J Infect Dis* 1980; 142: 660-4.
225. Stanton B, Silimperi DR, Khatun K, et al Parasitic, bacterial and viral pathogens isolated from diarrhoeal and routine stool specimens of urban Bangladesh children. *J Trop Med Hyg* 1989; 92: 46-55.
226. Mikhail LA, Hyams KC, Podgore JK, et al. Microbiologic and clinical study of acute diarrhoea in children in Aswan, Egypt. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 59-65.

TESIS SIN
 FALLA DE ORIGEN

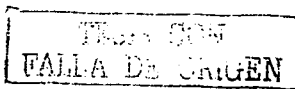
227. Nataro J, Kaper J. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 142-201.
228. Darwin KH, Miller VL. Molecular basis of the interaction of *Salmonella* with the intestinal mucosa. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 405-28.
229. Farmer JJ, Davis BR, Hickman-Brenner FW. Biochemical identification of new species and biogroups of enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 1985; 21: 46-76.
230. Curi de Montbrun SE, Clearelli AS. Salmonella en algunos tipos de alimentos carnes. Bol of Sanit Panam 1979; 87: 224-30.
231. CDC. Multistate outbreak of *Salmonella* serotype agona infections linked to toasted oats cereal-United States, April-May, 1998. MMWR 1998; 47: 462-4.
232. Cook KA, Dobbs TE, Hlady WG, Wells JG, Barret TJ, Puhf ND, Lancette GA, Bodager DW, Toth BL, Genese CA, Highsmith AK, Pilot KE, Finelli L, Swerdlow DL. Outbreak of *salmonella* serotype hartford infections associated with unpasteurized orange juice. JAMA 1998; 280: 1504-9.
233. CDC. Outbreak of *salmonella* serotype muenchen infections associated with unpasteurized orange juice-United States and Canada, June 1999. JAMA 1999; 282: 726-8.
234. Beneden V, Keene WE, Strang RA, Werker DH, King AS, Mahon B, Hedberg K, Bell A, Kelly M, Balan V, Mac Kenzie WR, Fleming D. Multinational outbreak of salmonella enterica serotype Newport infections due to contaminated alfalfa sprouts. JAMA 1999; 281: 158-62.
235. Fernández E, Torres MR. Contaminación del ceviche de pescado por *salmonella* en Guadalajara, Jalisco, México. Boletín Oficina Panamericana 1996; 120: 198-203.
236. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE. Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. N Engl J Med 1970; 283: 686-739.
237. Butler T, Bell WR, Levin J. Typhoid fever: studies of blood, coagulation, bacteremia and endotoxemia. Arch Med Intern 1978; 138: 40-7.
238. Borgnolo G, Barbone F, Scornavacca G, Franco D, Vinci A, Iuculano F. A case-control study of salmonella gastrointestinal infection in Italian children. Acta Paediatric 1996; 85: 804-8.
239. Scarpella EG, Mathewson JJ, Du Pont H, Marani SK, Ericsson CD. *Shigella Sonnei* strain isolated from U.S. summer students in Guadalajara, México from 1986 to 1992. J Clin Microbiol 1994; 32: 2549-52.
240. Emilfork M, Pizarro M, Von Dessauer B, Corona F, Escobar AM, Vallejos E. Shigellosis en el Lactante. Rev Pediatr (Santiago) 1986; 29: 3-8.
241. Khalil K, Khan S, Mazhar K, Kaijser B, Lindblom GB. Occurrence and susceptibility to antibiotics of *shigella* species in stools of hospitalized children with bloody diarrhea in Pakistan. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 800-3.
242. Pickering LK, Evans DG, Du Pont HL, Voilet JJ, Evans DJ. Diarrhea caused by *shigella rotavirus*, and giardia in day-care centers: prospective study. J Pediatr 1981; 99: 51-6.
243. Vargas M, Gascon J, Jiménez De Anta MT, Vila J. Prevalence of shigella enterotoxin 1 and 2 among *Shigella* strains isolated from patients with traveler's diarrhea. J Clin Microbiol 1999; 37: 3608-11.
244. Guichon A, Hersh D, Smith MR, Zychlinsky A. Structure -function, analysis of the shigella virulence factor Ipa B. J Bacteriol 2001; 183:1269-76.



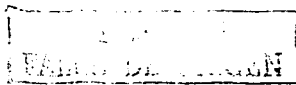
245. Lin J, Lee IS, Frey J, Slonezewski JL, Foster JW. Comparative analysis of extreme acid survival in *salmonella typhimurium*, *shigella flexneri* and *escherichia coli*. J Bacteriol 1995; 177: 4097-104.
246. Small P, Blankenhorn D, Welty D, Zinser E and Slonezewski JL. Acid and base resistance in *escherichia coli* and *shigella flexneri*: role of rpo and growth pH. J Bacteriol 1994; 176: 1729-37.
247. Stutman HR. *Salmonella*, *shigella* and *campylobacter*: common bacterial causes of infectious diarrhea. Pediatr Ann 1994; 23: 538-43.
248. Guerrero L, Calva JJ, Morrow AL, Velazquez FR, Tuz-Dzib F, López-Vidal Y, Ortega H, Arroyo H, Cleary T, Pickering LK, Ruiz Palacios GM. Asymptomatic shigella infections in a cohort of Mexican children younger than two years of age. The Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 597-602.
249. Islam D, Lindberg AA. Detection of shigella dysenteriae type 1 and shigella flexneri in feces by immunomagnetic isolation and polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992; 30: 2801-6.
250. Navia MM, Capitano L, Ruiz J, Vargas M, Urassa H, Schellenberg D, Gascon J, Vila J. Typing and characterization of mechanisms of resistance of shigella spp. isolated from feces of children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania. J Clin Microbiol 1999; 37: 3113-7.
251. Lima AA, Sidrim JJ, Lima NL, Titlow W, Evans ME, Greenberg RN. Molecular epidemiology of multiply antibiotic-resistant shigella flexneri in Fortaleza Brazil. J Clin Microbiol 1997; 35: 1061-5.
252. Tay J, Haro I, Cabello RR, Guerrero TA, Cisneros M, Ruiz AL, Sanchez JT. Parasitosis intestinal en comunidades con diferente disponibilidad de servicios de drenaje. Rev Enf Infecc Pediatr 1993; 6: 55-8.
253. Dupont HL, Sullivan PS. Giardiasis: the clinical spectrum, diagnosis and therapy. Pediatr Infect Dis 1986; 5: S31-8.
254. Navarrete S, Stetler HC, Avila C, Garcia JA, Santos JI. An outbreak of cryptosporidium diarrhea in a pediatric hospital. The Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 248-50.
255. Miller K, Durán-Pinales C, Cruz-López A, Morales-Lechuga L, Taren D, Enriquez FJ. Cryptosporidium Parvum in children with diarrhea in México. Am Soc Trop Med Hyg 1994; 51: 322-5.
256. Mata L. Cryptosporidium and other protozoa in diarrheal disease in less developed countries. Pediatr Infect Dis 1986; 5: S117-30.
257. La Via WV. Parasitic gastroenteritis. Pediatr Ann 1994; 23: 556-60.
258. Sterling Ch R, Arrowood MJ. Detection of cryptosporidium sp infections using a direct immunofluorescent assay. Pediatr Infect Dis 1986; 5: S139-42.
259. Levine MM, Losonsky G, Herrington D, Kaper J, Tacket C, Rennels M, Morris G. Pediatric diarrhea: the challenge of prevention. Pediatr Infect Dis 1986; 5: S29-43.
260. Gascon J, Vargas M, Schellenberg D, Urassa H, Casals C, Kahigwa E, Aponte JJ, Mshinda H, Vila J. Diarrhea in Children under 5 years of age from Ifakara Tanzania: a case-control study. J Clin Microbiol 2000; 38: 4459-62.
261. Reyes H, Tomé P, Pérez-Cuevas R, Guisacafre H, Gutiérrez G. Factores de riesgo de mortalidad en diarrea e infecciones respiratorias agudas en niños menores de cinco años. Gac Med Mex 1992; 128: 589-95.



262. Carmo-Leal M, Granado-Nogueira S, Godoi-Vasconcelos AG. Risk factors for hospitalization and death from diarrhea in a Public Pediatric Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Sal Publ Mex* 1996; 38 29-36.
263. Mahalanabis D, Faruque A, Islam A, Hoque SS. Maternal education and family income as determinants of severe disease following acute diarrhoea in children: a case control study. *J Biosoc Sci* 1996; 28: 129-39.
264. Curtis V, Kanki B, Mertens T, Traoré E, Diallo I, Tall F, Cousens S. Potties, pits and pipes: explaining hygiene behaviour in Burkina Faso. *Soc Sci* 1995; 41: 383-93.
265. Oni GA. Infant feeding practices, socio-economic conditions and diarrhoeal disease in a traditional area of urban Ilorin Nigeria. *East Afr Med J* 1996; 73: 283-8.
266. Victoria C, Smith PG, Vaughan P. Evidence for protection by breast feeding against infants deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987; 2: 319.
267. Garrido F, Borges G, Cárdenas B, Bobadilla J, Ibarra J, Ruiz-Matus C. Mortalidad postneonatal por diarrea: un estudio de casos y controles. *Salud Pública Méx* 1990; 32: 261.
268. Beau J, Garene M, Diop B, Bried A, Diop I. Diarrhoea and nutritional status as risk factors of child mortality in a Dakar Hospital (Senegal). *J Trop Pediatr* 1987; 33: 4.
269. Yoon PW, Black RE, Moulton LH, Becker S. The effect of malnutrition on the risk of diarrheal and respiratory mortality in children <2 y of age in Cebu, Philippines. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1070-7.
270. Dewan N, Faruque ASG, Fuchs GJ. Nutritional status and diarrhoeal pathogen in hospitalized children in Bangladesh. *Acta Paediatr* 1998; 87: 627-30.
271. Browner WS, Black D, Newman TB, Hulley SB. Estimating sample size and power. In: Hulley SB, Cummings SR, eds. *Designing clinical research*, Williams and Wilkins, 1988: 139-50.
272. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: Use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 259-67.
273. Bronfman M, Guiscafe H, Castro V, Castro R, Gutierrez G. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med* 1998; 19: 351-60.
274. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
275. Gomez F. Desnutrición. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1946; 3: 543-51.
276. Herrman JE, Nowak NA, Perron-Henry DM, et al. Diagnosis of astrovirus gastroenteritis by antigen detection with monoclonal antibodies. *J infect Dis* 1990; 161 :226-9.
277. Kurtz JB, Lee TW. Human astrovirus serotypes. *Lancet* 1984 ; 2: 1405.
278. Singh-Naz N, Rodríguez WJ, Kidd AH, et al. Monoclonal antibody enzyme-linked immunosorbent assay for specific identification and typing of subgroup F adenoviruses. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 297-300.
279. Balows A, Hausser W, Herrmann K, Shadomy H. *Manual of Clinical Microbiology* 5th ed. Washington, D.C. 1990.
280. Miller K, Durán-Pinales C, Cruz-López A, et al. *Cryptosporidium parvum* in children with diarrhea in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 322-5.
281. Declaración de Helsinki. 18 Asamblea Mundial Médica, Finlandia en Junio 1964, Japón en Octubre 1975, Italia en Octubre 1983, Hong Kong en 1989, Ginebra



282. El consentimiento informado: Teoría y práctica (1) *Med Clin (Bare)* 1993; 100: 659-663.
283. Kurtz J, Lee T. Astrovirus gastroenteritis age distribution of antibody. *Med Microbiol Immunol* 1978; 166: 227-30
284. Comisión Nacional de Acción en favor de la infancia. México Programa Nacional de Acción en favor de la infancia. Evaluación 1990-2000
285. Khullash FA, Shethi SK, Shaltout AA. Acute gastroenteritis: clinical features according to etiologic agents. *Clin Pediatr* 1988; 27:365-8.
286. Mitchell B, Cohen. Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States. *J Pediatr* 1991; 118: S34-9.
287. Ruuska TR, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 500-7.
288. Carada T, Avila I. Diarrea en la infancia: avances recientes y perspectivas epidemiológicas. *Rev Mex Pediatr* 1991; 58: 57-77.
289. Evans DG. Enteropathogens associated with paediatric diarrhoea in México City. *J Pediatr* 1977; 91:65.
290. Olarte J. El problema de las diarreas infecciosas. *Bol Epidemiol Méx* 1986; 1:64.
291. Schenone H, Rojas A, Galdames M, Villaruel F. Aspectos epidemiológicos de las infecciones humanas por protozoos y helmintos intestinales en Chile (1970-1980). *Bol Chil Parasitol* 1981; 36:44-8.
292. Donta ST. Enterotoxigenic *E coli* and diarrhoeal diseases in Mexican children. *J Infect Dis* 1977; 135:482.
293. Carrada BT. Las parasitosis humanas en México. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1985; 42:73-8.
294. Sánchez MA, Garrocho C, Martínez MC, Obregón MG. Parasitosis intestinales en escolares del área urbana de San Luis Potosí. *Rev Enf Infecc Ped* 1990; 13:13-5.
295. Rennels MB, Levine MM. Classical bacterial diarrhea: perspectives and update-*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:S91-100.
296. Villafán H, Ordoñez R, Tello A, Hernández RV, Cravioto A. Infección por *Campylobacter jejuni* en niños de una comunidad rural. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1991; 48:458-62.
297. Agger WA. Diarrhea associated with *Aeromonas hydrophila*. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:S106-8.
298. San Joaquín Venusto. *Aeromonas*, *Yersinia*, and miscellaneous bacterial enteropathogens. *Pediatr Ann* 1994; 23: 544-8.
299. Jimenez SG, Heine RG, Ward PB, Robins-Browne RM. *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis in childhood. *The Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 988-92.
300. Kelly M T. Cholera: a worldwide perspective. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: S101-5.
301. Benítez O, Uribe F, Navarro A, Hernández D, Ruiz J, Cravioto A. Etiología de diarrea con sangre en niños de una comunidad rural. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 65-70.
302. Ortiz PL, Guevara AV, Pérez AE, Díaz M, Dickinson F, Pedroso P, Borroto S, Galindo B. Salud Humana. Informe de Investigación. INMET. Cuba.
303. Gibson LI, Rose JB, Haas ChN. Use quantitative microbial risk assessment for evaluation of the benefits of laundry sanitation. *AJIC* 1999;27: S34-9.
304. Scott E. Hygiene issues in the home. *AJIC* 1999; 27: S22-5.



ANEXOS

FALTA DE CIRCUN

**IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA DE
DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Sabía usted que en México una de las causas más frecuentes de enfermedad y hospitalización en niños menores de 5 años de edad es la diarrea ?

Esto es debido a que no se toman las medidas higiénicas adecuadas en el cuidado de los niños o bien, por no proporcionarles la atención y tratamiento adecuados de manera oportuna. Las enfermedades gastrointestinales (diarrea), son ocasionadas por diversos gérmenes (microbios). La frecuencia de los gérmenes es diferente según la época del año.

Este estudio se ha planeado para conocer el tipo de infecciones gastrointestinales que ocurren en niños hospitalizados por diarrea grave. También para tener mayor información acerca de la manera de poder prevenir hasta donde sea posible las enfermedades diarreicas graves y evitar hospitalización de los niños como el suyo por esta causa.

La información que se obtenga de este estudio podrá ser muy útil para planear mejor los programas preventivos de salud en México y en el futuro tratar de evitar que los niños se enfermen gravemente de diarrea.

Si usted ingresa al estudio se le pedirá:

- 1.- Que conteste a las preguntas de los cuestionarios que se le aplicarán de la manera más veraz que le sea posible, durante la estancia de su niño (a) en el hospital y posteriormente en una cita en la consulta externa.
- 2.- Una muestra de materia fecal al ingreso de su niño (a) al hospital.
- 3.- 4 ml de sangre al ingreso de su hijo (a) al hospital.
- 4.- Que acuda a una cita a consulta externa del hospital después de 2 a 3 semanas de que su hijo (a) haya sido dado de alta, dónde usted nuevamente responderá verázmente los cuestionarios que se le apliquen.
- 5.- En ésta misma cita se le solicitará una segunda muestra de 4 ml de sangre.

Las muestras de materia fecal y de sangre se analizarán en el laboratorio y al tener los resultados se le ofrecerá a su hijo (a) el tratamiento más apropiado durante su estancia en el hospital y a su egreso, hasta la completa resolución del episodio diarreico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA
DE DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

**QUE BENEFICIOS OBTIENE USTED
AL INGRESAR AL ESTUDIO**

1. Una adecuada valoración clínica de su hijo (a) durante su estancia en el hospital, para tratar de promover en lo posible, la evolución favorable del episodio diarreico y de sus posibles complicaciones.
2. Una adecuada valoración de su hijo (a) por métodos de laboratorio al ingreso al hospital, para conocer el agente microbiano que le causó la diarrea y así poder ofrecer el tratamiento más apropiado.
3. Al conocer el agente microbiano que le causó la diarrea a su hijo (a) y las condiciones que favorecieron la infección, se le indicarán las medidas preventivas para evitar en lo posible que su hijo (a) se enferme nuevamente de diarrea grave y requiera de hospitalización.
4. Se continuará la vigilancia estrecha del episodio diarreico grave de su hijo (a) aún después de haber sido dado de alta su hijo, para verificar que su enfermedad diarreica está completamente resuelta.
5. Al resolverse el cuadro diarreico se le orientará acerca del manejo de su hijo(a) en el hogar para favorecer su recuperación nutricional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA DE
DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

ACEPTACION

Por medio de la presente doy mi consentimiento en forma voluntaria para que mi hijo (a) participe en el estudio. Todas mis dudas con respecto al estudio han sido contestadas satisfactoriamente y entiendo que en cualquier momento puedo renunciar al mismo, sin detrimento de la atención médica que se ofrezca a mi hijo (a). La información proporcionada para el estudio es de carácter confidencial y por último entiendo que se me otorgará una copia de esta forma de consentimiento.

Dr. Federico Raúl Velázquez Castillo
UIMEIP, Hospital de Pediatría CMN-SXXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social

Nombre del paciente: _____ Clave: ! ! ! ! ! ! ! !

Firma: _____

Firma: _____

Nombre del padre o tutor del participante

Nombre del Testigo

Fecha: _____

Este protocolo ha sido aprobado por el comité de investigación del Hospital de Pediatría
CMN-SXXI, IMSS.
Cualquier duda o inconformidad comunicarse al Teléfono: 627-6900 Ext: 3204

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA
DE DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

HISTORIA CLINICA DEL EPISODIO DIARREICO

ESTUDIO: ! ! ! ! MEDICO: ! ! ! ! NIÑO: ! ! ! !

Nombre: _____ Edad: ! ! ! ! Sexo: F ! ! M ! !

Nombre de la madre _____ Años _____ Meses _____

Domicilio _____
Calle _____ No Exterior _____ No Interior _____ Colonia _____ C.P. _____

Delegación _____ Entidad federativa _____ Teléfono _____

Tiempo de residencia en el D.F. ! ! ! ! Meses Fecha de nacimiento ! ! ! !

Patrón usual de evacuaciones en 24 hrs: _____ Número ! ! Consistencia: ! ! ! !

Número de afiliación del IMSS _____ Cama _____

Hospitalización lugar (1)- Hospital General de Zona No. 27 (Tlatelolco) ! ! ! !

(2)- Hospital General Regional No. 1 (Gabriel Mancera) ! ! ! !

(3)- Hospital General de Zona No. 32 (Villa Coapa) ! ! ! !

Número total de días con diarrea: ! ! ! ! Número total de días con vómito: ! ! ! !

Fecha : ! ! ! ! Desenlace: (1)- Vivo Evolución: (1)- Sin complicaciones

Ingreso Hospitalario _____ (2)- Muerto _____ (2)- Con complicaciones

Fecha : ! ! ! ! Cita a consulta externa : ! ! ! !

Egreso Hospitalario _____ Fecha _____

EVALUACIONES

EVENTO	1ra Evolucion Previa	2da Actual / Muestra	3ra Egreso	4ta (C. Externa)	Calificación de el episodio
1- Fecha (detrinúa)					
2- Fiebre (°C)					
3- Vómitos (Num / 24hrs)					
4- Duracion del Vómito Fecha de inicio Fecha de termino				Fecha de termino	
5- Evacuaciones (Num en 24 hrs) Consistencia					
6- Duracion diarrea Fecha inicio Fecha termino				Fecha de termino	
7- Deshidratacion (0,2,3)					
8- Tratamiento					

FALLA DE CALLEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA DE DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

CARACTERISTICAS DE LAS EVACUACIONES

- | | | |
|-------------|-------------|-------------|
| 1. Líquidas | 2. Pastosas | 3. Formadas |
| a. Moco | b. Sangre | c. Pus |

VALORACION DE LA DESHIDRATACION

SIGNOS	BIEN HIDRATADO	DESHIDRATADO (2 O MÁS SIGNOS)	CHOQUE HIPOVOLEMICO (2 O MAS SIGNOS)
CONSERVA ESTADOGESTIVO	ALERTA	INQUIETITO IRRITABLE	INCONSCIENTE (HIBOTONICO)
OJOS	NORMAL Y LLORA CON LAGRIMAS	HUNDIDOS LLORA SIN LAGRIMAS	SECOS
BUCA Y LENGUA	HUMEDAS	SECAS SALIVA ESPESA	
RESPIRACION	NORMAL	RAPIDA O PROFUNDA	
SED	NORMAL	AUMENTADA	NO PUEDE BEBER
ORINA	NORMAL	USCADA Y CONCENTRADA	ANURIA
EXPLORACION ELASTICIDAD DE LA PIEL	NORMAL	EL PUEDE SE DESHACER CON UN PULG (1+2 Seg)	
PULSO RADIAL	NORMAL	RAPIDO	DEBIL O AUSENTE
EL ESTADO CAPILAR	2 SEG	2 + 5 SEGUNDOS	5 SEGUNDOS
FONTO LA ANTI RIOR (Lactanes)	NORMAL	HUNDIDA	
PUNTAJE	0	2	3

MANEJO DEL EPISODIO ANTES DE LA HOSPITALIZACION

TRATAMIENTO	(1)-SI	(2)-NO	CUAL	DOSES	TIEMPO
Antidarricos					
Antidiarreicos					
Solucion Hidratante Comercial					
Solucion Hidratante Casera					
Suspension total de alimentos					
Suspension de algunos alimentos					
Alimentacion al seno materno					
Administracion antibiotica					
Otros medicamentos					

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA DE DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD Y SUS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

ENCUESTA BASAL

Completar durante los primeros dos días después del ingreso hospitalario

1.- Identificación: Niño: ! ! ! ! ! ! ! Edad: ! ! ! ! ! Sexo: F! ! M! !
 Nombre del paciente: _____ Años Meses
 Nombre de la madre: _____

2.- Domicilio _____
 Nombre Ter. Apellido 2do Apellido
 Calle Num Exterior Num Interior Colonia CP
 Delegación Entidad Federativa Telefono

3. Fecha de la encuesta: ! ! ! ! ! ! !
 Día Mes Año Núm de afiliación IMSS

4.- Nombre de la entrevistadora _____ Clave ! ! !
 5.- ¿El entrevistado es la madre? (1)- Sí (2)- No (Pase a la siguiente pregunta) ! ! !

6.- Identifique parentesco (en relación ala madre) ! ! !

ESTRUCTURA FAMILIAR

Ahora le voy a pedir que me informe los nombres y fecha de nacimiento de todas las personas que actualmente viven en su casa, iniciando con usted, después el paciente, su esposo, otros niños (el mayor primero) y otras personas que vivan en su casa.

Nombre	Primer Apellido	Segundo Apellido	Edad	Sexo M / F	Parentesco	Ha tenido Diarrea SI NO	Fecha Inicio	Fecha término	Hospitalización SI NO
1.-									
2.-									
3.-									
4.-									
5.-									
6.-									
7.-									
8.-									

Códigos de parentesco: 01. Madre del paciente 02. Esposo 03. Hijo (a)
 04. Padre o madre 05. Suegro (a) 06. Hermano
 07. Cuñado 08. Sobrino 09. Otros

7. ¿Cuál es el estado civil de la madre? (1)- Casada (2)- Soltera
 (3)- Viuda (4)- Divorciada o separada
 (5)- Unión libre ! !

NACIMIENTO DEL NIÑO

8. ¿Dónde nació su hijo ?
 (1)- Domicilio particular _____ (2). Hospital _____
 (3)- Otros especifique _____ (1 y 3 pasar a pregunta 10 y 15) ! ___!
9. ¿ En qué tipo de hospital nació o fue atendido ? (especifique el nombre)
 (1)- IMSS _____ (2)- ISSSTE _____
 (3)- H.Militar _____ (4)- DDF _____
 (5)- Privado _____ (6)- SSA _____
10. Peso del niño al nacimiento ! ___! ___! ___!g. Se ignora ! ___!
11. Durante su estancia en el hospital el paciente estuvo en? puede haber más de una opción
 (1)- Cuero _____ (2)- Cuarto de la madre _____
 (3)- No aplicable _____ (4)- Se ignora ! ___!
12. ¿Cuántos días se quedó el bebé en el hospital ?
 (1)- Menos de 24 horas _____ (2)- Un día _____ (3)- 1- 2días ! ___!
 (4)- 3 -5 días _____ (5)- 6 o más días _____
13. Durante los dos primeros años de edad, de su hijo (a) ha estado en alguna guardería o casa cuna?
 (1)- Si _____ (2)- No _____
14. Durante cuánto tiempo ? (meses)
 Fecha de inicio! ___! ___! ___! !Fecha de término ___! ___! ___!
Día Mes Año Día Mes Año

ALIMENTACION DEL LACTANTE

Durante el primer año de vida ¿ que alimentación le dió a su hijo (a) ?

ALIMENTOS	SI	NO	Edad Inicio	Edad Término	Tomas Al día	Tomas Semana
(1)- Pecho materno						
(2)- Fórmula con biberón						
(3)- Fórmula con vaso						
(4)- Jugos						
(5)- Agua de Arroz						
(6)- Agua						
(7)- Té						
(8)- Frutas						
(9)- Cereales						
(10)- Leguminosas						
(11)- Verduras						
(12)- Carne						
(13)- Huevos						
(14)- Pescado						
(15)- Otros						

TESIS CON
 PALLA DE ALGEBRA

16. ¿Cómo lo alimenta actualmente ?

ALIMENTOS	SI	NO	CUAL	Tomas al día	Tomas semana
(1)- Pecho materno					
(2)- Biberón con fórmula					
(3)- Dieta hiperosmolar					
(4)- Alimentos laxantes					
(5)- Jugos/Cuál					
(6)- Agua					
(7)- Tés					
(8)- Frutas					
(9)- Cereales					
(10)- Vicerias de pollo			Frutas / Cocidas	Crudas	
(11)- Verduras			Frutas / Cocidas	Crudas	
(12)- Carne			Fruta / Cocida	Cruda	
(13)- Huevos			Fruto / Cocida	Crudo	
(14)- Pescado			Fruto / Cocida	Crudo	
(15)- Mariscos			Frutas / Cocido	Crudos	
(16)- Ostiones					

17. Si le dá biberón ¿ lo hierve antes de dárselo ?

- (1)- Siempre (2)- En ocasiones (3)- Nunca
 (4)- No se aplica !__!

18. ¿ Hierve el agua para preparar los alimentos de su hijo ? (fórmula, té, etc.)

- (1)- Siempre (2)- En ocasiones (3)- Nunca
 (4)- No se aplica !__!

19. ¿Cuánto tiempo hierve el agua ?

- (1)- Menos de 10 minutos (2)- De 10 a 20 minutos (3)- Más de 20 minutos
 (4)- No se aplica !__!

20. ¿El niño(a) consume alimentos preparados fuera de casa ?

- (1)- Sí Pasar a la siguiente pregunta (2)- No (Pasar ala pregunta 23) !__!

21. ¿ Con qué frecuencia consume alimentos callejeros ?

- (1)- Una vez al día (2)- 2 a 3 veces por semana (3)- 4 ó más veces por semana
 (4)- Ocasional (Especifique último mes) !__!

22. ¿ Dónde consume alimentos preparados fuera de casa ?

- (1)- Puestos callejeros (2)- Cocina económica (3)- Fonda (4)- Restaurante !__!

23. ¿ Tuvo hijos previos a éste ?

- (1)- Sí (2)- No !__!

24. ¿ Qué lugar ocupa este niño (a) en el número de hijos que usted ha tenido ?

- (1)- Sí (2)- No (3)- No aplica !__!

25. Si le da pecho ¿ Está tomando actualmente algún medicamento la mamá ?

- (1)- Sí (2)- No (3)- No aplica !__!

TESIS
 FALLA DE CUBREN

- ¿Cuál medicamento? _____
26. ¿ Está tomando actualmente algún medicamento el paciente ?
 (1)- Si (2)- No ! ___!
- ¿Cuál medicamento ? _____
27. ¿ Se refrigeran los alimentos ya preparados ? (cocinados)
 (1)- Ninguno (2)- Algunos (3)- Todos ! ___!

HACINAMIENTO, VIVIENDA E HIGIENE DE LA CASA

28. ¿ Cuántos dormitorios hay en la casa ?
 (1)- Un dormitorio (2)- Dos dormitorios (3)- Tres dormitorios
 (4)- 4 o más dormitorios ¿ Cuántos ? _____ ! ___!
29. ¿ Cuántos dormitorios no tienen ventana ?
 (1)- Ninguno (2)- Un dormitorio (3)- Dos dormitorios
 (4)- 3 o más dormitorios ¿ Cuántos? _____ ! ___!
30. ¿ Cuántas personas duermen en estos dormitorios ? ! ___!
31. ¿ Cuántas personas duermen en el mismo cuarto del paciente ?(aparte de él) ! ___!
32. ¿ Cuántas personas duermen en la misma cama del paciente ? (aparte de él) ! ___!
33. ¿ De qué material es el piso de la casa ?
 (1)- Mosaico (2)- Tierra (3)- Cemento
 (4)- Otros (especifique) ! ___!
34. ¿ De qué material son las paredes de la casa ?
 (1)- Cartón (2)- Madera (3)- Lámina de metal
 (4)- Adobe (5)- Ladrillo (6)- Otros (especifique) _____ ! ___!
35. ¿ Tiene un cuarto aparte para preparar los alimentos ?
 (1)- Si (2)- No ! ___!
36. ¿Cuál es el lugar dónde la mayoría de los miembros de la familia van al baño ?
 (1)- W C (2)- Letrina (3)- Aire libre
 (a)- Común (vecindad) (b)- Familiar (particular) ! ___!
37. ¿ Cómo obtiene el agua para su uso en casa ? (puede ser más de una opción)
 (1)- Entubada - Toma intradomiciliaria
 (2)- Entubada - Toma extradomiciliaria
 (3)- Pipa
 (4)- Otros (especifique) _____ ! ___!
38. ¿Almacena el agua para beber o preparar alimentos?(puede haber más de una opción)
 (1)- No la almacena (2)- Recipiente siempre cubierto
 (3)- Recipiente ocasionalmente cubierto (4)- Recipiente nunca cubierto ! ___!
39. ¿ Cómo almacena el agua para otros usos ? (puede haber más de una opción)
 (1)- No la almacena (2)- Cisterna (3)- Tambo cerrado
 (4)- Tambo abierto (5)- Pileta (6)-Otros _____ ! ___!
40. ¿ Para lavarse las manos tiene que salir de su casa ?
 (1)- Siempre (2)- Ocasionalmente (3)- Nunca ! ___!
41. ¿ Hay algún recipiente especial para colocar la basura dentro de la casa ?
 (1)- Si (2)- No (Pasar ala pregunta 43) ! ___!
42. ¿ El recipiente que esta dentro de la casa está tapado ?
 (1)- Siempre (2)-Ocasionalmente (3)- Nunca ! ___!
43. ¿ Hay algún recipiente especial para colocar la basura fuera de la casa ?

- (1)- Si (2)- No (Pasar ala pregunta 45) !__!
44. ¿ El recipiente que esta fuera de la casa está tapado ?
 (1)- Siempre (2)- Ocasionalmente (3)- Nunca !__!
45. ¿ Cómo se desecha la basura ? (puede haber más de una opción)
 (1)- Camión recolector (2)- La entierra (3)- La quema !__! !__!
 (4)- La tira al aire libre !__! !__!
46. ¿ Convive con animales dentro de la casa ?
 (1)- Sí (2)- No (Pasar a la pregunta 48) !__!
47. ¿Cuál de los siguientes animales se encuentran dentro de la casa ?
 (1)- Perros (2)- Gatos (3)- Cerdos (4)- Aves de corral (5)- Otros !__! !__!
 (Cuáles ?) _____

HIGIENE PERSONAL

48. ¿ Con qué frecuencia baña a su hijo ?
 (1)- Más de una vez al día (2)- Una vez al día (3)- Cada dos días !__!
 (4)- Cada 3 días o más !__!
49. ¿ Con qué frecuencia cambia de ropa a su hijo ?
 (1)- Más de una vez al día (2)- Una vez al día (3)- Cada dos días !__!
 (4)- Cada tres días o más !__!
50. ¿ Con qué frecuencia se baña la madre ?
 (1)- Más de una vez al día (2)- Una vez al día (3)- Cada dos días !__!
 (4)- Cada 3 días o más !__!
51. ¿ Con qué frecuencia se cambia de ropa la madre ?
 (1)- Más de una vez al día (2)- Una vez al día (3)- Cada dos días !__!
 (4)- Cada 3 días o más !__!

TESIS CON
 LA DE EN

NIVEL EDUCACIONAL

52. ¿ La mamá sabe leer y escribir ?
 (1)- Si (2)- No ! ! !
53. ¿ Hasta que nivel escolar estudió la mamá ? (Cuántos años ?)
 (1)- No estudió (2)- Primaria (3)- Secundaria
 (4)- Preparatoria (5)- Profesional (6)- Técnica ! ! ! !
54. ¿Sabe leer y escribir el esposo ?
 (1)- Si (2)- No ! ! !
55. ¿Hasta que nivel escolar estudió el esposo ? (Cuántos años ?)
 (1)- No estudió (2)- Primaria (3)- Secundaria
 (4)- Preparatoria (5)- Profesional (6) Técnico ! ! ! !

NIVEL SOCIOECONOMICO

Identifique primeramente al jefe de familia (a la persona que dé el sostén principal de la familia)

56. ¿Cuál es el salario mensual del jefe de la familia ?
 (1)- No especifica (2)-Menos del salario mínimo (3)- Salario mínimo (S.M.)
 (4)- 1-2 S.M. (5)- 3-4 S.M. (6)- 5 o más S.M. ! ! !
57. ¿El salario es fijo ?
 (1)- Si (2)- No ! ! !
58. ¿De cuánto es el gasto familiar por semana ? (sin incluir renta)
 (1)- 1-2 Días S.M. (2)- 3-4 días S.M. (3)-5-7 días S.M.
 (4)- 8-10 días S.M. (5)- 11 o más días de S.M. ! ! !
59. ¿Cuál es la ocupación del jefe de la familia ? (Especifique posición y lugar de trabajo)
! ! ! !
60. ¿ Cuántas personas aparte del jefe de la familia aportan dinero para el gasto familiar ?
 (1)- Ninguna (2)- Una persona (3)- 2 o más personas ! ! !
61. ¿ La mamá tiene algún empleo fuera de la casa ?
 (1)- Si (conteste a o b) (2)- No (pasar a la pregunta 66) ! ! !
 (a)- Fijo (b)- Ocasional ! ! !
62. ¿Durante cuánto tiempo ? (meses)
 Fecha de inicio ! ! ! ! ! ! ! ! ! ! Fecha de término ! ! ! ! ! ! ! ! ! !
63. ¿Cuál es la actividad que realiza ? (posición y lugar de trabajo)
 Sueldo ! ! !
64. ¿Quién cuida al niño mientras la madre trabaja ?
 (1)- Familiar (2)- No familiar ! ! !
65. ¿Dónde se ciuda el niño mientras la madre trabaja ?
 (1)- En la casa de la madre o abuela (2)- En otra casa (3)- Guardería o equivalente
 (4)- Otro Cuál ! ! !

EXPOSICION EN HERMANOS

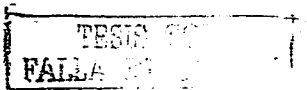
66. ¿Cuántos hijos menores de 5 años asisten regularmente a guardería ?
 (1)- Ninguno (2)- Un hijo (3)- 2-3 hijos ! ! !
 (4)- 4 o más hijos ! ! !
67. ¿Cuántos niños menores de 5 años, que conviven con el paciente tienen diarrea ?
 (1)- Ninguno (2)- Un niño (3)- 2 niños (4)- 3 ó más niños ! ! !

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

68. ¿En las últimas 2 semanas, ha habido alguien más en la familia que haya tenido (ó tenga) diarrea?
 (1)- Sí (2)- No (Termina cuestionario) !__!
69. ¿Cuántas personas? _____
 (1)- Una persona (2)- Dos personas (3)- Tres personas !__!
 (4)- Cuatro personas o más !__!

GRACIAS POR AYUDARNOS A CONTESTAR ESTE CUESTIONARIO
EVALUACION DE LA ENTREVISTA

70. Entrevista
 (1)- Completa (2)- Incompleta (especifique) _____ !__!
71. A juicio del entrevistador la cooperación de la entrevistada fue :
 (1). Buena (2)- Regular (3)- Mala !__!
72. La calidad de la información fue :
 (1)- Buena (2)- Regular (3)- Mala !__!



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CMN XXXI
IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA DE
DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION EN NIÑOS
MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD
HISTORIA CLINICA

UNIDAD MEDICA _____

CLAVE _____

IDENTIFICACION	
NOMBRE: _____	EDAD: _____ A/M
DOMICILIO: _____	SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
NOMBRE DE LA MADRE: _____	TELÉFONO: _____
PATRÓN HABITUAL DE EVACUACIONES: NUM. _____	CONSISTENCIA: _____
FECHA DE ESTUDIO: _____	

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

	MADRE	HIJETA Materna	HIJETO Materno	PADRE	HIJETA Paterna	HIJETO Paterno	HNO 1	HNO 2	HNO 3	HNO 4	HNO 5	HNO 6
EDAD												
DIABETES												
HIPERTENSION												
CARDIOPATIAS												
LAB. DIARRICA												
NEOPLASIAS												
MALEFORMACIONES												
EPILEPSIA												
OTROS												

ANTECEDENTES PERINATALES

ENFERMEDADES DE LA MADRE DURANTE EL

EMBARAZO _____

CONTROL PRENATAL: SI NO NUM. DE GESTA: _____ PROD. VIVOS: _____

ATENCIÓN DEL PARTO: ÚNICO MULTIPLE EUTÓXICO DISTÓXICO VAGINAL

CESAREA ANESTESIA Y/O ANALGESIA

PESO AL NACER: _____ TALLA: _____ ICM: _____ APGAR: _____

ICTERICIA: SI NO REQUERIO INCUUBADORA: SI NO TIEMPO: _____

ALIMENTACION GENERAL

DURACION

ALIMENTACION AL SENO MATERNO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Inicia a _____	Meses _____	Dias _____
ALIMENTACION CON FORMULA ARTIFICIAL	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Inicia a _____	Meses _____	Dias _____
ABLACTACION	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Inicia a _____	Meses _____	Dias _____
INTEGRADO A LA DIEL. FAMILIAR	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Inicia a _____	Meses _____	Dias _____

ALIMENTACION (LA ÚLTIMA SEMANA)

	SI	N	O		SI	N	O		SI	N	O				
HUEVO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PESCADO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	LEGUMINOSAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TORTILLA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLLO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QUESO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	FRUTAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	REFRESCO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CARNE (RES)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	LECHE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VERDURAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CHIATARRA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CARNE (CERDO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CEREAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PAN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	OTROS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS

INMUNIZACIONES

BIOLÓGICOS	DOSIS				BIOLÓGICOS				DOSIS			
	1	2	3		R	R	R	R	1	2	3	
SABIN					R	R	R	R				
DPT					R	R	R	R				
BCG												R
ANTISARAMPION												
TOXOIDE TETANICO												
					R							

CALLE _____

DESARROLLO PSICOMOTOR					
SOSTEN CEFALICO		MESES	Lenguaje		MESES
SEDESTACION		MESES			
BIPEDESTACION		MESES	CONTROL ESFINTERES	VESICAL:	MESES
DEAMBULACION		MESES		ANAL:	MESES

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

EXANTIEMATICAS	SI	NO	Malformación T. Digest.	SI	NO	EPILEPSIA	SI	NO	
CUAL	Edad		ALERGIAS	SI	NO	QUIRURGICOS	SI	NO	
			INF. VIAS URINARIAS	SI	NO	TRAUMATISMOS	SI	NO	
			TUBERCULOSIS	SI	NO	FRACTURAS	SI	NO	
Enf.Cronico Degenerativa	SI	NO	FIEBRE REUMATICA	SI	NO	TRANSFUSIONES	SI	NO	
CUAL			AMIGDALITIS (Frecuente)	SI	NO	OTROS	SI	NO	
DIARREA			SI	NO	EPISODIOS Número	HOSP. SI Número	HOSP. NO	TIEMPO	EDAD

PADECIMIENTO ACTUAL (DEL EPISODIO DIARREICO)

SIGNOS Y SINTOMAS	PUNTOS	CALIFICACION
DURACION DE DIARREA 1 - 4 DIAS 5 DIAS ≥ 6 DIAS	1 2 3	
NUMERO DE EVACUACIONES/24h MAXIMO 1 - 3 4 - 5 ≥ 6	1 2 3	
DURACION DEL VOMITO 0 DIAS 1 DIA 2 DIAS ≥ 3 DIAS	0 1 2 3	
NUMERO DE VOMITOS / 24 HRS MAXIMO 0 1 2 - 4 ≥ 5	0 1 2 3	
FIEBRE: ≤ 37.0°C 37.1 - 38.4°C 38.5 - 38.9°C ≥ 39°C	0 1 2 3	
DESHIDRATACION NO SI CHOQUE	0 2 3	
TRATAMIENTO REHIDRATACION HOSPITALIZACION	1 2	

TESIS CON
FALLA DE URGEN

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS			SINTOMAS	TIEMPO DE EVOLUCION
APARATO DIGESTIVO	NO	SI		
APARATO RESPIRATORIO	NO	SI		
APARATO CARDIOVASCULAR	NO	SI		
A. MUSCULOESQUELETICO	NO	SI		
A. GENITOURINARIO	NO	SI		

SISTEMA ENDOCRINO	NO	SI		
SISTEMA NERVIOSO	NO	SI		
SISTEMA TEGUMENTARIO	NO	SI		
ORGANO DE LOS SENTIDOS	NO	SI		

EXPLORACION FISICA
SIGNOS VITALES

F.C	Percentil	FR	Percentil	T.A.	Percentil
Temp.		Talla	Percentil	Peso	Percentil

HABITUS EXTERIOR

EXPLORACION POR REGIONES			SIGNOS
CABEZA	SI	NO	
CUELLO	SI	NO	
TORAX	SI	NO	
ABDOMEN	SI	NO	
GENITALES	SI	NO	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EXTREMIDADES SUPERIORES	SI	NO	_____
EXTREMIDADES INFERIORES	SI	NO	_____
COLUMNA VERTEBRAL	SI	NO	_____
PIEL Y TEJUMENTOS	SI	NO	_____
NEUROLOGICO	SI	NO	_____

TALLA DE ORIGEN
 FALLA DE ORIGEN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**IMPORTANCIA DE LOS AGENTES VIRALES COMO CAUSA
DE DIARREA GRAVE QUE REQUIERE HOSPITALIZACION
EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD**

RESULTADOS DE LABORATORIO

CLAVE:			
FECHA: ! ! ! ! ! !			
RESULTADOS DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO MICROBIOLÓGICOS			
Paciente: _____			
Nombre	Apellido Paterno	Apellido materno	
Agente etiológico encontrado en heces:			
SUGERENCIAS:			

CITA PARA VALORACION DE SU HIJO Y ENTREGA DE RESULTADOS

EN EL HOSPITAL: _____

EL DIA: _____ **HORA:** _____

**CUALQUIER DUDA CON RELACION A LA EVOLUCION DE LA DIARREA DE
SU HIJO FAVOR DE COMUNICARSE AL CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI
TEL. 6 27 69 00 EXT 3203**

ATENTAMENTE

DRA CASTELLANOS VALENCIA A.

DR. F. RAUL VELAZQUEZ CASTILLO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

148