

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Tipificación del rotavirus en niños ecuatorianos menores a 5 años con diarrea y previamente inmunizados contra rotavirus durante el período 2008-2010**

**Proyecto de Investigación**

**Pablo David Mazón Álvarez**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 28 de Septiembre de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Tipificación del rotavirus en niños ecuatorianos menores a 5 años con diarrea y previamente  
inmunizados contra rotavirus durante el período 2008-2010

**Pablo David Mazón Álvarez**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Dr. Pablo Endara.  
Tecnólogo Médico en laboratorio  
Clínico e Histopatológico  
Doctor en Medicina  
Master en Microbiología  
Master en Epidemiología

Firma del profesor

---

Quito, 28 de Septiembre de 2017

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

---

Nombres y apellidos:

Pablo David Mazón Álvarez

Código:

106985

Cédula de Identidad:

1716130149

Lugar y fecha:

Quito, 28 de Septiembre de 2017

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los genotipos de rotavirus más comunes en una muestra de niños ecuatorianos menores a 5 años con cuadro de gastroenteritis rotaviral previamente inmunizados contra rotavirus y compararlos con los genotipos presentes en la vacuna Rotarix®.

**Métodos:** A partir de una base de datos proporcionada por el Dr. Enrique Terán correspondiente al trabajo de titulación realizado por la Ingeniera María Tapia Toaquiza, donde se presentó los genotipos virales de rotavirus que infectaron a niños previamente vacunados con la vacuna Rotarix®, se realizó un análisis donde se identificó las combinaciones genotípicas más comunes de la muestra, así como la presencia de genotipos aislados y se los comparó con los presentes en la vacuna Rotarix®, con la finalidad de establecer si los genotipos que afectan a niños con inmunización previa contra el rotavirus son diferentes de los genotipos usados en la vacuna Rotarix®.

**Resultados:** Del total de 168 muestras obtenidas, 62 (37%) fueron positivas para rotavirus, de las cuales en 6 (10%) el genotipo de rotavirus que infecto fue G1P8, el mismo genotipo que esta presente en la vacuna. En el 54,29% de las muestras positivas para rotavirus, existe la presencia de al menos un genotipo presente en la vacuna Rotarix® ya sea el genotipo G o el P. En el 44,78% de la muestra, existe la presencia del genotipo G2, ya sea en combinación con genotipos P o de manera aislada, genotipo no incluido dentro de la vacuna Rotarix®. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el género masculino e infectarse por rotavirus.

**Conclusión:** Aproximadamente el 10% de los niños previamente inmunizados con Rotarix® se volvieron a infectar con la misma cepa presente en la vacuna. El 54,29% de las muestras

se encontraron infectadas por uno de los dos genotipos presentes dentro de la vacuna. En el 44,78% de las muestras, se evidenció la presencia del genotipo G2, genotipo no presente dentro de la vacuna, y se encontró una relación estadísticamente significativa entre el género masculino y la presencia de infección por rotavirus. Estos hallazgos nos hacen reflexionar sobre la real efectividad de la vacuna en nuestro medio. Cabe destacar las limitaciones de este estudio que pudieron haber incidido en este resultado, tales como la falta de grupo control, así como el desconocimiento de la edad de inmunización, el número de dosis recibidas, y la gravedad de los cuadros clínicos.

**Palabras clave:** vacuna rotavirus, Rotarix®, genotipos virales, G1P8.

## ABSTRACT

**Objective:** Identify the most common rotavirus genotypes in an sample of ecuadorian children younger than 5 years with rotaviral gastroenteritis previously immunized against rotavirus and compare it with the genotypes present on the Rotarix® vaccine.

**Methods:** From a database provided by Dr. Enrique Terán corresponding to the work for graduation carried out by María Tapia Toaquiza, where the viral genotypes of rotaviruses that infected children previously vaccinated with the Rotarix® vaccine were presented, I realize an analysis comparing the most common genotypic combinations presented at the sample as well as the presence of isolated genotypes with those present in the Rotarix® vaccine, with the purpose to establish if the genotypes that affect children with previous immunization against rotavirus are different from the genotypes used in the Rotarix® vaccine.

**Results:** Of the total of 168 samples obtained, 62 (37%) were positive for rotavirus, of which in 6 (10%) the genotype of rotavirus that infected was G1P8, the same genotype that is present in the vaccine. In 54.29% of the rotavirus-positive samples, there is at least one genotype present in the Rotarix® vaccine, either the P or G genotype. In 44.78% of the sample, there is the presence of G2 genotype, either in combination with P genotypes or in an isolated way, genotype not included in the Rotarix® vaccine. There is a statistically significant association between male gender and rotavirus infection.

**Conclusion:** Approximately 10% of children previously immunized with Rotarix® were reinfected with the same strain present in the vaccine. 54.29% of the samples were infected by one of the two genotypes present in the vaccine. In 44.78% of the samples, the presence of the genotype G2, a genotype not present within the vaccine, was evidenced in the sample, and a statistically significant relationship was found between the male gender and

the presence of rotavirus infection. These findings make us reflect on the real effectiveness of the vaccine in our environment. It is important to highlight the limitations of this study that may have influenced the outcome, such as lack of control group, lack of immunization age, number of doses received, and severity of clinical manifestations.

**Key words:** rotavirus vaccine, Rotarix<sup>®</sup>, G1P8.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Introducción .....</b>	<b>11</b>
<b>Desarrollo del Tema.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>34</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>35</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla #1. Prevalencia Mundial de Combinaciones genotípicas de Rotavirus más comunes.**

**Tabla #2. Características generales de la población.**

**Tabla #3. Frecuencia de los subtipos genotípicos G y P de rotavirus.**

**Tabla #4. Factores asociados con gastroenteritis por rotavirus en niños/as previamente inmunizados con Rotarix®.**

**Tabla #5. Factores asociados a niños/as infectados por genotipo G1 y/o P8 vs niños/as infectados por cepas diferentes a G1 y/o P8.**

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura # 1. Distribución de las combinaciones genotípicas G/P de rotavirus más prevalentes en esta muestra.**

## INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis por rotavirus es la principal causa de diarrea en niños menores de 5 años, se reportan 111 millones de casos anuales, de los cuales hasta 2 millones requieren de hospitalización (Gastroenteritis por Rotavirus y su prevención. 2006), y es la cuarta causa de muerte infantil a nivel mundial (Armah, et al. 2016). Actualmente la cifra de muerte por esta enfermedad es de aproximadamente 450,000 casos por año (Vesikari, T. 2012), representando aproximadamente el 5% de todas las muertes de niños menores de 5 años (Dennehy, P. 2008), de las cuales, la gran mayoría pertenecen a regiones en vías de desarrollo como América Latina, Asia y África (Lopman, B. Et al. 2012).

La gastroenteritis en los niños causada por rotavirus se caracteriza por aproximadamente 20 episodios de vómito y diarrea acuosa en 24 horas, duración de entre 3 a 5 días, fiebre de hasta 40 grados y decaimiento generalizado, lo que conlleva a deshidratación isotónica, desbalance electrolítico, gravedad específica urinaria elevada y acidosis metabólica (López, P. Cáceres, D. López, E. s/d) (O’Ryan, M. 2005).

Por la alta morbi-mortalidad causada por el rotavirus, varios laboratorios han tratado de producir una vacuna lo suficientemente eficaz para controlar dicha infección. En el año 1982 iniciaron los estudios para la creación de una vacuna contra el rotavirus, pero es recién en el año 1998 que la vacuna RotaShield®, caracterizada por presentar 3 genotipos de virus recombinantes correspondientes a G1, G2 y G4, y una cepa correspondiente del mono Rhesus antigénicamente similar al genotipo G3 humano, creada por el Dr. Albert Kapikian, sale al mercado como primera vacuna contra el rotavirus (Pérez, I. 2012), sin embargo, la vacuna es retirada antes de cumplir su primer año de lanzamiento debido a una alta

asociación con invaginación intestinal (RR=5,7 95% CI=0,7-50, p=0,11) (Center for Disease Control and Prevention. 1999), (Dennehy, P. 2008), (Pérez, I. 2012). Posteriormente, se estudiaron dos nuevas vacunas, las cuales se encuentran actualmente presentes en el mercado. Una de ellas, la vacuna Rotateq®, la cual es una vacuna penta-valente bovina-humana desarrollada por laboratorios Merck, formada por 5 genotipos virales de rotavirus, G1, G2, G3, G4 y P8, la cual se administra en 3 dosis orales iniciando entre la semana 6-12 de edad y cada 1-2 meses de intervalo (Dennehy, P. 2008). Su eficacia y seguridad fue probada en un estudio fase III en 11 países de Europa y Estados Unidos, con alrededor de 70 mil participantes, donde se evidenció la ausencia de relación entre la intususcepción en niños recibiendo la vacuna vs placebo, evaluado en un periodo de 42 días posterior al recibir cada dosis (RR=1,6, Intervalo de confianza 95%, 0,4-6,4) (Vesikari, T. et al 2006). De igual manera la eficacia de la vacuna frente a gastroenteritis causada por rotavirus cumpliendo las 3 dosis de la vacuna fue del 74% (Intervalo de confianza 95%, 66,8-79,9%), y frente a cuadros clínicos severos causados por rotavirus del 98% (Intervalo de confianza 95%, 88,3-100%) (Vesikari, T. et al 2006). La vacuna Rotateq® ha demostrado también su eficacia al disminuir la severidad de los cuadros de gastroenteritis causada por rotavirus, en un 75% los cuadros causados por el genotipo G1, y en un 63% las infecciones causados por el genotipo G2. (Vesikari, T. et al 2006). De igual manera el estudio arrojó que en relación a los genotipos G3, G4 y G9, la eficacia de la vacuna frente a la prevención de cuadros gastrointestinales severos era del 83, 48, 65% respectivamente, sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos debido a la escasa muestra con relación a estos genotipos (Vesikari, T. Et al 2006). Por otro lado, existe la vacuna Rotarix®, vacuna monovalente de virus vivo humano atenuado, elaborado por laboratorios GlaxoSmithKline Biologicals. Esta vacuna está compuesta por el genotipo de rotavirus G1P8 (GlaxoSmithKline

Biologicals, s/d), (Dennehy, P. 2008). La vacuna se administra oralmente en 2 tomas, a los 2 y 4 meses de edad. Su eficacia, seguridad e inmunogenicidad fue comprobada en un estudio a gran escala, doble ciego, con más de 63000 infantes involucrados a lo largo de 11 países de Latinoamérica y Finlandia, donde se comprobó su falta de asociación con intususcepción, se evidenció una protección frente a gastroenteritis severas causadas por rotavirus del 85% ( $p < 0.001$  en comparación con placebo), una protección frente a cuadros más severos de deshidratación ocasionado por gastroenteritis de rotavirus de 100%, así como la eficacia frente a la prevención de gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad causada por los genotipos G1P8 del 90,8% ( $p < 0,001$ ), y de G3P8, G4P8, G9P8 del 87,3% ( $p < 0,001$ ) (Ruiz-Palacios, G. et al 2006). En el estudio de Vesikari se encontró que la eficacia frente a gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad era del 87,1% (intervalo de confianza 95%, 79,6-92,1;  $p < 0,0001$ ), frente a enfermedad diarreica severa por cepas de rotavirus G1P8 del 96%, y del 88% frente a cepas no relacionadas a G1P8 (Vesikari, T. et al 2007).

Desde el año 2007 se implementó en el Ecuador la utilización de la vacuna de cepa única Rotarix® (Benavides, E. 2013). Sin embargo, la eficacia de la vacuna parece estar modificada por el nivel socio-económico de la población donde se aplica. Parece ser que la eficacia de la vacuna es de aproximadamente el 90% en niños de estrato socio-económico alto (Europa, Estados Unidos), mientras que este porcentaje desciende a un 72-83% en infantes de estrato socio-económico medio (América Latina, África del Sur), y desciende aún más en países de nivel socio-económico bajo, como lo es el caso de Asia y África, donde los valores promedios se encuentran entre 39-49% (Lopman, B. et al. 2012), (Armah, et al 2016). La inmunización temprana a un infante contra la infección por rotavirus provoca además una reducción en la gravedad de futuras diarreas ocasionadas por rotavirus, así

como la disminución de la intensidad del cuadro clínico (Dennehy, P. 2008). De igual manera, se ha demostrado que la infección natural provee de inmunidad contra una nueva infección por rotavirus, contra diarrea asociado a una subsecuente infección por rotavirus, y contra un cuadro clínico severo causado por rotavirus en un 40, 75 y 88% respectivamente, como lo demuestra el estudio de Velásquez y colaboradores realizado en México en el año 1996, estudio longitudinal donde se realizó seguimiento a 200 niños mexicanos desde su nacimiento hasta los dos años de edad. Se analizó la etiología de cada evento diarreico y la severidad clínica de cada uno de ellos. Un total de 316 muestras positivas para rotavirus fueron detectadas, evidenciando que los cuadros diarreicos subsecuentes causados por rotavirus presentaban menor gravedad clínica. El estudio concluyó que existe inmunidad cruzada, es decir, sin importar el genotipo inicial de rotavirus que infecte al infante, se genera inmunidad, que progresivamente disminuye el riesgo de padecer otra infección por cualquier cepa de rotavirus, así como menor riesgo en la severidad de subsecuentes diarreas causadas por rotavirus ya sea del mismo u otro genotipo (Velásquez, F. et al 1996).

Entre los principales factores que pueden contribuir a la falta de eficacia esperada en la vacuna Rotarix® en países en vías de desarrollo se encuentra la variabilidad de los genotipos presentes en una determinada región a lo largo del tiempo. El estudio de Santos y Hoshino publicado en el año 2005 analizó un total de 45571 muestras obtenidas a partir de 124 estudios de 52 países de los 5 continentes, correspondientes al periodo 1989-2004, demostrando que la prevalencia global de rotavirus estaba encabezada por el genotipo G1P8 con 64,7%, seguido por G2P4 con el 12%, G4P8 con el 8,5% y G3P8 con el 3,3%, el estudio concluyó que estas 4 combinaciones eran las responsables del 88,5% de gastroenteritis por rotavirus a nivel mundial. Sin embargo, al analizar las muestras por

regiones geográficas, encontraron que esa distribución variaba, como por ejemplo en Norte América, el G1P8 representaba el 73%, seguido por G2P4 con el 11%, G3P8 con el 6% (1753 muestras); en Europa G1P8 con el 71,6%, G4P8 de 11%, G2P4 de 9%, G9P8 de 3% y G3P8 el 2% (7024 muestras); en Australia G1P8 con 82,4%, G2P4 con 14%, G4P8 con 2% (3816 muestras); mientras que en regiones en vías de desarrollo la distribución era diferente, encontrando en Sur América una prevalencia de G1P8 del 34%, G2P4 del 23%, G9P8 del 15%, G4P8 del 9%, G3P8 del 2% (1237 muestras), mientras que en África, combinaciones genotípicas 'inusuales' correspondían al 27%, seguidas por G1P8 con el 23%, G3P8 con el 21% (1077 muestras), en Asia G1P8 presentaba el 34%, seguido por G4P8 con 20%, luego combinaciones inusuales con 14%, G2P4 con 13%, G9P6 con 7%, y G9P8 con 5%. Estos hallazgos evidencian que las cuatro principales combinaciones G1P8, G2P4, G3P8 y G4P8 que representan cerca del 90% de las infecciones por rotavirus en Norte América, Europa y Australia, representan el 68% en Sur América y Asia, y solo el 50% en África, mientras que G1P8, la combinación más común en Norte América, Europa y Australia que representa el 70% de infecciones en dichos continentes, representa únicamente el 30% de infecciones en Sur América y Asia, y desciende a 23% en el continente Africano (Santos, N. Hoshino, Y. 2005). Por otro lado, Renáta Dóro y colaboradores decidieron realizar el mismo estudio pero con una muestra correspondiente al período post implementación de la vacuna Rotarix® o Rotateq a nivel mundial (año 2006), recopilando un total de 46967 muestras procedentes de 281 estudios de 100 países alrededor del mundo correspondientes al periodo 2007-2012, donde se encontró que las combinaciones más prevalentes a nivel mundial continuaba siendo encabezada por G1P8 con el 31,2%, seguido por G2P4 con 13%, G3P8 con 10,7%, G9P8 con 10,2%, G4P8 con 5% y G12P8 con 2,7% (Dóro, R. Et al 2014). Como se puede apreciar en la tabla 1, las combinaciones presentadas por Santos y

colaborador siguen siendo las más prevalentes en el estudio de Dóro, aunque G1P8 se ha reducido en un 51,8%, G4P8 ha descendido igualmente en un 41,2%, G2P4 se ha mantenido prácticamente en su mismo valor, G3P8 ha triplicado su prevalencia y G9P8 emerge como una de las sepas más prevalentes actualmente, sin ser considerada previamente en el periodo 1989-2004. A nivel regional también se han encontrado ciertas variaciones, por ejemplo en América, G2P4 se presenta como la combinación más prevalente con 29,2%, la cual anteriormente ocupaba el segundo puesto, tanto en Norte como Sur América, seguida por G1P8 con 20,4%, combinación que descendió dramáticamente con respecto al periodo 1989-2004, presentado una disminución en el 45% si la comparamos con los datos correspondientes a Norte América, pero un aumento del 27% si la comparamos con los datos para América del Sur, correspondientes a la publicación de Santos; G9P8 con 16,6%, valor que se asemeja al obtenido en el trabajo de Santos en América del Sur y G3P8 con 15%, combinación que en el periodo 1989-2004 llegó a ocupar el 6%. En Europa, G1P8 continua siendo la combinación más prevalente con 47,7%, a pesar de su disminución en un 33,4%, con respecto al periodo 1989-2004, seguida por G2P4 con 13,5%, la cual aumento en un 50%, G4P8 con 15,5%, la cual aumento en un 41% y G9P8 con 14%, el cual aumento significativamente, siendo únicamente del 3% en la publicación de Santos. En Australia y la región occidental del Pacífico, G1P8 presentó una prevalencia del 37,5%, porcentaje que decae en un 54,5% con respecto a lo publicado por Santos, la combinación G3P8 presentó un incremento importante, del 1% publicado por Santos, al 34,4% en el estudio publicado por Dóro; G2P4 presentó el 11,7% y G9P8 el 7,9%, mientras que en el periodo 1989-2004 llegó a ser únicamente el 0,5%, lo que equivale a un aumento del 1580%. Por otro lado, en África, G1P8 representa el 29%, lo que equivale a un aumento de su prevalencia en un 26%, de acuerdo a lo publicado por Santos, G12P8, combinación no mencionada en la publicación



de Santos, aparece en la de Dóro como la segunda más prevalente en este continente con el 10,1%, G2P4 con el 10%, la cual presentó un aumento del 400% con respecto a la publicación de Santos y G9P8 con 9,6%, lo que equivale a un aumento del 92% con respecto al periodo 1989-2004 (Dóro, R. et al 2014).

Prevalencia Mundial de Combinaciones genotípicas de Rotavirus más comunes.							
Autor	Periodo*	G1P8	G2P4	G4P8	G3P8	G9P8	Otras combinaciones menos frecuentes
Santos et al (2005)	1989-2004	64,7%	12%	8,5%	3,3%	2,70%	8,8%
Dóro et al (2014)	2007-2012	31,2%	13%	5%	10,7%	10,2%	29,9%

**Tabla No.1:** Prevalencia Mundial de Combinaciones genotípicas de Rotavirus más comunes.

\*: tiempo en el cual se obtuvieron las muestras.

Los porcentajes previamente detallados demuestran que hace más de diez años el genotipo G1P8 era el más prevalente a nivel mundial (64,7%), pero esta tendencia ha ido progresivamente modificándose al punto que actualmente su presencia se identifica en solo el 31,2% de las infecciones causadas por rotavirus. En el año 2005, las combinaciones poco frecuentes representaban el 8,8% de las infecciones como lo señala el estudio de Santos y colaboradores, y de acuerdo al estudio de Dóro, en el año 2014, estas combinaciones llegaron a representar el 29,9%, lo que sugiere la gran variabilidad genotípica del rotavirus.

En Ecuador, estudios acerca del rotavirus también han demostrado alta variabilidad genética del mismo, como por ejemplo el estudio de Naranjo y colaboradores realizado en el año 2006, donde recopilaron 729 muestras de heces diarreicas de niños menores de 5 años de 10 diferentes provincias del país, donde encontraron que en 269 (37%) de las muestras, la etiología del cuadro era causado por rotavirus, en las cuales el serotipo G9 era el más prevalente con un 46,1%, seguido por el G2 con un 27,2%, mientras que los serotipos

P predominantes en el país fueron el P8 con 57%, seguido por el P4 con el 29,5%, y encontrando que la combinación G/P más común fue la G9P8 con un 56,9%, seguida por G2P4 con un 32,6% (Naranjo, A. et al 2008). De igual manera, en el estudio realizado por Endara y colaboradores publicado en el año 2007, en el cual se analizaron 1656 muestras de heces correspondientes a niños con diarrea y otros asintomáticos, recolectadas en el periodo 2003-2006 en la región noroeste del Ecuador, encontrando que en el 23,4% de niños con diarrea, y en el 3,2% de niños asintomáticos, la presencia del genotipo G9 era del 72%, y que la combinación genotípica más frecuente era G9P8 con el 62% (Endara et al. 2007). Por otro lado, en el estudio realizado por Hasing y colaboradores durante los años 2005-2007, se encontró que el genotipo G2 había incrementado su incidencia a 43% en áreas rurales del Ecuador, mientras que en áreas urbanas al 57%. Además, el genotipo G9 había descendido su incidencia en el área rural del 79 al 9% y en el área urbana del 79 al 37% (Hasing, M. et al. 2009).

Otro ejemplo que demuestra la variabilidad genotípica del rotavirus se evidencia en un estudio realizado en Israel, donde Lester Shulman y colaboradores obtuvieron una muestra de 61 heces positivas para rotavirus durante el periodo 2005-2006, encontrando G1P8 como la combinación predominante en la región central, datos semejantes a lo encontrado en el periodo 1991-1994; sin embargo G4P8, combinación ausente en su muestra, se presentó en un 32,3% una década atrás, y reapareció nuevamente durante el periodo 2008-2009 (Shulman, L. et al 2011). Khitam Muhsen y colaboradores analizaron heces diarreicas de 7346 niños/as menores de 59 meses, muestras obtenidas entre el periodo 2007 y 2015 en Israel, de las cuales 506 fueron muestras positivas para rotavirus, 399 correspondientes al periodo previo a la implementación en el sistema nacional de salud

de la vacuna Rotateq (2008-2010), y 107 correspondientes al periodo post implementación nacional de la vacuna (2011-2015), encontrando que en el periodo pre implementación, los genotipos más prevalentes eran G1P8 con el 35,3%, seguido por G2P4 con el 15,5%, G3P8 con el 8,8%, G4P8 con el 4,3% y G9P8 con el 4,3%; mientras que en el periodo post implementación, G1P8 continuaba siendo la combinación más prevalente con el 48,9%, pero a continuación se encontraba G3P8, combinación que incrementó al 21,5% en el periodo post vacuna (aumento de 12,7), seguido por G9P8 con un 15,9% (aumento en un 11,6), y G12P8 en 4,7%, mientras que G2P4 el cual fue el segundo más prevalente en el periodo pre inmunización se encontró tan solo en el 2,8% en el periodo post inmunización (Muhsen, K. et al 2016).

Se podría pensar que si una vacuna está elaborada con un solo genotipo viral, (el más prevalente según estudios mundiales) de rotavirus, la protección que brinde podría ser mayor en zonas donde ese genotipo sea más prevalente, pero en zonas donde la variabilidad genética es mayor, quizás la protección disminuye, ya que existen varios genotipos circulantes en la población que no se encuentran considerados en la composición de la vacuna.

Este estudio describe y compara los genotipos presentes en la vacuna Rotarix® con los genotipos de rotavirus encontrados en una muestra de niños ecuatorianos menores a 5 años previamente inmunizados contra rotavirus por dicha vacuna durante el periodo 2008-2010 con la finalidad de establecer si los genotipos rotavirales en niños inmunizados para rotavirus son diferentes al contenido en la vacuna Rotarix®.

## DESARROLLO DEL TEMA

### MATERIALES Y METODOS:

El presente estudio se basa en los resultados de laboratorio realizados por la Ingeniera María Augusta Tapia Toaquiza (Tapia, M. 2010), quien identificó los genotipos de rotavirus circulantes en una muestra de 168 niños menores de 5 años con diarrea y previamente inmunizados con Rotarix®. De acuerdo al trabajo de la referencia, en la recolección de las muestras colaboraron varias instituciones de la región Costa, Sierra y Oriente del Ecuador. El período de recolección de muestras fue desde Enero del 2008 hasta Marzo del 2010 (Tapia, M. 2010).

Dicha base de datos fue proporcionada por el Dr. Enrique Terán, la cual incluyó información relacionada con: género, edad, hospital de procedencia, provincia de origen del paciente, electroferotipo del rotavirus y tipo G y T del mismo. El uso de la base de datos para este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito.

Para el desarrollo del presente trabajo se realizó tablas de frecuencia donde se identificó los genotipos de rotavirus más prevalentes presentes en la base de datos y se los comparó con los presentes en la vacuna Rotarix® (G1P8), que es la vacuna oficialmente implementada en el cuadro de vacunación nacional del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. También se utilizó medidas de asociación que nos permitieron interpretar si existe o no diferencias estadísticamente significativas dentro de las características socio-demográficas de la población que ocasionen mayor propensión a padecer infección por rotavirus.

**RESULTADOS:****1. Características generales de la población de estudio.**

La muestra obtenida para este estudio corresponde a niños menores de 5 años provenientes de las tres regiones continentales del Ecuador. 90 muestras (53,6%) corresponden a pacientes del género masculino, mientras que 78 muestras (46,4%) corresponden a pacientes del género femenino. Del total de la muestra, el 69,6% son niños/as menores de 24 meses. El 92,2% de las muestras fueron obtenidas en instituciones de la región Sierra (Tabla No 2).

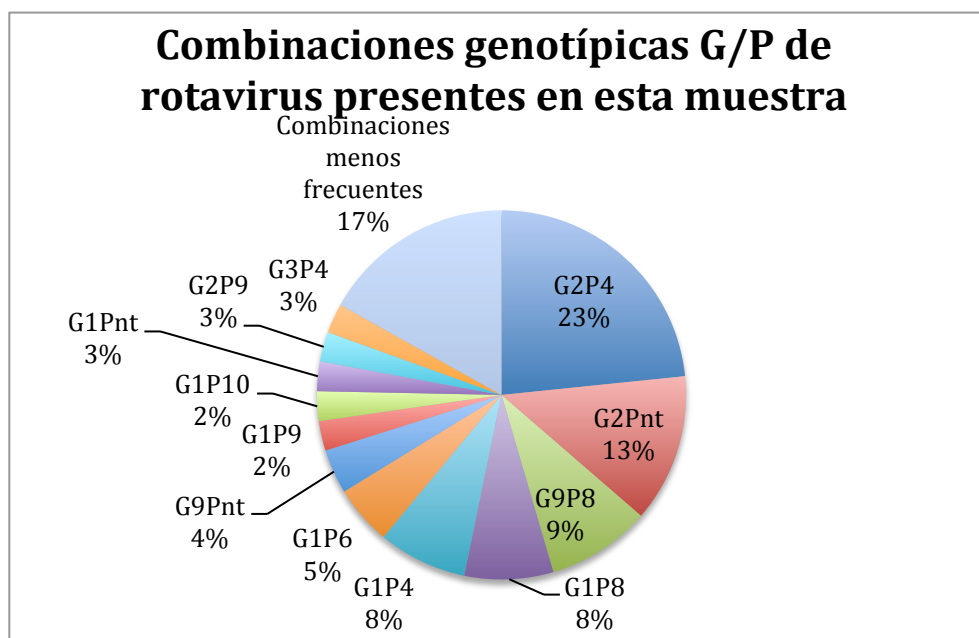
<b>CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN</b>		
<b>Edad</b>		
<b>Total: Frecuencia; Promedio en meses; DS; Rango</b>	168; 21,55; 16,92; (1-60)	
<b>Masculino: Frecuencia; Promedio en meses; DS; Rango</b>	90; 20,87; 17,15; (1-60)	
<b>Femenino: Frecuencia; Promedio en meses; DS; Rango</b>	78; 22,33; 16,73; (1-60)	
<b>Edad por categorías</b>		
	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>12 meses o menos</b>	76	45,2
<b>13-24 meses</b>	41	24,4
<b>25 meses o más</b>	51	30,3
<b>total</b>	168	100
<b>Hospital</b>		
	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>LIP</b>	68	40,5
<b>HEG</b>	45	26,8
<b>HPSJ</b>	2	1,2
<b>HEE</b>	2	1,2
<b>HFA</b>	1	0,6
<b>HAD</b>	16	9,5
<b>HDLV</b>	34	20,2
<b>total</b>	168	100
<b>Región geográfica</b>		
	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Costa</b>	6	3,6
<b>Sierra</b>	156	92,9
<b>Oriente</b>	6	3,6
<b>total</b>	168	100

**Tabla No 2:** Características generales de la población. DS: Desviación Estándar; LIP: Instituto de Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez”; HEG: Hospital Enrique Garcés; HFA:

Hospital de las Fuerzas Armadas; HEE: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo; HPSJ: Hospital Materno Infantil Patronato San José; HAD: Hospital Alfredo Domínguez; HDLV: Hospital de los Valles.

## 2. Principales combinaciones genotípicas de rotavirus encontradas en la muestra.

De las 62 muestras positivas para rotavirus, en 15 muestras (24%), no se pudo tipificar el genotipo P, en estas solo se identificó el genotipo G. En una sola muestra (1,6%) no se pudo tipificar ni el genotipo G ni el P. En 9 muestras (14,5%) se encontró infección mixta, es decir, la presencia de más de un genotipo G o P, dando un total de 77 combinaciones genotípicas presentes dentro de los 62 niños infectados por rotavirus. Cuatro combinaciones genotípicas fueron las más frecuentes, representando el 48% de infecciones causadas por rotavirus. Estas combinaciones fueron G2P4, G9P8, G1P8 y G1P4. Un 13% de infecciones fueron tipificadas como G2, y P sin tipificación, mientras que un 17% de las infecciones son causadas por combinaciones genotípicas de rotavirus poco comunes (Gráfico No. 1).



**Gráfico No. 1:** Distribución de las combinaciones genotípicas G/P de rotavirus más prevalentes en esta muestra. Dentro de combinaciones menos frecuentes (G1P1; G2P1; G2P6; G2P10; G3P10; G3P6; G3P8; G5P6; G5P8; G9P4; G9P6; G9P9; G-P-).

### 3. Frecuencia de subtipos genotípicos G y P de rotavirus presentes en la muestra.

Dentro de los 62 niños/as infectados por rotavirus, se dividió las combinaciones genotípicas que los infectaron en cada subtipo para cuantificar que clase de antígeno (Gs y Ps) son los más comunes dentro de esta muestra (Tabla No. 3). Se encontró un total de 5 cepas de tipo Gs, de las cuales el 73,14% de infecciones donde se evidencia genotipos Gs están dadas ya sea por el genotipo G2 (44,78%), y en segundo lugar por el genotipo G1 (28,36%). Se encontró 6 cepas de tipos Ps, donde dos subtipos abarcan el 70,37% de infecciones donde se evidencia la presencia de este antígeno, P4 con el 44,44%, seguido por P8, presente en el 25,93%.

Frecuencia por subtipo					
Gs	N	Porcentaje (%)	Ps	N	Porcentaje (%)
G2	30	44,78	P4	24	44,44
G1	19	28,36	P8	14	25,93
G9	13	19,40	P6	6	11,11
G3	4	5,97	P9	5	9,26
G5	1	1,49	P10	4	7,41
			P1	1	1,85
total	67	100	total	54	100

**Tabla No. 3:** Frecuencia de los subtipos genotípicos G y P de rotavirus.

### 4. Factores asociados con la presencia de gastroenteritis en niños previamente inmunizados con Rotarix®.

De las 168 muestras obtenidas de pacientes con diarrea previamente inmunizados con Rotarix®, se encontró 62 muestras positivas para rotavirus (37%). En la tabla No. 4 se describe factores asociados obtenidos a partir de la base de datos, comparando la muestra infectada por rotavirus vs la no infectada por rotavirus. El porcentaje de infección en los niños (45,5%) fue estadísticamente superior que el porcentaje de infección en las niñas (27%) (valor P para test de Chi cuadrado=0,01), OR crudo=0,44 IC 95% (0,23-0,84). Cuando

se ajustó los resultados de la asociación entre género e infección por rotavirus para la edad, el OR ajustado fue 0,44 IC95% (0,23-0,85), por lo que independientemente de la edad, el género masculino está asociado al hecho de infectarse por rotavirus.

Por otro lado, no existió asociación entre la edad y la procedencia con el hecho de estar infectado por rotavirus (Tabla No 4).

	Número de niños infectados por Rotavirus (N=62)	Número de niños no infectados por Rotavirus (N=106)	Valor p*
<b>Género</b>			
Masculino	41 (66,1%)	49 (46,2%)	0,01
Femenino	21 (33,8%)	57 (53,8%)	
<b>Edad</b>			
12 meses o menos	30 (48,4%)	46 (43,4%)	0,62
13-24 meses	16 (25,8%)	25 (23,6%)	
25 meses o más	16 (25,8%)	35 (33%)	
<b>Región</b>			
Costa	9 (14,5%)	14 (13,2%)	0,97
Sierra	51 (82,3%)	88 (83%)	
Oriente	2 (3,2%)	4 (3,8%)	

**Tabla No. 4:** Factores asociados con gastroenteritis por rotavirus en niños/as previamente inmunizados con Rotarix®. \*: chi-cuadrado.

#### 5. Factores asociados con gastroenteritis por rotavirus en niños infectados por la cepa G1P8 (cepa contenida en vacuna Rotarix®) vs niños infectados por otras cepas de rotavirus.

Dentro de las 62 muestras infectadas por rotavirus, se comparó las características disponibles en la base de datos de todos aquellos infectados por genotipos que contengan G1 y/o P8 vs aquellos con infección por rotavirus causada por cepas diferentes a las



mencionadas (Tabla No. 5). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niños infectados o no con cepas G1P8 en relación a edad, género y procedencia. Alternativamente se analizó nuevamente estas asociaciones re-categorizando la edad en dos grupos, en todos aquellos menores o iguales a 24 meses, y en aquellos mayores a 24 meses, encontrando que el 39,1% de niños/as menores o iguales a 24 meses se infectan por rotavirus que contenían las cepas G1 y/o P8, mientras que el 56,3% de niños/as mayores a 24 meses se infectan por rotavirus que contenían las cepas G1 y/o P8, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (valor  $P=0,12$ ), OR 2,27 IC 95% (0,81-6,34). Después de ajustar por género y región, estas asociaciones no se modificaron, (valor  $P=0,12$ ) OR ajustado=2,32 IC 95% (0,79-6,77).

	<b>Infectados por cepas con genotipos G1 y/o P8 (N=27)</b>	<b>Infectado por genotipos diferentes a G1 y P8 (N=35)</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Género</b>			
<b>Masculino</b>	17 (63%)	24 (68,6%)	0,64
<b>Femenino</b>	10 (37%)	11 (31,4%)	
<b>Edad</b>			
<b>12 meses o menos</b>	10 (37%)	20 (57,1%)	0,27
<b>13-24 meses</b>	8 (29,6%)	8 (22,9%)	
<b>25 meses o más</b>	9 (33,3%)	7 (20%)	
<b>Región</b>			
<b>Costa</b>	3 (11,1%)	6 (17,1%)	0,79
<b>Sierra</b>	23 (85,2%)	28 (80%)	
<b>Oriente</b>	1 (3,7%)	1 (2,9%)	

**Tabla No. 5:** Factores asociados a niños/as infectados por genotipo G1 y/o P8 vs niños/as infectados por cepas diferentes a G1 y/o P8. \*: chi-cuadrado.

## DISCUSIÓN:

El rotavirus es la principal causa de diarrea en niños menores de 5 años. El descubrimiento y utilización de las vacunas contra rotavirus, abrió la posibilidad de controlar esta infección. Estudios como el de Vesikari, Dennehy, Muhsen, sustentan la efectividad de las mismas, sin embargo, varios factores inciden para que dicha efectividad se vea reducida en países del tercer mundo (Vesikari, et al 2007), (Dennehy, P. 2008), (Muhsen, K. et al 2016). Este trabajo, en el que se utilizó una base de datos previamente elaborada, tiene como objetivo el comparar si los genotipos presentes en niños con cuadros diarreicos agudos por rotavirus previamente inmunizados con Rotarix® coinciden o no con los genotipos presentes en la vacuna.

Los principales hallazgos de este análisis son: 1. El 10% de la muestra analizada se re infectó con las mismas cepas presente en la vacuna que previamente habían recibido. 2. El 54,29% presentaron combinaciones genotípicas que contenían uno de los dos genotipos presentes en la vacuna. 3. El 44,78% de las infecciones por rotavirus en esta muestra se manifestaron con el genotipo G2, no presente en la vacuna Rotarix®. 4. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el género masculino y la presencia de infección por rotavirus.

La presencia del genotipo G1P8 en el 10% de la muestra, así como la presencia de uno de estos subtipos (G1 o P8) en el 54,29% de la muestra de niños previamente vacunados con la vacuna Rotarix®, vacuna monovalente constituida por el genotipo G1P8, llama la atención ya que la vacuna fue creada específicamente para proteger frente a estos genotipos, demostrando una eficacia frente a la prevención de gastroenteritis por esta asociación

genotípica (G1P8) del 90,8% (Ruiz-Palacios, G. et al 2006), mientras que en el estudio de Vesikari presentó una eficacia del 96% (Vesikari, T. et al 2007). Entre los factores que podrían explicar los resultados obtenidos del presente estudio, se destaca la edad del paciente al momento de la aplicación de la vacuna. En la base de datos utilizada para este trabajo no se especifica la edad de los pacientes al momento de recibir la vacuna. El recién nacido a término, posee inmunidad antiviral y antibacteriana adquirida pasivamente a través de las inmunoglobulinas IgG maternas trans-placentariamente e IgA maternas transmitidas a través de la leche. El infante genera una respuesta inmune activa mediante la formación de anticuerpos frente a enterovirus y patógenos intestinales siempre y cuando la concentración de IgG e IgA transmitido por la madre sea baja o inexistente (Taboada, H. 1973), ya que durante los primeros meses de vida, los anticuerpos maternos transmitidos pasivamente al niño interfieren, especialmente con vacunas con virus vivos atenuados (Gempeler, E. s/d). En el estudio de Chilengi y colaboradores, se investigaron 420 madres junto con sus hijos de entre 6-12 meses de edad en Lusaka. Los infantes se encontraban previamente inmunizados por la vacuna Rotarix®, y evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre títulos altos de IgA específico para rotavirus en la leche materna, y una menor frecuencia de seroconversión para rotavirus por parte de los infantes (Chilengi, R. et al 2016).

Otra potencial explicación, que sustenten nuestro hallazgos, es el estado nutricional de los pacientes, considerando que la respuesta inmunológica es directamente proporcional al estado nutricional, grados severos de desnutrición pueden desarrollar estados de inmunodeficiencia (Gempeler, E. s/d). En una revisión sistemática realizada por Heilskov y colaboradores en el año 2014, donde analizaron 245 publicaciones relacionadas con el sistema inmunológico y la malnutrición en niños entre 1 a 60 meses, concluyeron que existe

evidencia suficiente para demostrar disfunción del sistema innato con relación a la desnutrición. Niños malnutridos presentan alteración en la mucosa gastro-intestinal, la producción de ácido se encuentra disminuida, así como los niveles de IgA, generando una barrera gastro-intestinal disfuncional. Niños con desnutrición severa presentan enteropatía, caracterizada por infiltrado inflamatorio en la mucosa, y atrofia de las vellosidades. El número de leucocitos se encuentra preservado, o inclusive elevado en niños malnutridos, pero es el número de células dendríticas el que tiende a encontrarse reducido. De igual manera se ha visto un deterioro funcional en los neutrófilos, puesto que su eficacia para matar microorganismos se encuentra disminuida. De igual manera se ha evidenciado una concentración plasmática disminuida de proteínas del complemento (Heilskov, M. et al. 2014), (Prendergast, A. 2015). También se encontró disfunción del sistema inmunológico adaptativo, específicamente en lo que respecta a la maduración de células T, puesto que el timo en pacientes malnutridos se presenta atrófico (Heilskov, M. et al. 2014). De acuerdo a la información estadística proporcionada por la UNICEF en el año 2012, la desnutrición en niños menores de 5 años en el Ecuador, fue del 25,3% (Freire, W. et al 2013). La base de datos analizada por nuestro estudio corresponde al periodo 2008-2010, por lo que si la prevalencia de la desnutrición en nuestra muestra se comporta de igual manera que la desnutrición en el Ecuador, esta podría ser una posible explicación a los hallazgos señalados. Desafortunadamente la base de datos no proporciona información sobre el estado nutricional de los niños considerados para el estudio, por lo que esta posible asociación debe ser analizada más a fondo en futuros estudios.

Otra justificación para la baja respuesta inmunológica encontrada en nuestro estudio frente a la vacuna Rotarix®, podría ser la asociación entre infecciones parasitarias co-existentes

que modifican la respuesta inmunológica hacia las vacunas, tal como lo observado por Cooper y colaboradores, quienes encontraron una baja inmunogenicidad de la vacuna contra el tétanos y contra el cólera, al co-existir con infecciones parasitarias, posiblemente atribuyendo a una alteración y desregulación en la actividad y pobre respuesta de las células TH1, así como a la sobre producción de Il-10, generando un desbalance en la homeostasis inmunológica de los pacientes, lo cual afecta la actividad de las células TH1 y TH2, provocando una hipo-reactividad del sistema inmune (Cooper, P. et al 2011).

Otra causa de los resultados obtenidos, podría estar relacionado con el almacenaje y distribución de la vacuna, la cadena de frío ineficiente es otro punto a ser tomado en cuenta, ya que la vacuna Rotarix® debe almacenarse entre 2-8 grados Celsius de temperatura, y al no cumplir con estos márgenes de seguridad para su almacenaje y transporte, su efectividad puede verse alterada. (Gempeler, E. s/d). Este estudio no dispone de esta información.

El genotipo G2 es el más prevalente en nuestra muestra con el 44,78% de presencia, ya sea en combinación con diferentes serotipos P o aisladamente, presentando un alza en su frecuencia si lo comparamos con la prevalencia publicada en el año 2005, donde ocupaba el segundo puesto en el Ecuador con el 27,2% (Naranjo, A. et al 2008). G2 se encuentra en combinación con P4 como el genotipo viral más común de nuestra muestra, con un 23%, seguida por G2Pnt con 13%, combinación que sigue la tendencia de la región como se demuestra en el estudio de Dóro, donde G2P4 se encuentra como segunda combinación más frecuente a nivel mundial y la primera en la región de Sur América desde hace aproximadamente 3 décadas. (Dóro, R. et al 2014). Existen estudios en los que se ha

demostrado la eficacia de la vacuna Rotarix® frente al genotipo G2P4, como el de Vesikari y colaboradores, donde concluyen que la vacuna Rotarix® presenta una eficacia estadísticamente significativa en la reducción de gastroenteritis por la combinación genotipo G2P4 (Vesikari, et al 2007), no así, el estudio realizado por Ruiz y colaboradores, publicado en el año 2006, en el que se reportó ausencia de significancia estadística de la vacuna Rotarix® frente a disminución de gastroenteritis rotaviral ocasionada por genotipos que incluyan a G2 (Ruiz-Palacios, G. Et al 2006). Por otro lado existe el estudio realizado por Correia y colaboradores, estudio caso-control realizado en Brasil, el cual midió la eficacia de la vacuna Rotarix® frente al genotipo G2P4, evidenciando una efectividad estadísticamente significativa del 77% frente a gastroenteritis ocasionadas por esta cepa en niños/as entre 6-11 meses de edad, no así en aquellos niños/as mayores a 12 meses, donde encontraron una disminución de la efectividad a -24%, valor no estadísticamente significativo, atribuyendo estos hallazgos a una inmunidad decreciente a lo largo del tiempo (Correia, J. et al 2010).

El 45,71% restante de nuestra muestra está infectado por otras combinaciones genotípicas no incluidas en la vacuna Rotarix®, lo que nos genera ciertas interrogantes, como si existe verdaderamente o no inmunidad cruzada de la vacuna para cubrir otras cepas no presentes en la misma, ya que ciertos estudios demuestran que los anticuerpos generados post vacuna, cubren contra los genotipos incluidos en la vacuna y contra los genotipos relacionados, más no contra las cepas virales nuevas (Franco, M. et al 2006). Se ha demostrado una inmunidad cruzada con la cual la vacuna Rotarix® cubre frente a gastroenteritis retrovirales ocasionadas por cepas diferentes a G1P8, demostrando una eficacia frente a genotipos G3P8, G4P8, G9P8 del 87,3% (Ruiz-Palacios, G. et al 2006), mientras que en el estudio de Vesikari, presenta una eficacia del 88% frente a cepas no

relacionadas a G1P8 (Vesikari, T. et al 2007). Por otro lado, se ha demostrado que la infección natural también provee de inmunidad contra una nueva infección por rotavirus, contra diarrea asociada a una subsecuente infección por rotavirus, y contra un cuadro clínico severo causado por rotavirus en un 40, 75 y 88% respectivamente, como lo demuestra el estudio de Velásquez y colaboradores realizado en México en el año 1996, donde concluyó que existe inmunidad cruzada, es decir, sin importar el genotipo inicial de rotavirus que infecte al infante, se genera inmunidad, que progresivamente disminuye el riesgo de padecer otra infección por cualquier cepa de rotavirus, así como menor riesgo en la severidad de subsecuentes diarreas causadas por rotavirus ya sea del mismo u otro genotipo (Velásquez, F. et al 1996).

Encontramos que hasta en un 17% de nuestra muestra existen combinaciones poco comunes, lo cual podría estar relacionado con la convivencia cercana de ciertos grupos de niños, de condiciones socio económicas bajas, con animales. Esta convivencia podría provocar mutaciones de los genotipos virales de rotavirus, ocasionando la aparición e infección por nuevas cepas (Franco, M. et al 2006), (Naranjo, A. Et al. 2008).

Otro hallazgo a destacar es la mayor frecuencia de infecciones por rotavirus en el género masculino que en el femenino. Se evidenció que las niñas tienen un 56% menos probabilidad de estar infectadas por rotavirus que los niños, datos que se asemejan a los encontrados en diversos estudios como por ejemplo en el de Arun y colaboradores realizado en Chennai-India, donde analizaron heces diarreicas de 100 niños/as, encontrando que el 44% de los niños se infectan por rotavirus, mientras que el 34% de sus niñas se infectan por este virus (Arun, P. et al. 2017). De igual manera en el estudio realizado por

Junaid, S. y colaboradores donde analizaron las heces diarreicas de 160 niños/as atendidos en un hospital de Nigeria, encontraron que el 8,8% de los niños se infectaron por rotavirus vs. el 5% de niñas (Junaid, S. et al 2011). Otro estudio que sustenta esta tendencia en cuanto al género y la infección por rotavirus es el trabajo realizado por Abbas, M. y colaboradores, desarrollado en Sudan en el año 2013. Ellos recolectaron 755 muestras de heces diarreicas de niños/as menores de 5 años, encontrando 121 muestras positivas para rotavirus, de las cuales el 65,3% correspondieron a heces de niños, mientras que el 34,7% correspondieron a heces de niñas (Abbas, M. et al. 2013). A pesar de existir sustento bibliográfica abundante en la que se evidencia la mayor tendencia de afección por rotavirus en el género masculino, al momento no se dispone de literatura científica que sustenten con claridad este hallazgo. Sin embargo, entre las potenciales causas que se puede atribuir a la menor susceptibilidad del género femenino a las infecciones virales debido a que desarrollan una respuesta inmunológica más fuerte que la que desarrolla el género masculino (Ruggieri, A. et al 2016). Las mujeres desarrollan una respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa mucho más fuerte y rápida que los hombres (Klein, S. 2012), ejemplos claros, como el hecho de que mujeres jóvenes generan una respuesta mediada por anticuerpos mucho más fuerte que la generada por los hombres de su misma edad al recibir solo media dosis de la vacuna de influenza en comparación con la dosis completa que reciben los hombres (Engler, R. et al 2008), así como la producción de mayores títulos de anticuerpos en niñas que en niños tras la vacunación con hepatitis B (Fang, J. et al 1994) refuerzan esta hipótesis.

Es importante recordar que las vacunas contra el rotavirus, disminuyen la severidad de los cuadros diarreicos posteriores ocasionados por reinfección del virus (Dennehy, P. 2008), (Lopman, B. Et al. 2012). Desafortunadamente, una limitación del presente estudio es el



desconocimiento de la severidad de los cuadros clínicos de los niños infectados con los mismos genotipos de la vacuna y de los niños infectados por otros genotipos. Otra limitación, está dada por el desconocimiento, si los niños infectados completaron o no su esquema de vacunación, y si lo realizaron en el período recomendado por la Organización Mundial de la Salud que es a los dos y cuatro meses de edad (Esquema de vacunación familiar Ecuador 2016). Además, esta muestra no contó con grupo control, lo cual permitiría realizar un análisis estadístico y obtener la eficacia de la vacuna en esta muestra.

Sin embargo este trabajo tiene como fortaleza el hecho de que parte de un estudio previo donde se utilizaron técnicas moleculares estándares para la obtención de los genotipos virales.

## CONCLUSIONES

Este estudio demostró que el 54,29% de niños previamente vacunados se re infectaron por una cepa similar a la que conforma la vacuna Rotarix®, el 44,78% mostró infección con cepas que presentan el genotipo G2, el cual no se encuentra en la vacuna y es el más frecuente en América Latina y en el Ecuador, y que el 10% de esta muestra se re infectó por la cepa G1P8, combinación genotípica que constituye la vacuna Rotarix®. La eficacia de la vacuna en nuestro medio requiere un análisis más detallado y un seguimiento minucioso, en el cual se considere las posibles variables que afectan la respuesta inmunológica esperada. Las políticas de salud implementadas por el gobierno Ecuatoriano, no solo deben ir encaminadas a cumplir las recomendaciones de la OMS e incluir en su cuadro de vacunación a la vacuna contra el rotavirus, si no que deben estar encaminadas a mejorar las condiciones socio económicas de la población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, M. Eldin, N. Ali, J. Fadl, O. (2013). Rotavirus infection among Sudanese children younger than 5 years of age: a cross sectional hospital-based study. *The Pan African Medical Journal*. Recuperado el 12 de septiembre del 2017 desde:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976662/>
- Abramowitz, L. Van Stichelen, S. Hanover, J. (2014). Chromosome Imbalance as a Driver of Sex Disparity in Disease. *Journal Genomics*. No.2: 77-88. Recuperado el 13 de septiembre del 2013 desde  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091450/>
- Armah, G. Pringle, K. Enweronu-Laryea, C. Mwenda, J. Diamenu, S. Narh, C. Lartey, B. Binka, F. Grytdal, S. Patel, M. Parashar, U. Lopman, B. (2016) Impact and Effectiveness of Monovalent Rotavirus Vaccine Against Severe Rotavirus Diarrhea in Ghana. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES*. Recuperado el 29 de mayo del 2017 desde  
<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw014>
- Arun, P. Krishnasami, K. Gunasekeran, P. Padmanabha, V. (2017). Gender Distribution among Children in Rotavirus Gastroenteritis Diarrhea in Chennai. *SAS Journal of Medicine*. Med. Volume-3; Issue-7 (Jul, 2017); p 199-201. Recuperado el 12 de septiembre del 2017 desde  
[https://www.researchgate.net/publication/319320340\\_SAS\\_Journal\\_of\\_Medicine\\_Gender\\_Distribution\\_among\\_Children\\_in\\_Rotavirus\\_Gastroenteritis\\_Diarrhea\\_in\\_Chennai](https://www.researchgate.net/publication/319320340_SAS_Journal_of_Medicine_Gender_Distribution_among_Children_in_Rotavirus_Gastroenteritis_Diarrhea_in_Chennai)
- Benavides, E. (2013). Impacto en las Tasas de Morbilidad por Enfermedad Diarreica Aguda de la Vacunación contra Rotavirus en niños menores de dos años. *Área De Salud* N°2. Pichincha 2009-2012. Recuperado el 10 de julio del 2017 desde  
<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/4369/1/TESIS%20DE%20ROTAVIRUS%20FINAL.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. 1999. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998–1999. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 48:577–581.

Chilengi, R. Simuyandi, M. Beach, L. Mwila, K. Becker-Dreps. Emperador, D. Velasquez, D. Bosomprah, S. Jiang, B. (2016). Association of Maternal Immunity with Rotavirus Vaccine Immunogenicity in Zambian Infants. Recuperado el 27 de septiembre del 2017 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790930/pdf/pone.0150100.pdf>

Cooper, P. Chico, M. Guadalupe, I. Sandoval, C. Mitre, E. Platts-Mills, T. Barreto, M. Rodriguez, L. Strachan, D. Griffin. G. (2011). Impact of early life exposures to geohelminth infections on the development of vaccine immunity, allergic sensitization, and allergic inflammatory diseases in children living in tropical Ecuador: the ECUAVIDA birth cohort study. Recuperado el 22 de julio del 2017 desde <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-184>

Correia, J. Patel, M. Nakagomi, O. Montenegro, F. Germano, E. Correia, N. Cuevas, L. Parashar, U. Cunliffe, N. Nakagomi, T. (2010). Effectiveness of Monovalent Rotavirus Vaccine (Rotarix) against Severe Diarrhea Caused by Serotypically Unrelated G2P[4] Strain in Brazil. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201:363-9. Recuperado el 26 de septiembre del 2017 desde [https://watermark.silverchair.com/api/watermark?token=AQECAHi208BE49Oan9khW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAdAwggHMBgkqhkiG9w0BBwagggG9MIIBuQIBADCCAbIGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMyQ5wfXGbi3hQdK80AgEQgIIBg7TGg5BMSd42OSwCb1FcRhJV7PDAUHwQ2Wqn4xUNFN79n0GtFcjKXQYtZkk-yFK2DBk9xWLJFoYgasRLsJhrlRylt4fJJ47Rn\\_RPEdqhcAGi\\_Ku\\_SjABzqMgliTZ\\_bczCowLM7vsr6O2SaKGOseyccw4dkeprRRgm8oGYT-I00XmTvIGTf4-9TZDLcsHioFP76zHTDwxH8SY25hVPfwIDNWoE94FAzDk8qLIBvuaMs1qV5tnEnGagZ4J9wBgKqDNpuG3Rfz0\\_GUJARUCUu7TMm\\_RTW1D7RLOeColbf0TgV6\\_UhBD3bDVqsV7x9z71zEln8NMDz7iqG4qqDdXxxcK9Yu2RdUU1Cof9GojcP2cEPfG1m2uRMrc6EvPaX1hUKiPffJJhLmWdi7\\_BCZSds6CAkM78nxu9ullmW0\\_yqG4das5knFwdAQnz\\_8rDGpYiPS](https://watermark.silverchair.com/api/watermark?token=AQECAHi208BE49Oan9khW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAdAwggHMBgkqhkiG9w0BBwagggG9MIIBuQIBADCCAbIGCSqGSib3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMyQ5wfXGbi3hQdK80AgEQgIIBg7TGg5BMSd42OSwCb1FcRhJV7PDAUHwQ2Wqn4xUNFN79n0GtFcjKXQYtZkk-yFK2DBk9xWLJFoYgasRLsJhrlRylt4fJJ47Rn_RPEdqhcAGi_Ku_SjABzqMgliTZ_bczCowLM7vsr6O2SaKGOseyccw4dkeprRRgm8oGYT-I00XmTvIGTf4-9TZDLcsHioFP76zHTDwxH8SY25hVPfwIDNWoE94FAzDk8qLIBvuaMs1qV5tnEnGagZ4J9wBgKqDNpuG3Rfz0_GUJARUCUu7TMm_RTW1D7RLOeColbf0TgV6_UhBD3bDVqsV7x9z71zEln8NMDz7iqG4qqDdXxxcK9Yu2RdUU1Cof9GojcP2cEPfG1m2uRMrc6EvPaX1hUKiPffJJhLmWdi7_BCZSds6CAkM78nxu9ullmW0_yqG4das5knFwdAQnz_8rDGpYiPS)

m0zwqO2F26CTWb\_wpQ0D\_NU0QdAOWqUM1OGz\_nebmOpGgixXGiZr9LFN98tIVYP  
74m9A

Dennehy, P. (2008). Rotavirus vaccines: an Overview. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2008, p. 198–208 Vol. 21, No. 1

Dóro, R. László, B. Martella, V. Leshem, E. Gentsch, J. Parashar, U. Bányai, K. (2014). Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: Is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infect. Genet. Evol.* (2014). Recuperado el 15 de julio del 2017 desde <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.017>

Esquema de vacunación familiar Ecuador (2016). Ministerio de Salud Pública. Recuperado el 10 de julio del 2017 desde [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ljcwim\\_e6M8J:www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Esquema-de-vacunas-2016-actualizaci%25C3%25B3n-PAI.xls+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ljcwim_e6M8J:www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Esquema-de-vacunas-2016-actualizaci%25C3%25B3n-PAI.xls+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec)

Endara, P. Trueba, G. Solberg, O. Bates, S. Ponce, K. Cevallos, W. Matthijssens, J. Eisenberg, J. (2007). Symptomatic and Subclinical Infection with Rotavirus P[8]G9, Rural Ecuador. *Emerg Infect Dis.* 2007 April; 12(4): 574-580

Engler, R. Nelson, M. Klote, M. (2008). Half-vs Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (2004-2005). *Arch Intern Med.* 2008; 168 (22):2405-2414. Recuperado el 13 de septiembre del 2017 desde <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/773453>

Fang, J. Lai, C. Chung, T. Wu, P. Path, F. Lau, J. (1994). Female Children Respond to Recombinant Hepatitis B Vaccine with a Higher Titre than Male. Recuperado el 13 de septiembre del 2017 desde <https://sci-hub.io/10.1093/tropej/40.2.104#>

Franco MA, Angel J, Greenberg HB (2006). Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006;24:2718–2731. [PubMed: 16446014]

Freire, W. Ramirez, M. Belmont, P. Mendieta, M. Silva, K. Romero, N. Sáenz, K. Piñeiros, P. Gómez, L. Monge, R. (2013). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. ENSANUT-ECU 2011-2013. Recuperado el 28 de septiembre del 2017 desde <http://www.unicef.org/ecuador/esanut-2011-2013.pdf>

Gastroenteritis por Rotavirus y su prevención (2006). Comité Nacional de Infectología. Recuperado el 5 de julio del 2017 desde <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/rotavirus.pdf>

Gempeler, E. (s/d). Causas más frecuentes de fallas en las inmunizaciones. Recuperado el 22 de julio del 2017 desde: <http://www.bvs.hn/RHP/pdf/2000/pdf/Vol21-3E-2000-7.pdf>

GlaxoSmithKline Biologicals s.a. (s/d). Rotarix® vaccine GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Recuperado el 6 de junio del 2016 desde [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Rotarix/pdf/ROTARIX-PI-PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Rotarix/pdf/ROTARIX-PI-PIL.PDF)

Hasing M., Trueba G., Baquero M., Ponce K., Cevallos W., Solberg O., Eisenberg J. (2009) Rapid changes in rotaviral genotypes in Ecuador. *J Med Virol.* 81(12):2109-13. doi: 10.1002/jmv.21632. Recuperado el 22 de junio de 2015 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856474>

Heilskov, M. Kolte, L. Briend, A. Friis, H. Christensen, V. (2014). The Immune System in Children with Malnutrition- A Systematic Review. Recuperado el 28 de septiembre del 2017 desde <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0105017&type=printable>

- Junaid, S. Umeh, C. Olabode, A. Banda, J. (2011). Incidence of rotavirus infection in children with gastroenteritis attending Jos university teaching hospital, Nigeria. *Virol Journal*. 2011; 8: 233. Recuperado el 12 de septiembre del 2017 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107812/>
- Klein, S. (2012). Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and therapeutic treatments for viral diseases. *Bioessays*. Recuperado el 113 de septiembre del 2017 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120666/>
- López, P. Cáceres, D. López, E. (s/d). Enfermedad por rotavirus características epidemiológicas, clínicas, prevención y manejo. SOCIEDAD COLOMBIANA DE PEDIATRIA. Vol 6, Num 2. Recuperado el 29 de mayo del 2017 desde [https://scp.com.co/precop-old/precop\\_files/modulo\\_6\\_vin\\_2/45-55%20ENFERMEDAD%20ROTAVIRUS.pdf](https://scp.com.co/precop-old/precop_files/modulo_6_vin_2/45-55%20ENFERMEDAD%20ROTAVIRUS.pdf)
- Lopman, B. Et al. (2012). Understanding Reduced Rotavirus Vaccine Efficacy in Low Socio-Economic. Recuperado el 22 de junio de 2015 desde <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041720>
- Muhsen, K. Kassem, E. Rubenstein, U. Goren, S. Ephros, M. Cohen, D. Shulman, L. (2016). Incidence of rotavirus gastroenteritis hospitalizations and genotypes, before and five years after introducing universal immunization in Israel. Recuperado el 4 de junio del 2016 desde <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.021>
- Naranjo, A. Cedeño, C. Teran, E. Castello, A. Casero Research Team (2008). Prevalence of VP4 and VP7 Genotypes of Human Rotavirus in Ecuadorian Children With Acute Diarrhea. *Journal of Medical Virology* 80:1106-1111.
- O’Ryan, M. (2005). Vacunas anti-rotavirus: Al fin una realidad. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (4): 345-354. Recuperado el 30 de mayo del 2017 desde <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22n4/art07.pdf>

- Pérez, I. (2012). *Vacuna de Rotavirus*. Editorial Panamérica, Buenos Aires Argentina.
- Ruggieri, A. Anticoli, S. D'Ambrosio, A. Giordani, L. Viora, M. (2016). The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanità*. Vol. 52, No. 2: 198-204. Recuperado el 13 de septiembre del 2017 desde [http://www.iss.it/binary/publ/cont/ANN\\_16\\_02\\_11.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/ANN_16_02_11.pdf)
- Prendergast, A. (2015). Malnutrition and vaccination in developing countries. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370:20140141. Recuperado el 28 de septiembre del 2017 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4527386/pdf/rstb20140141.pdf>
- Ruiz-Palacios, G. Perez, I. Velázquez, F. Abate, H. Breuer, T. Costa, S. Cheuvart, B. Espinoza, F. Gillard, P. Innis, B. Cervantes, Y. Linhares, A. López, P. Macías, M. Ortega, E. Richardosn, V. Rivera, D. Rivera, L. Salinas, B. Pavía, N. Salmerón, J. Rüttimann, R. Tinoco, J. Rubio, P. Nuñez, E. Gueerero, L. Yarzabal, J. Damaso, S. Tornieporth, N. Sáenz, X. Vergara, R. Vesikari, T. Bouckenoghe, A. Clemens, R. De Vos, B. O’Ryan, M. (2006) Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. Recuperado el 21 de julio del 2017 desde <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052434>
- Santos, N. Hoshino, Y. (2005). Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev. Med. Virol.* 2005; 15: 29–56.
- Shulman, L. Silberstein, I. Alfandari, J. Mendelson, E. (2011). Genotyping Rotavirus RNA from Archived Rotavirus-Positive Rapid Test Strips. Recuperado el 6 de junio del 2017 desde <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/1/pdfs/10-1132.pdf>
- Tapia, M. (2010). Identificación de serotipos de rotavirus productores de diarrea en niños ecuatorianos vacunados contra rotavirus con la vacuna Rotarix. Sangolquí, ESPE 2010.



Velázquez, F. Matson, D. Calva, J. Guerrero, L. Morrow, A. Carter-Campbell, S. Glass, R. Estes, M. Pichering, L. Ruiz, G. (1996). Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. Recuperado el 20 de julio del 2017 desde <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199610033351404>

Vesikari, T. (2012). Rotavirus vaccination: a concise review. Jul. 2012, p. 133-165 Vol. 21, No. 2

Vesikari, T. Matson, D. Dennehy, P. Van Damme, P. Santosham, M. Rodriguez, Z. Dallas, M. Heyse, J. Goveia, M. Black, S. Shinefield, H. Christie, C. Ylitalo, S. Itzler, R. Coia, M. Onorato, M. Adeyi, B. Marshall, G. Gothefors, L. Campens, D. Karvonen, A. Watt, J. O'Brien, K. DiNubile, M. Clark, F. Boslego, J. Offit, P. Heaton, P. (2006). Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. Recuperado el 23 de Julio del 2017 desde <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052664>

Vesikari, T. Karvonen, A. Prymula, R. Schuster, V. Tejedor, J. Cohen, R. Meurice, F. Han, H. Damaso, S. Bouckenoghe, A. (2007). Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double-blind controlled study. Recuperado el 22 de Julio del 2017 desde [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0140673607617449.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0140673607617449.pdf?locale=es_ES)