



# BOLETIN

*Instituto de Salud Pública de Chile*

---

Boletín Vol. 2, No. 3, Abril 2012.

## **Resultados Vigilancia Centinela de Rotavirus 2007 – 2011.**

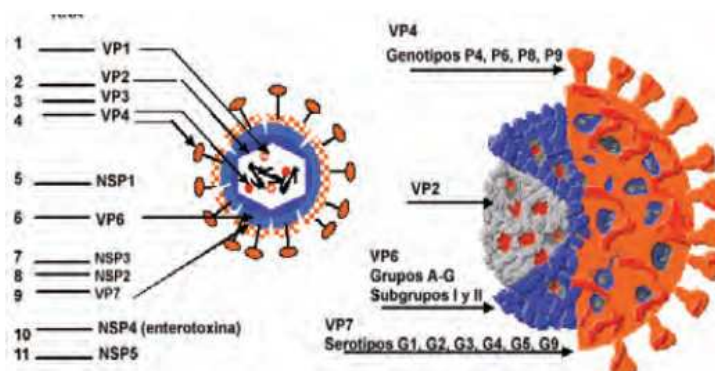
### **1. Antecedentes**

El rotavirus es la causa más importante de diarrea aguda severa en niños menores de 5 años. Antes de la introducción de la vacuna, este agente causaba 111 millones de casos de diarrea que solo requerían atención en el hogar, 25 millones que requerían consulta médica y 2 millones de hospitalizaciones (1,2). Parashar estimaba al año 2006, 611 000 muertes anuales asociadas a rotavirus (rango 454 000 - 705 000) (3). Se podía decir que cada niño nacido habría tenido una infección por rotavirus cuando llegaba a los 3 años de edad y aproximadamente 1 de cada 293 moría a causa de este microorganismo (3). Este agente afecta a todos los niveles socio-económicos y la incidencia y morbilidad es similar en países desarrollados o en desarrollo. Este escenario se modifica con la aparición de la vacuna pentavalente oral en el año 2006 (4). También puede ocurrir en adultos aunque es menos común y menos severa. Las condiciones de calidad del agua o de los alimentos tienen pocas probabilidades de cambiar la incidencia de la infección (5).

El responsable de esta enfermedad en un principio fue denominado: rotavirus, orbivirus, duovirus, reovirus. El nombre reovirus proviene del inglés "respiratory enteric orphan virus" que significa: virus huérfano intestinal o respiratorio, porque no parecía estar relacionado con ninguna enfermedad (6). En 1978 el Comité Internacional de Virología lo denomina rotavirus y pertenece a la familia reoviridae. El primer informe de gastroenteritis por rotavirus fue

efectuado por Ligh y Hodes en 1943 desde muestras fecales de niños y terneros con diarrea y lo denominaron "Agente de Baltimore" (curiosamente se mantuvo liofilizado desde 1943 hasta 1977) en que fue examinado por microscopía electrónica y demostró corresponder a rotavirus (7).

Los rotavirus son virus ARN, (familia *Reoviridae*) y fueron descubiertos oficialmente por la Dra. Ruth Bishop en 1973 en Australia, al microscopio electrónico tienen una apariencia característica parecida a una rueda.

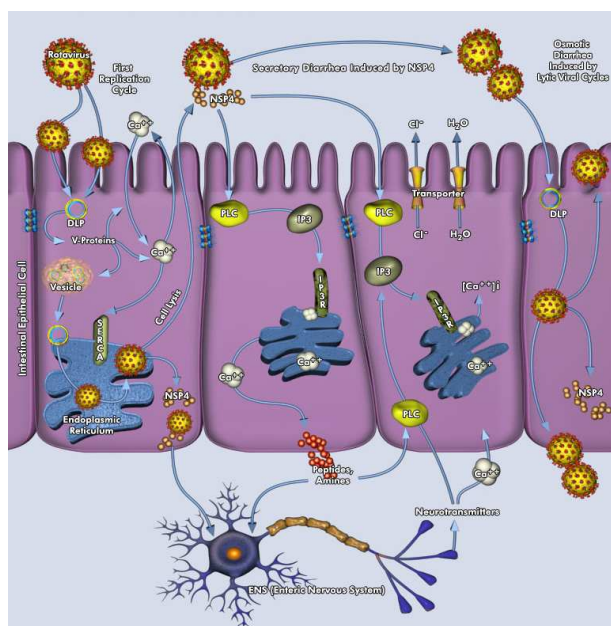


Son virus no envueltos (desnudos) y en su cápside se observan tres capas (externa, media e interna). El genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN doble hebra, que codifican por 6 proteínas estructurales y 6 no estructurales, el virus es estable al medio ambiente (8).

Utilizando las características inmunogénicas de la proteína de la cápside VP6 se han identificado 7 serogrupos antigénicos (A, B, C, D, E, F y G) de los cuales tres (A, B y C) infectan a los humanos. El grupo A, es el más común y el más diseminado, causando cerca del 90% de las infecciones, consiste en subgrupos que tienen al menos 14 serotipos distintos, de los cuales los serotipos 1-4 son los aislados más frecuentemente. El grupo B, ha causado grandes brotes en China. Los C tienen muy baja prevalencia. Los D y E solo se han aislado en animales (9).

Respecto al mecanismo de patogénesis, se ha estudiado en roedores y puede resumirse que el rotavirus tiene la capacidad de adherirse al revestimiento epitelial del tracto gastrointestinal y su principal sitio de replicación son los enterocitos maduros sobre las vellosidades del intestino delgado alto. En esta fase los anticuerpos neutralizantes anti VP4 y/o VP7 pueden prevenir la unión e

invasión. Si este mecanismo falla, en dos días se replican al interior del enterocito y se diseminan hasta el íleon produciendo la destrucción de las puntas de las vellosidades del intestino. El virus también produce aumento de la concentración de calcio intracelular aumentando la permeabilidad paracelular, disminuye la absorción de sal y agua y lleva al reemplazo de las células epiteliales de absorción por



células secretoras de las criptas vellosas. Este daño es reversible, aunque la diarrea persiste hasta que las vellosidades se han regenerado. Algunos autores señalan que además, una glicoproteína no estructural del rotavirus (NSDP4) puede actuar como una enterotoxina viral. La producción de NSP4 produce elevaciones de calcio e induce diarrea secretora con aumento de la motilidad intestinal, como en la shigelosis y cólera. Anticuerpos anti NSP4 podrían potencialmente tener efecto contra los dos mecanismos (8). Estudios recientes de MM Arnold y Patton sugieren que la proteína RV NSP1 juega un rol importante en la patogénesis y deben caracterizarse sus actividades lo que ayudaría a definir mejor los factores de virulencia del rotavirus (10). La dosis mínima infectante del rotavirus se estima en 10 a 100 partículas virales. Un enfermo excreta 100 a 10<sup>10</sup> partículas infecciosas por ml de deposición.

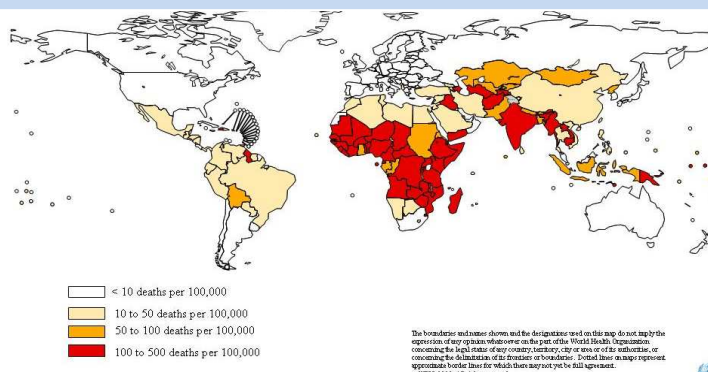
El cuadro clínico se caracteriza por un período de incubación de 2 días, vómitos y diarrea acuosa de 3 a 8 días, fiebre y dolor abdominal. El vómito aparece como primer síntoma acompañado de un estado febril ligero, éstos van cediendo durante las 24 horas de la enfermedad y luego se inicia la diarrea, pueden aparecer otros síntomas como dolores abdominales y síntomas respiratorios y producirse deshidratación que progresa rápidamente en los lactantes. Las heces no tienen sangre ni leucocitos (11). La inmunidad se

produce después de la infección y los cuadros posteriores suelen ser menos severos que la infección original. No es necesario aislar a una persona que presenta diarrea por rotavirus ni excluir a los niños de sus guarderías. Sin embargo, mientras persista la diarrea y diseminación del virus (octavo día), se recomienda evitar el contacto de los niños sanos con los enfermos (5).

En Chile la gastroenteritis por rotavirus es un diagnóstico relativamente frecuente y se estima como el responsable de un 39% de las hospitalizaciones de diarrea en niños menores de 5 años (12).

Chile se destaca por una mortalidad baja en este campo junto a Estados Unidos, Canadá, Argentina, Uruguay y Paraguay (en la región de las Américas) y Europa.

#### **Mortalidad en niños menores de 5 años de edad con infección por rotavirus por 100 000 habitantes. OMS.**



Fuente: OMS

En el año 2007, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) en conjunto con el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) implementó el sistema de vigilancia automatizado de rotavirus en niños hospitalizados menores de 5 años en las tres regiones más pobladas de las 15 en que se divide administrativamente el país (Metropolitana, Biobío y Valparaíso). Dentro de ellas se seleccionaron ocho hospitales pediátricos pertenecientes al sector público de salud, tres ubicados en cada una de las dos primeras regiones ya mencionadas y dos en la Región del Biobío. Los resultados confirmaron una situación de baja endemicidad con baja severidad. Se identificó además, el predominio del genotipo G2 y G9, y la asociación de factores de riesgo en población infantil, como la lactancia artificial y una alimentación variada con la infección por rotavirus (13, 14, 15).

## **2. Diagnóstico de laboratorio**

El ISP, como Laboratorio Nacional y de Referencia, cumple el rol de estudiar las muestras provenientes de casos que se hospitalizan por Síndrome Diarreico Agudo en hospitales centinelas, desde que se implementó su vigilancia en el año 2007.

Las muestras fecales de los casos de diarrea que cumplen con la definición de caso sospechoso a rotavirus establecida en la vigilancia son enviadas al laboratorio de virología del Departamento Biomédico Nacional y de Referencia del ISP, para su confirmación o descarte mediante la Técnica de Inmunoensayo Enzimático en el formato de ELISA (KIT IDEIA-Rotavirus, K 60201, Marca OXOID) para detección de antígeno de rotavirus.

De las muestras que resultan positivas, se realiza una selección para la caracterización genética mediante las técnicas de Extracción del ARN viral, Transcripción Reversa y Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR), y Procedimiento de la PCR múltiple (16).

Para la selección de las muestras, se realiza un muestreo aleatorio mediante el programa Epinfo versión 6,2. Además se toma en cuenta el grado de reactividad que mostraron las muestras positivas en el ensayo de ELISA para rotavirus; toda aquella muestra con D.O. mayor a 0,800 fue seleccionada. Se incluyeron muestras provenientes de todos los centros centinelas.

## **3. Resultados vigilancia centinela de rotavirus 2007 - 2011**

Durante el periodo comprendido entre enero 2007 y diciembre 2011 el ISP recibió un total de 4 800 muestras provenientes de la vigilancia de hospitales centinelas, de las cuales 1 293 fueron confirmadas positivas para rotavirus (26,94%).

### ***Distribución de casos totales por año de vigilancia.***

La Tabla N°1 muestra el número de casos recibidos, positivos y genotipificados para los genotipos G y P, y el porcentaje de positividad por cada año del periodo 2007-2011.

El mayor porcentaje de positividad se observó el 2007 (29,99%), y el menor en 2011 (22,82%).

En el periodo de vigilancia fueron genotipificados un total de 307 casos que corresponden a un 23,74% de los casos positivos. En todas estas muestras se estudió el genotipo G, y el 8,14% fue genotipificado para el genotipo P.

**Tabla N° 1: Casos obtenidos por la vigilancia centinela de rotavirus, confirmados y genotipificados, ISP 2007-2011**

Año	Recibidos	Positivos	% de positividad	N° casos genotipificados	% de casos genotipificados	Genotipo			
						G	%	P	%
2007	1077	323	29.99%	49	15.17%	49	100.00	2	4.08
2008	1084	297	27.40%	44	14.81%	44	100.00	3	6.82
2009	1024	270	26.37%	68	25.19%	68	100.00	0	0.00
2010	791	215	27.18%	50	23.26%	50	100.00	4	8.00
2011	824	188	22.82%	96	51.06%	96	100.00	16	16.67
<b>Total</b>	<b>4800</b>	<b>1293</b>	<b>26.94%</b>	<b>307</b>	<b>23.74%</b>	<b>307</b>	<b>100.00</b>	<b>25</b>	<b>8.14</b>

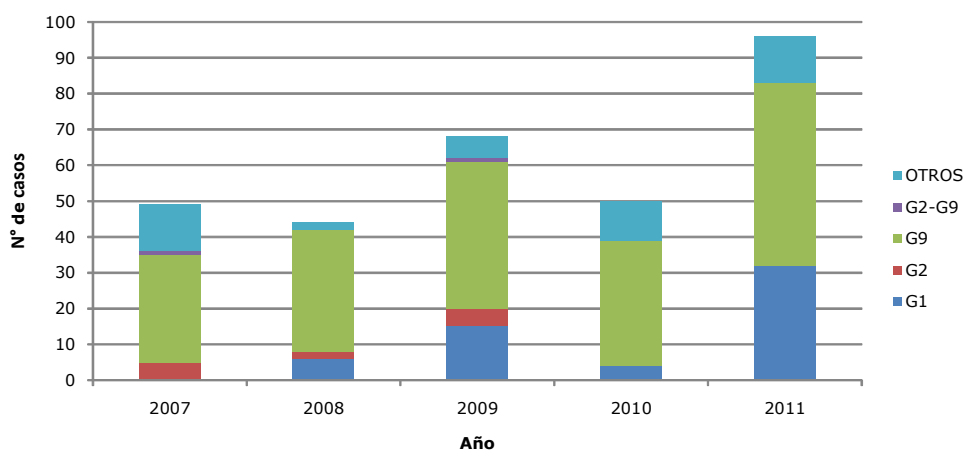
Fuente: Sección de Virus Entéricos, Subdepartamento de Virología, Departamento de Laboratorio Biomédico ISP 2012.

### ***Resultados estudio de genotipo G.***

En el periodo de vigilancia se identificaron los genotipos G1, G2, G9 y G2-G9. Cada año se observó una mayor prevalencia del genotipo G9. Este genotipo representó un 62,21% de las muestras genotipificadas. Le sigue G1 con 18,57% y G2 con 3,90%.

La Figura N°6 muestra el número de casos identificados para cada genotipo, por año del periodo de vigilancia.

**Figura N° 6: Casos confirmados por genotipo G, Chile 2007-2011**



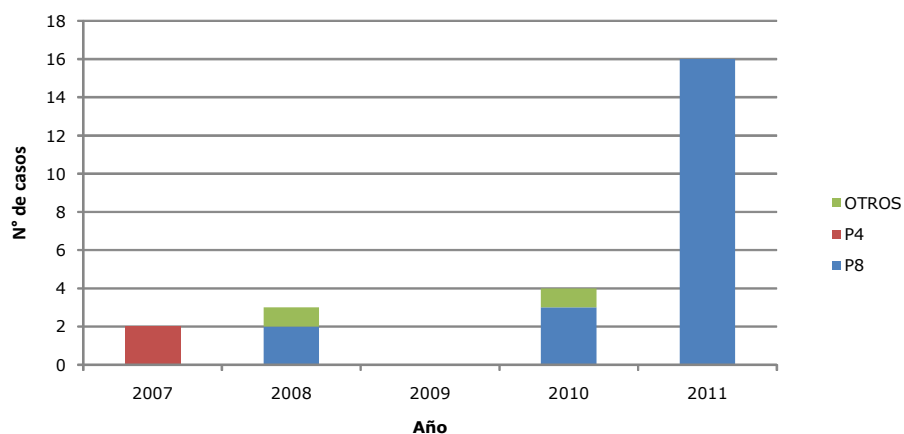
Fuente: Sección de Virus Entéricos, Subdepartamento de Virología, Departamento de Laboratorio Biomédico ISP 2012.

### **Resultados estudio de genotipo P.**

En el periodo de vigilancia 2007-2011 se aislaron los genotipos P4 y P8. El genotipo P8 alcanzó una frecuencia de 84,00% mientras que el genotipo P4 solo se aisló en un 8,00% de las muestras estudiadas para genotipo P.

La Figura N°7 muestra el número de casos tipificados para cada genotipo, por año del periodo.

**Figura N° 7: Casos confirmados por genotipo P, Chile 2007-2011**

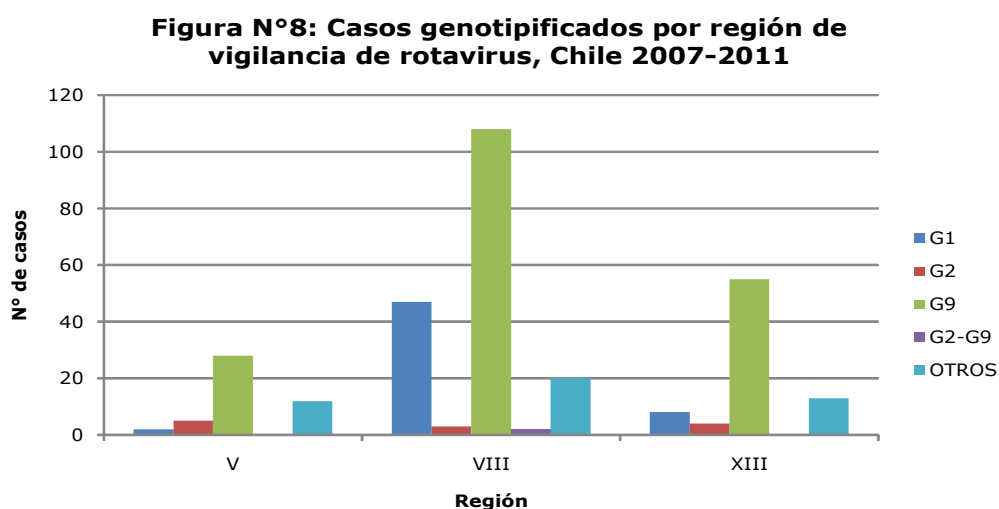


Fuente: Sección de Virus Entéricos, Subdepartamento de Virología, Departamento de Laboratorio Biomédico ISP 2012.

### ***Genotipos por región de vigilancia.***

Al analizar los genotipos detectados en las muestras provenientes de cada región de vigilancia (Valparaíso, Biobío y Metropolitana), se observa que el genotipo G9 fue el prevalente en cada región.

La Figura N°8 muestra el número de casos correspondientes a cada genotipo, por región de vigilancia.



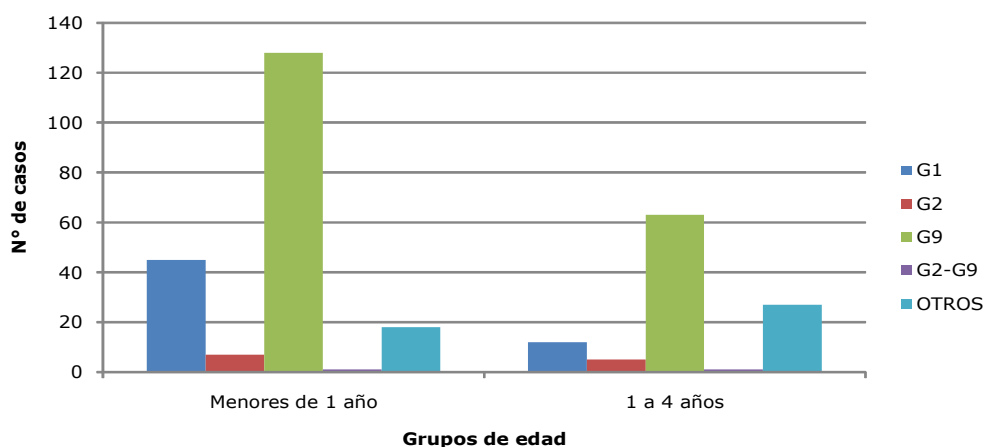
Fuente: Sección de Virus Entéricos, Subdepartamento de Virología, Departamento de Laboratorio Biomédico ISP 2012.

### ***Genotipos por grupos de edad.***

En el periodo 2007-2011 se analizaron casos provenientes de menores de 5 años. La Figura N°9 muestra el número de casos correspondientes a cada genotipo aislado en menores de un año, y en niños de entre uno y cuatro años de edad. Se observa que el genotipo más frecuente fue G9 para cada grupo de edad.



**Figura N°9: Casos genotipificados por grupos de edad, Chile 2007-2011**



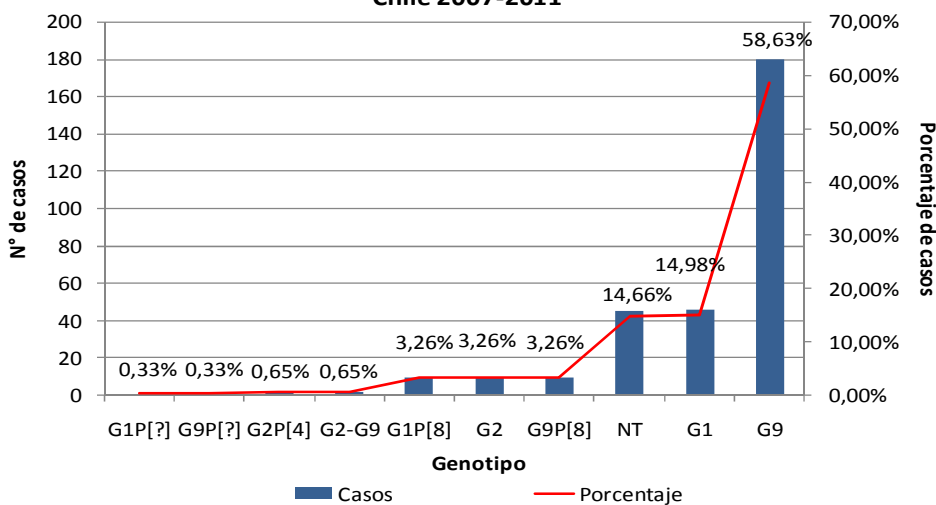
Fuente: Sección de Virus Entéricos, Subdepartamento de Virología, Departamento de Laboratorio Biomédico ISP 2012.

### **Combinaciones de genotipos G y P.**

De las muestras genotipificadas (N=307), se observaron combinaciones de genotipos G y P en el periodo de vigilancia centinela para G2P[4] (0,65%), G1P[8] y G9P[8] (3,25% respectivamente).

La Figura N°10 muestra la frecuencia absoluta y porcentual con que fue observada cada combinación de genotipos, en el 58,63% de los casos identificó el genotipo G9.

**Figura N°10: Número y porcentaje de casos según genotipificación, Chile 2007-2011**



Fuente: Sección de Virus Entéricos, Subdepartamento de Virología, Departamento de Laboratorio Biomédico ISP 2012

#### **4. Conclusión**

En el periodo 2007-2011 se recibieron un total de 4 800 muestras, de las cuales se confirmaron 1 293, representando un porcentaje de positividad del 26,94%. El mayor porcentaje de positividad se observó el año 2007, y el menor el 2011.

En el total de muestras genotipificadas para genotipo G, se detectaron los genotipos G1, G2, G9, y G2-G9. El genotipo con una mayor frecuencia fue G9 representando el 58,63% del total de muestras genotipificadas. Este genotipo predominó cada año del periodo, en cada región de vigilancia (Valparaíso, Biobío y Metropolitana), y para cada grupo de edad.

En cuanto al genotipo P, se aislaron los genotipos P4 y P8. En un 84,00% de las muestras se aisló P8, y en un 8,00% P4.

Las combinaciones de genotipos G y P observadas en el periodo fueron G2P[4], G1P[8] y G9P[8], todas con frecuencias porcentuales bajas. Por ser un porcentaje pequeño el grupo de muestras genotipificadas para P, no se puede concluir con certeza acerca de la distribución de las combinaciones de genotipos G y P.

El sistema automatizado de vigilancia para rotavirus permite realizar el monitoreo de los casos hospitalizados sospechosos a rotavirus y conocer genotipos circulantes de forma sistemática.

## 5. Bibliografía:

1. Parashar UD, Gibson EG, Bresee JS, Milleer MA, Glass RI. Global Illness and deaths caused by rotavirus disease in children. 2003. *Emerging Infectious Diseases*, 9: 565-572.
2. Castello AA, Argüelles MH, Masini M, Villegas PD, Ghiringhelli PD, Semorille L, Glickmann G. Characterization of human group C rotavirus in Argentina. 2000. *J. Med. Virol*:62:199-207.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Breese. Rotavirus and severe childhood diarrhea. 2006 *Emerging Infectious Diseases*. 12: 304-306.
4. Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, Cortese MM, Patel M. Reduction in rotavirus after vaccine introduction. United States, 2000-2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. October 23, 2009/58(41): 1146-1149.
5. Alerta epidemiológica: Actualización, diarreas por rotavirus. Organización Panamericana de la Salud. 19 de mayo 2010.
6. María González, Roxana Hidalgo, Lis Silva. Rotavirus: Enfermedad emergente de transmisión digestiva. *Revista Cubana de Pediatría*. 2003 v.75 n.1 Ciudad de La Habana ene-abr. 2003.
7. Ligh JS, Hodes HL. Studies of epidemic diarrhea of the new born: Isolation of a filtrable agent causing diarrhea in calves. *Am. J Public Health*. 1943;33: 1451-4.
8. Juana Angel, Manuel Franco, Harry Greenberg. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nature Reviews Microbiology* 5,529-539 jly 2007.

9. Angela Gentile, Miriam Bruno, José Marcó del Pont, Alejandro Ellis, Charlotte Russ, Raul Ruvinsky y cols. Gastroenteritis por rotavirus y su prevención. Archivos Argentinos de Pediatría. V 104 n.6 Buenos Aires nov/dic 2006
10. Arnold MM, Patton JT. Diversity of interferon antagonism activities mediated by NSP1 proteins of different rotavirus strains. J. Virology. 2011 Mar; 85(5): 1970-9
11. María de los Angeles González, Roxana Hidalgo Rodríguez, Silva Blay. Rotavirus: Enfermedad emergente de transmisión digestiva. Revista Cubana de Pediatría v.75 n.1 Ciudad de La Habana. ene-abril 2003
12. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus.: Guía práctica. Washington DC 2007
13. Janepsy Díaz, Andrea Olea, Miguel O Ryan, Nora Mamani, Héctor Galeno, Judith Mora. Resultados de la vigilancia centinela de gastroenteritis por rotavirus en Chile. Revista Chilena de Infectología. 2008. v.25(6): 453-456
14. Janepsy Díaz. Vigilancia de diarrea por rotavirus en hospitales centinela, Chile 2006-2008. Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana. Instituto de medicina Tropical "Pedro Kouri".
15. Janepsy Díaz, Antonio Pérez, Andrea Olea, Claudia González, Hector Galerno, Franco Soto, Ximena Aguilera, Lucía de Oliveira. Sistema de vigilancia de rotavirus en hospitales centinela. Revista Cubana de Medicina Tropical. v.61 n.1. Ciudad de la Habana. Ene-abril 2009

16. Leite J, Alfieri A, Woods P, Glass R, Gentsch J. Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Arch Virol.* 1996;141(12):2365 -74.

### **Agradecimientos**

Agradecemos especialmente a los centros centinelas que participan en la vigilancia como los Hospitales: Dr. Carlos Van Buren, Claudio Vicuña, Dr. Gustavo Fricke, Luis Calvo Mackenna, Exequiel González Cortes, Roberto del Río, Víctor Ríos Ruiz y San José de Coronel; que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras analizadas, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.