



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**USO DE PRUEBAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS PARA EVALUAR  
LA PREVALENCIA DE VIRUS EN MUESTRAS DIARREICAS DE NIÑOS  
MENORES DE CINCO AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
SALUD DEL NIÑO DE NOVIEMBRE DEL 2019 A MARZO DEL 2020**

**USE OF IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TESTS TO EVALUATE THE  
PREVALENCE OF VIRUSES IN DIARRHEAL SAMPLES FROM  
CHILDREN UNDER FIVE YEARS OLD AT THE NATIONAL  
INSTITUTE OF CHILD HEALTH FROM NOVEMBER 2019 TO MARCH  
2020**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE  
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**AUTORAS:**

**DONNA DEL ROSARIO GONZALES REVILLA  
NATHALIE CRISTINA ORTIZ CASTILLO**

**ASESOR:**

**STEEV ORLANDO LOYOLA SOSA**

**LIMA - PERÚ**

**2023**



## **JURADO**

Presidente: Dra. Maritza Mercedes Calderon Sánchez  
Vocal: MSc. Miguel Wilfredo Marzal Melendez  
Secretario: MSc. TM María Del Carmen Quispe Manco

Fecha de Sustentación: 07 de octubre del 2023

Calificación: Aprobado

**ASESOR DE TESIS**

**ASESOR**

**MG. STEEV ORLANDO LOYOLA SOSA**

Lic. T.M. en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, Magister en Ciencias en  
Investigación Epidemiológica

Departamento Académico de Tecnología Médica - Facultad de Medicina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5455-2423>

## **DEDICATORIA**

Agradecemos a Dios por darnos vida, salud, fortaleza y oportunidades para culminar esta etapa. Porque tú estás conmigo (Salmos 23:4). A nuestros padres Julio Gonzales, Rosario Revilla y Amalia Castillo, por ser nuestro corazón y entregarnos el regalo de la educación, los que siguen guiándonos e instruyéndonos en cada paso que damos. A nuestras familias, quienes son parte de nuestra formación como persona y profesionales. Infinitas gracias a todos por su amor.

Donna Gonzales Revilla

Nathalie Ortiz Castillo

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestro asesor el Magíster TM Steev Orlando Loyola Sosa por el apoyo, guía, paciencia y confianza que nos ayudó a culminar y concretar este proyecto académico. También al Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña, a la doctora Flor Charca Rodríguez, MSc. TM Carmen Quispe, Licenciado TM José María López y a la Licenciada Zaida Sahuanay por brindarnos el apoyo, consejos y facilidades para realizar el presente estudio. Por último, al Dr. Jesús Tamariz por facilitarnos el uso del Laboratorio de Resistencia a Antimicrobianos - LID – UPCH.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

El presente estudio ha sido autofinanciamiento por los investigadores.

## **DECLARACIÓN DE AUTORES**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

USO DE PRUEBAS INMUNOCROMATOGRAFICAS PARA EVALUAR LA PREVALENCIA DE VIRUS EN MUESTRAS DIARREICAS DE NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE NOVIEMBRE DEL 2019 A MARZO DEL 2020

USE OF IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TESTS TO EVALUATE THE PREVALENCE OF VIRUSES IN DIARRHEAL SAMPLES FROM CHILDREN UNDER FIVE YEARS OLD AT THE NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH FROM NOVEMBER 2019 TO MARCH 2020

LIMA - PERÚ

2023

USO DE PRUEBAS INMUNOCROMATOGRAFICAS PARA EVALUAR LA PREVALENCIA DE VIRUS EN MUESTRAS DIARREICAS DE NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE NOVIEMBRE DEL 2019 A MARZO

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>2</b>	<b>repositorio.usmp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Universidad de San Martín de Porres</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>repositorio.ug.edu.ec</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>www.slideshare.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>mall.trunoyojo.ac.id</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN...</b>	<b>1</b>
	<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
	<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
	<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
	<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>VI.</b>	<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>24</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>25</b>
	<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>26</b>
<b>IX.</b>	<b>TABLAS Y GRÁFICOS.....</b>	<b>31</b>

**ANEXOS**

## RESUMEN

**Antecedentes:** la enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años es frecuentemente causada por virus patógenos, seguido por bacterias y parásitos. El laboratorio no suele realizar la búsqueda de agentes virales en las muestras diarreicas, por lo que el uso de pruebas inmunocromatográficas podría favorecer el rápido diagnóstico y proporcionar evidencia que guíe el manejo. **Objetivo:** determinar la prevalencia de virus usando pruebas inmunocromatográficas en muestras diarreicas de niños menores de cinco años atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre noviembre del 2019 y marzo del 2020. **Métodos:** estudio descriptivo, analítico transversal. Se analizaron muestras diarreicas fecales de niños menores de cinco años provenientes del servicio de emergencia y consulta externa (n=192). Se utilizaron pruebas inmunocromatográficas para rotavirus y adenovirus sujetos a verificación antes de ser usadas. Se exploraron asociaciones entre características de los niños y resultados microbiológicos mediante análisis bivariado. **Resultados:** la prevalencia de rotavirus y adenovirus fue de 10.4% (20/192) y 7.3% (14/192), respectivamente. Se evidenció asociación entre atención en el servicio de Emergencia y positividad a rotavirus ( $p=0.043$ ). No se halló asociación entre sexo, edad, leucocitos fecales, detección de *Campylobacter spp*, aislamiento bacteriano y presencia de parásitos a la detección de virus. **Conclusiones:** la prevalencia de virus detectados en muestras de menores de cinco años es consistente con estudios anteriores. Es posible que el tamizaje rutinario de virus usando pruebas inmunocromatográficas, integrado en un algoritmo diagnóstico, favorezca el oportuno y adecuado diagnóstico de agentes causales de diarrea.

**Palabras clave:** Antibacterianos, Infecciones por Rotavirus, Adenovirus Humanos, Inmunocromatografía. (Fuente: DeCS/BIREME)

## ABSTRACT

**Background:** Viruses are the most common cause of acute diarrheal disease in children under five years old, followed by bacteria and parasites. Since it is uncommon to test diarrheal samples for viral agents in the laboratory, immunochromatographic tests serve as valuable tools in promptly identifying the etiological agent, enabling swift provision of evidence-based care. **Objective:** to estimate the prevalence of viruses using immunochromatographic tests in diarrheal samples collected from children under five at the National Institute of Child Health between November 2019 and March 2020. **Methods:** Descriptive, cross-sectional analytical study. Fecal samples from under-five-year-old patients at the emergency and outpatient services were examined. Immunochromatographic tests for rotavirus and adenovirus were utilized, with prior verification of their accuracy. Associations between children's demographics and microbiological results were explored using bivariate analysis. **Results:** the prevalence of rotavirus and adenovirus was 10.4% (20/192) and 7.3% (14/192), respectively. Notably, attending the emergency department was associated with a higher likelihood of rotavirus positivity ( $p=0.043$ ). Factors such as gender, age, fecal leukocyte count, *Campylobacter spp* detection, bacterial isolation, and the presence of parasites did not exhibit significant associations with viral detection. **Conclusions:** viruses emerge as the primary causative agents of acute diarrheal disease in children under five years old, surpassing bacteria and parasites in frequency. Given the infrequent screening for viral agents in routine laboratory practice, immunochromatographic tests prove crucial in ensuring swift and accurate diagnosis, facilitating timely and targeted evidence-based healthcare interventions.

**Keywords:** Antibacterial, Rotavirus Infections, Human Adenovirus, Immunochromatography.

## **I. INTRODUCCION**

### **1.1 Generalidades**

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo (1). Estudios desde el año 2016 indican que la EDA se encuentra entre las cuatro primeras causas de muerte en menores de cinco años, registrándose cerca de medio millón de casos cada año en todo el mundo (2). Metaanálisis realizados entre el 2011 y 2015 demuestran que, a nivel global, los virus son los agentes etiológicos causantes de diarrea más comunes en menores de cinco años, seguidos por bacterias y parásitos (3–5). Es así que, en el año 2016, rotavirus fue el agente etiológico causante de un mayor número de muertes (128 515) en esta población, seguido por *Shigella spp.* (63 713 muertes), adenovirus (52 613 muertes), *Vibrio cholerae* (52 232 muertes) y *Cryptosporidium spp.* (48 301 muertes) (2). En niños menores de cinco años en países en vías de desarrollo, rotavirus es causante de muerte por diarrea en el 80% de los casos diagnosticados (6). La vacunación implementada contra rotavirus ha contribuido a disminuir la incidencia, la mortalidad y las hospitalizaciones a nivel mundial (6), como consecuencia, adenovirus y otros virus han ganado protagonismo (7).

### **1.2 Virus diarreicos**

#### **1.2.1 Rotavirus**

Los rotavirus son virus de ARN bicatenario (ARNds) sin envoltura con una arquitectura compleja de tres cápsides concéntricas que rodean un genoma de 11

segmentos de ARNs (8). Los segmentos de ARN codifican seis proteínas virales estructurales (VP1-VP7) y seis proteínas no estructurales (NSP1-NSP6)(8,9). Las proteínas estructurales del virión determinan la especificidad del hospedero, la entrada celular y las funciones enzimáticas necesarias para la producción de transcritos virales, y además contienen epítomos altamente inmunogénicos (8). Las proteínas no estructurales participan en la replicación del genoma y en la evasión del sistema inmune (8).

La persona enferma/infectada constituye la fuente de infección por rotavirus, la cual excreta el virus en saliva, orina y heces, por lo cual, se considera que el mecanismo de transmisión es fecal – oral. Los síntomas duran entre 3 y 6 días aproximadamente; 2 días después de que la persona se expone al virus (9). Los niños de edades comprendidas entre 6 y 24 meses son los más afectados (8). Después de la primera infección, en el 40% de los niños se forma protección contra nuevas infecciones y las reinfecciones son posibles después de 3 meses (9).

La patogénesis de la gastroenteritis por rotavirus inicia por el ingreso del virus al tracto gastrointestinal a través de la boca. Luego, la replicación del virus tiene lugar en los enterocitos, lo que provoca distrofia y necrosis; al mismo tiempo, se desarrolla una respuesta inflamatoria con aumento de la infiltración, la cual da lugar a enteritis aguda con atrofia de las vellosidades y colitis catarral(9). Asimismo, se observa la falta de enzimas que descomponen los disacáridos y provoca un aumento de la presión osmótica, la cual atrae agua e impide su absorción, provocando el síndrome diarreico (9). Además de diarrea, la infección por rotavirus puede provocar vómitos, malestar y fiebre (9,10). Los vómitos son

característicos de la enfermedad por rotavirus, contribuyendo a la deshidratación y obstaculizando la eficacia de las intervenciones terapéuticas, como la terapia de rehidratación oral (8,10).

### **1.2.2 Adenovirus**

Los adenovirus (familia Adenoviridae) son virus sin envoltura con ADN lineal bicatenario encerrado por una cápside proteica. En la actualidad, estos virus se clasifican en nueve subgrupos (A – I) y más de 100 genotipos han sido identificados (7).

Los adenovirus se han asociado con un amplio espectro de presentaciones clínicas, las cuales incluyen infecciones respiratorias, gastroentéricas, neurológicas, oculares y urinarias (7). Entre los nueve subgrupos, el subgrupo F (HAdV-F), representado por los serotipos 40 y 41 de HAdV-F, y el subgrupo A de HAdV (HAdV-A), representado por los serotipos 12, 18 y 31 de HAdV-A, se denominan adenovirus entéricos basados en el tropismo tisular y en los patrones de enfermedad asociados principalmente con el tracto gastrointestinal (7,11).

Los niños menores de dos años, especialmente los menores de doce meses son los más afectados (11). No obstante, la estacionalidad de adenovirus no es clara (7), aunque estudios en Australia e Irlanda sugieren la ocurrencia de picos en verano e invierno, sobre todo con el serotipo 41 (11).

### **1.3 Métodos de diagnóstico para virus diarreicos**

#### **1.3.1 Inmunocromatografía**

Las pruebas basadas en la técnica de flujo lateral (inmunocromatografía) son utilizadas por su simplicidad de ejecución, rapidez y fácil interpretación (12).

Esta técnica se basa en el uso de una tira de nitrocelulosa impregnada con anticuerpos específicos unidos a un revelador, usualmente oro coloidal. La muestra migra por capilaridad y si contiene el antígeno buscado, se forma un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo marcado, evidenciado por una línea de color en la zona de prueba (T). Si no hay antígeno, los anticuerpos marcados migran con la muestra sin formar complejos. Además, hay una zona de control (C) con un tercer anticuerpo que, valida la prueba, siempre mostrando una línea de color (12). En el mercado diversos kits se encuentran disponibles para la detección de rotavirus y adenovirus con alta sensibilidad y generando resultados en menos de 15 minutos; gran parte de ellos usan anticuerpos monoclonales marcados con oro coloidal contra la proteína VP6, VP7 y/o VP 4 de los rotavirus y los antígenos de superficie del hexón de los adenovirus (13). Estos kits han demostrado tener alta sensibilidad (80% - 95%) y especificidad (>85%) para la detección de ambos virus siendo comparados con los ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que son ampliamente usados a nivel global(14).

En este estudio, se emplearon los kits de R-Biopharm RIDA®QUICK

Rotavirus/Adenovirus Combi (REF N1003) para llevar a cabo el tamizaje de virus diarreicos en niños menores de cinco años, pudiendo detectar ambos virus en una sola prueba inmunocromatográfica. Durante el periodo de estudio, estos

mismos kits fueron utilizados por el Laboratorio de Microbiología del INSN como parte de sus procedimientos disponibles.

### **1.3.2 Otros métodos**

Entre los métodos más utilizados para el diagnóstico de rotavirus y adenovirus están los ELISA y RT – PCR.

Los inmunoensayos enzimáticos utilizan las propiedades catalíticas de las enzimas para detectar y cuantificar reacciones inmunológicas (15). Los ELISA directos o de tipo sándwich permiten la detección de rotavirus o adenovirus mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra los antígenos VP6, VP7 y/o VP4 de los rotavirus y antígenos de superficie del hexón de los adenovirus (13,14).

La tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basa en la amplificación de fragmentos de material genético, ya sea ADN o ARN mediante el uso de una retrotranscriptasa. Las variaciones de la técnica, como en el caso de PCR en tiempo real, proporcionan resultados cuantificables y más rápidos que los ensayos de PCR convencionales y muestran una sensibilidad y especificidad superior. Las técnicas de detección de rotavirus pueden tener como objetivo amplificar el fragmento VP6, VP7 o VP4(16,17) y aquellas técnicas que permiten la detección de adenovirus detectan fragmentos del hexón (13,18). Los altos niveles de sensibilidad y especificidad hacen que estas pruebas moleculares sean consideradas como métodos de referencia para comparar métodos más sencillos como los ELISA o las pruebas inmunocromatográficas; sin embargo,

el tiempo requerido para su ejecución es de horas y el presupuesto para su implementación es elevado, no siendo factible su uso en laboratorios de emergencia o centros de salud pequeños.

#### **1.4 Antecedentes internacionales**

En Latinoamérica los virus son importantes agentes diarreicos. En Chile, se realizó un estudio descriptivo entre diciembre 2007 y diciembre 2008, en niños menores a 4 años donde se reportó que la infección por rotavirus y adenovirus fue del 16.7% (20/120) y del 6.7% (8/120), respectivamente (19).

En Brasil, en un estudio de vigilancia entre 2009 y 2012 con población de niños entre 2 y 36 meses de edad, se detectó rotavirus entre los agentes de mayor prevalencia en menores de 12 meses con diarrea y, mediante análisis estadísticos más complejos, los investigadores establecieron que rotavirus y adenovirus estuvieron entre los tres principales enteropatógenos con mayor asociación a enfermedad diarreica(20).

#### **1.5 Antecedentes nacionales**

En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, informó que en el año 2019 y 2020 el 40% de los episodios de EDA infantiles se dieron en niños menores de cinco años (21,22). En los últimos años se han realizado múltiples estudios que exploraron la carga de virus causantes de diarrea en este grupo etario. En un estudio descriptivo realizado en

Cajamarca, en un total de 117 muestras, se reportó rotavirus en el 35.9% y adenovirus en el 14.5% de las muestras; asimismo, en el 22.2% de las muestras se detectó coinfección entre bacterias y virus, y en 26.5% de las muestras no se identificó agente alguno(23). En Lima Metropolitana, luego de la introducción de la vacuna contra rotavirus, se evidenció una clara disminución de casos asociados a este agente (10,24). En el Perú y otros países, se siguen reportando altos porcentajes de otros virus diarreicos como norovirus, adenovirus y sapovirus, incluso en muestras de heces con resultado negativo a patógenos comunes(10,24,25). Es posible que el desplazamiento de un agente viral favorezca una mayor carga y distribución de otros patógenos, es decir, mientras un patógeno es controlado por vacunas y otras medidas de salud pública, la frecuencia de infección por otros agentes aumenta.

Las pruebas inmunocromatográficas para detectar virus causantes de EDA son confiables, rápidas y accesibles. No obstante, su uso es limitado puesto que el tamizaje de virus no es parte de los algoritmos diagnósticos de rutina (26). Por otro lado, el uso de pruebas inmunocromatográficas es recomendable por la rápida obtención de resultados confiables; de esta forma, estas pruebas no solo limitarían la administración innecesaria de antibióticos, sino que también podrían favorecer a disminuir la resistencia antimicrobiana, costos por atención médica (27,28), y evitar la alteración del microbiota de los infantes (29).

El Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) tamiza bacterias y parásitos causantes de diarrea de forma rutinaria, y en todas las muestras derivadas del servicio de Emergencia y Consulta externa, se realiza usualmente dos pruebas:

**a) prueba de leucocitos en heces.** Se ha determinado que la presencia de más de 10 leucocitos por campo indica proceso inflamatorio (30). La prueba es conocida también como prueba de reacción inflamatoria, y se basa en la tinción con azul de metileno de un frotis realizado entre 2 a 4 horas después de la recolección de la muestra, y se realiza búsqueda de leucocitos en heces utilizando un microscopio óptico (30).

**b) búsqueda de *Campylobacter spp.*** Esta técnica se sustenta en la coloración y observación microscópica de un preparado de heces. La infección por *Campylobacter* es la tercera causa más común de diarrea moderada a grave en niños de 24 a 59 meses y en Perú es una de las causas más frecuentes de diarrea bacteriana, especialmente en niños menores de cinco años (31). Asimismo, existe evidencia de coinfecciones con virus que pueden agravar los síntomas y alargar el periodo de enfermedad (31). La detección de este patógeno puede realizarse por métodos simples como la tinción de un extendido de heces con coloración Gram u otra, donde se busca la presencia de bacilos en forma de coma, “S” o espiral (32).

En el Perú, el Sistema Integrado de Salud (SIS), es un seguro de salud para todo ciudadano peruano y extranjero que reside en el país (33). Este seguro tiene cobertura para una gran variedad de pruebas de laboratorio; sin embargo, las pruebas de inmunocromatografía para virus diarreicos no están incluidas en el plan, por este motivo, la búsqueda de agentes virales no es un procedimiento de rutina y es exclusivamente realizado a pedido del médico y en un grupo reducido de casos. Esta situación genera un escenario caracterizado por la baja frecuencia

de uso en laboratorios de emergencia y centros de salud de atención primaria  
(34).

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

- Determinar la prevalencia de virus en muestras diarreicas de niños menores de cinco años usando pruebas inmunocromatográficas en el Instituto Nacional de Salud del Niño en el periodo de noviembre del 2019 a marzo del 2020.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la frecuencia de rotavirus y adenovirus en muestras diarreicas de niños menores de cinco años.
- Explorar la asociación entre la detección de virus y los resultados de la prueba de leucocitos fecales.
- Explorar la asociación entre la detección de virus y las características de la población de estudio
- Explorar la asociación entre la detección de virus y los hallazgos de laboratorio

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo, transversal analítico de periodo.

#### **3.2 Población y lugar de estudio**

La población estuvo conformada por niños menores de cinco años y sus muestras de heces derivadas desde el servicio de emergencia o consultorio externo hacia el Laboratorio de Microbiología del INSN. Se estimó que, en promedio y por día, durante el tiempo de estudio, se recibían 6 muestras de heces de niños menores de cinco años en el Laboratorio de Microbiología provenientes del Servicio de Emergencia o Consultorio Externo.

Las muestras fueron recolectadas entre los meses noviembre del 2019, y marzo del año 2020, usando un cooler con gel packs para obtener una temperatura entre 2 -8 °C. Las muestras fueron procesadas el mismo día de recolección siguiendo las instrucciones del fabricante descritas en el inserto.

#### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

##### **3.3.1 Criterios de inclusión**

- Muestras de heces con aspecto diarreico procedentes de niños menores de cinco años de edad.
- Muestras de heces de aspecto diarreico derivadas del servicio de Emergencia o Consultorio Externo, y que tenga solicitud de leucocitos en heces, prueba microscópica de *Campylobacter spp*, o ambos.

- Muestras de heces con aspecto diarreico procedentes de niños menores de cinco años de edad que tengan su respectivo consentimiento informado.

### **3.3.2 Criterios de exclusión**

- Muestras de heces que presenten sangre, moco o ambos, y que hayan sido recolectadas de niños menores de cinco años de edad

### **3.4 Tamaño muestral**

Debido a que la epidemiología de los virus es cambiante y está determinada por factores ambientales, individuales y sociales (5), usar una prevalencia puntual como referencia para hacer un estimado de muestra para una población tan diversa como la atendida en el INSN podría no necesariamente reflejar la realidad. En tal sentido, este estudio tamizó todas las muestras que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión planteados y que fueron admitidas en el Laboratorio de Microbiología durante el periodo de estudio.

### **3.5 Variables**

La variable principal fue la detección de virus, la cual fue determinada por el uso de pruebas inmunocromatográficas. Para efectos analíticos se emplearon indicadores codificados como 0 para "No/Negativo" y 1 para "Sí/Positivo". La variable fue categórica, dicotómica y nominal. Las otras variables estudiadas y analizadas se describen en el Anexo 1.

### 3.6 Procesamiento y recolección de datos

Las muestras siguieron el flujo diagnóstico de rutina del Laboratorio de Microbiología del INSN. De acuerdo a la solicitud del médico, el personal de laboratorio realizó el tamizaje de parásitos, búsqueda de *Campylobacter spp.*, reporte de leucocitos fecales y coprocultivo. Dado que el estudio no propuso cambios en el flujo de trabajo regular, los investigadores no tuvieron injerencia en los procesos previamente descritos.

Al finalizar el procesamiento regular de la muestra en el laboratorio, las muestras fueron almacenadas entre 2 – 8 °C. Durante las siguientes horas, y en el mismo día, se tomó una alícuota (100 uL) de la muestra, la cual fue inmediatamente transportada usando una cadena de frío al Laboratorio de Resistencia a Antimicrobianos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). El tamizaje de rotavirus y adenovirus fue ejecutado con pruebas marca R-Biopharm RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus Combi (Referencia: N1003). Las pruebas fueron verificadas usando controles positivos y negativos antes de ser usados. El control positivo RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus Combi Control (NP1904) contiene antígenos inactivados de rotavirus y adenovirus, y fue empleado de acuerdo a las especificaciones del fabricante (35). El control negativo fue suero fisiológico.

El procesamiento de la muestra y lectura de resultados se realizaron según el inserto de la prueba. La detección positiva para adenovirus se evidenció mediante una banda azul en la zona T1, para rotavirus positivo se formó una banda roja en la zona

T2 y la zona de control formó una banda verde (36). Se verificó que cada prueba utilizada haya formado la banda de color en la zona control (Anexo 2).

La sensibilidad reportada para rotavirus y adenovirus ha sido de 97.8% y 72.7%, respectivamente, mientras que, la especificidad para rotavirus alcanza el 94.4% y para adenovirus el 98.2%. Al comparar resultados con un método Elisa comercial, el valor positivo y negativo para rotavirus y adenovirus alcanza el 99% (36); y al comparar resultados con un método PCR, el valor predictivo positivo para rotavirus alcanza el 94%, para adenovirus, el 97% y el valor predictivo negativo para rotavirus alcanza el 98% y para adenovirus, el 81% (36). Este rendimiento diagnóstico ha sido previamente descrito usando como prueba de referencia diversas técnicas moleculares (36).

Para rotavirus y adenovirus se usaron 192 pruebas inmunocromatográficas. Al finalizar el tamizaje de las muestras, los resultados fueron individualmente anotados en las fichas de registro del laboratorio, y luego, toda la información fue exportada a una base de datos.

Las otras variables del estudio (sexo, edad, leucocitos fecales, detección de *Campylobacter spp*, aislamiento bacteriano y presencia de parásitos) fueron recolectadas de las solicitudes de exámenes de cada paciente, de los registros del Laboratorio de Microbiología, o de ambos.

### **3.7 Análisis de datos**

Las variables categóricas fueron descritas usando frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas fueron descritas usando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de sus datos. Se exploró asociaciones a la

positividad de uno o más virus usando pruebas de hipótesis que se ajustaron a la naturaleza de las variables y distribución de sus datos. Todos los supuestos estadísticos fueron comprobados antes de realizar las pruebas estadísticas. El análisis de datos se realizó con el programa Stata v14.2 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA) y se consideró una significancia estadística de  $p < 0.05$  para las pruebas de hipótesis.

### **3.8 Aspectos éticos**

Todos los procedimientos del presente estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes y sus muestras sujetas a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. No se recolectaron datos que permitan la futura identificación de los niños. Los padres de familia o apoderados aprobaron la participación del niño y uso de la muestra mediante un consentimiento informado aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Anexo 3). Las muestras fueron codificadas y se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos, por lo cual los posibles riesgos para los sujetos del análisis fueron mínimos. Asimismo, el acceso a la base de datos estuvo restringida a los investigadores. Las alícuotas se tomaron de muestras procesadas en el servicio de Microbiología del INSN y con resultado emitido, por ende, el tamizaje realizado por este estudio no afectó al paciente ni a su diagnóstico.

## **IV. RESULTADOS**

### **4.1 Características de la población**

La población de estudio constó de 192 niños menores de cinco años; 44.8% de sexo femenino y 55.2% de sexo masculino. La edad media de los participantes fue de 10.5 meses, siendo el rango de edad más numeroso, con participantes entre 6 y 12 meses (42.7%, 82/192). Los pacientes provenientes de Consulta externa constituyeron el 60.9% (117/192) y los del servicio de Emergencia el 39.1% (75/192) (Tabla 1).

### **4.2 Resultados de laboratorio por procedimientos rutinarios**

De las 192 muestras tamizadas, en 54 (28.1%) se detectó al menos un patógeno y, de estas muestras, en 53.7% (29/58) se detectó al menos un virus (Gráfico 1).

La obtención de resultados positivos para presencia de *Campylobacter spp* se realizó siguiendo el algoritmo rutinario diagnóstico del laboratorio o por solicitud del médico tratante. En el 8% de las muestras analizadas se detectó positividad para *Campylobacter spp*.

Además, se encontró la presencia de leucocitos en heces en el 61.2% de las muestras. Entre las muestras con leucocitos, en el 21.3% se observaron entre 1 y 10 leucocitos, en el 12.8% se observaron entre 21 a 50 leucocitos, y en el 18.1% se observaron más de 50 leucocitos por campo.

Solo en 88 muestras se realizó coprocultivo; de estas, 20.5% (18/88) fueron positivas para la detección y crecimiento de enterobacterias, entre las cuales *Campylobacter spp*. (6/18) y *Shigella spp*. (6/18) fueron los agentes detectados con mayor frecuencia.

La positividad para parásitos se dio en el 5.3% (10/187) del total de las muestras, siendo *Blastocystis hominis* (5/10) el parásito más frecuente (Tabla 2).

Es importante destacar que en este estudio hubo un porcentaje de muestras a las que no se les realizó pruebas como; coprocultivo, detección de parásitos o detección de *Campylobacter spp* por coloración, siendo así que solo el 45.8% se les realizó coprocultivo por indicación del médico. Considerando únicamente la detección de bacterias y parásitos, es decir, siguiendo los procedimientos de rutina, se observó que en más del 50% de las muestras analizadas se informaron resultados negativos o no se llevaron a cabo tamizajes específicos para la identificación de otros enteropatógenos (Gráfico 2). Y menos del 15% de las muestras analizadas tuvieron un resultado positivo a las pruebas de rutina que el laboratorio realiza.

### **4.3 Detección de virus**

El 10.4% (20/192) de las muestras fueron positivas para rotavirus y el 7.3% (14/192) para adenovirus. Considerando el total de las muestras, la co-detección de rotavirus y adenovirus fue de 2.6% (5/192) (Tabla 2).

Por otro lado, solo considerando las muestras positivas a algún microorganismo o patógeno, ya sea bacteria, virus o parásito, se detectó un patógeno en el 88.9%, dos patógenos en el 7.4% y tres patógenos en el 3.7%.

En el análisis bivariado se exploró la asociación entre la positividad para los virus tamizados y las características de los pacientes y muestras. Se halló asociación entre el servicio de emergencia y la positividad para rotavirus ( $p=0.043$ ). No se encontró otras asociaciones con las variables recolectadas (Tabla 3).

Al comparar los resultados entre el uso y la no utilización de pruebas inmunocromatográficas en el algoritmo de diagnóstico, se evidencia que más del 85% de las muestras (n=164) tuvieron un resultado negativo o no fueron sometidas al tamizaje para la identificación de algún agente etiológico (bacterias y/o parásitos) siguiendo el algoritmo diagnóstico de rutina (Gráfico 3). Sin embargo, al incorporar el uso de pruebas inmunocromatográficas este porcentaje disminuyó de forma sustancial, aproximándose al 70% (n=138) (Gráfico 4). De esta manera, a 26 muestras, que hubieran quedado con resultado negativo siguiendo el algoritmo regular de trabajo, se les detectó rotavirus o adenovirus gracias al uso de pruebas inmunocromatográficas.

## V. DISCUSIÓN

Las enfermedades diarreicas son un problema de salud pública a nivel mundial, y representan una causa importante de mortalidad y morbilidad, especialmente en niños menores de cinco años (4,10). La identificación precisa de la etiología de la diarrea es crucial para un tratamiento eficaz e informado, así como para prevenir complicaciones; siendo las más destacadas: la malnutrición que lleva a retraso en el crecimiento (29), la resistencia a antibióticos generada por la prescripción innecesaria (27) y la consecuencia inmediata que es la desregulación del microbioma intestinal (3).

Además de estas complicaciones mencionadas, la identificación precisa de la etiología de la diarrea también puede proveer ventajas: prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, especialmente en entornos comunitarios o de atención médica; contribuir a la implementación de medidas de control y prevención específicas, como la vacunación o la mejora de las prácticas de higiene (37).

En este estudio, se exploró la prevalencia de patógenos virales como posibles agentes causales de diarrea en población pediátrica. De las muestras que resultaron positivas a algún patógeno, los virus fueron los agentes más frecuentes. Este hallazgo coincide con datos anteriormente reportados en Chile (19), donde la vacuna antirotavirus no es parte del esquema nacional de vacunación a diferencia de Perú, en el estudio se observó que rotavirus alcanzó el 16.7% y adenovirus el 6.7% en niños menores de cinco años de zonas urbanas utilizando pruebas inmunocromatográficas; en Brasil (20) el estudio de vigilancia activa en cinco estados reportó que rotavirus y adenovirus se

encontraban entre los tres patógenos con mayor asociación a diarrea en niños menores de tres años de zonas urbanas; y Cajamarca (23), donde rotavirus alcanzó 35.9% y adenovirus el 14.5% en niños menores de cinco años de zona rural dos años después de la implementación de la vacuna antirotavirus en el esquema nacional (2009). En los estudios anteriores, los virus fueron predominantemente detectados en niños menores de cinco años con diarrea, y rotavirus fue el virus detectado con mayor frecuencia en diarreas agudas (2,4). Nuestros hallazgos resaltan la necesidad de un diagnóstico oportuno y adecuado que permita orientar hacia el mejor manejo clínico y tratamiento.

Es relevante notar que, en este estudio se demostró que, con el algoritmo diagnóstico de rutina, en el que solo se tamiza bacterias y parásitos, cerca del 50% de muestras resultaron negativas o no se realizaron pruebas específicas para estos enteropatógenos. Este hallazgo revela la existencia de un considerable número de muestras sin resultados concluyentes, lo cual podría prolongar aún más el tiempo necesario para obtener un diagnóstico. Esta demora en la obtención de resultados representa un riesgo para la atención de salud de la población pediátrica.

Otro punto a destacar es la cantidad de leucocitos fecales encontrados en las muestras. A pesar que no se encontró una asociación significativa entre la detección de algún virus con la prueba de leucocitos fecales, a diferencia del hallazgo reportado por Bucher y cols., el cual demuestra una asociación entre la negatividad para la prueba de leucocitos fecales y la detección de rotavirus(26), sí se puede evidenciar que en el 63.6% de muestras positivas a algún virus (rotavirus o adenovirus) se observaron menos de 10 leucocitos por

campo. Este hallazgo podría estar relacionado a la naturaleza de las diarreas de origen viral, sobre todo por rotavirus, que se presentan como diarreas deshidratantes (8) y no como diarreas invasivas que conducen a inflamación, tales como las causadas por *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Escherichia coli* enteroinvasiva, y *Campylobacter spp*, donde los leucocitos predominantes son los polimorfonucleares (30).

La vacuna contra el rotavirus se incluyó en el esquema nacional a partir de los años 2008 – 2009, aunque se evidenció una disminución post vacuna de la prevalencia de rotavirus (de 8.2% en 2008 a 2.4% al 2010) (38), en este estudio reportamos que la detección de rotavirus fue del 10.4% y que además estuvo asociado a la atención en el servicio de emergencia. Este hallazgo podría estar explicado por la sintomatología de la infección por rotavirus, la cual usualmente se presenta con vómito, fiebre y diarrea acuosa altamente deshidratante. Este escenario genera la necesidad de buscar atención de emergencia (8,10). Se destaca que la prevalencia de rotavirus se presenta en mayor medida durante los meses de invierno (junio - agosto), según lo evidenciado en estudios previos (10). Debido a esta asociación entre la estación de muestreo e infección por rotavirus, es posible que la prevalencia encontrada pueda estar subestimada. Por lo tanto, la realización de un estudio a mayor escala, con un margen de tiempo más amplio y tomando en cuenta los meses de invierno como periodo de recolección de muestra, podría proporcionar una mejor comprensión epidemiológica de la prevalencia de este virus.

El tamizaje de virus es una herramienta fundamental en el diagnóstico etiológico de EDA, las pruebas inmunocromatográficas han demostrado tener

una sensibilidad y especificidad aceptables para ser usados como recursos de primera línea(13,14). En este sentido, este estudio buscó ampliar la visión en cuanto a la identificación de virus con relevancia médica. Comparando resultados con y sin pruebas inmunocromatográficas en el algoritmo diagnóstico, se observa que más del 85% de las muestras arrojaron resultados negativos o no se analizaron para detectar agentes causales. Con la inclusión de estas pruebas, se incrementó la detección de enteropatógenos en aproximadamente en 15% de las muestras, disminuyendo el porcentaje de muestras con resultado negativo o no tamizadas a alrededor del 70%. Este porcentaje es mayor al de un estudio anterior en Chile, en el cual, en el 55% de los casos no se pudo determinar la causa de la diarrea después de examinar bacterias, parásitos y los virus más comunes (19). La reducción en el porcentaje de casos sin una causa identificable en 15% destaca la importancia de incluir pruebas inmunocromatográficas para detectar virus en el proceso diagnóstico habitual para pacientes pediátricos.

Por otro lado, la identificación de virus por medio de pruebas inmunocromatográficas en la población pediátrica podría ayudar en la implementación de estrategias de prevención y control de resistencia bacteriana. El uso indiscriminado de antibióticos en niños menores de cinco años en Lima ha sido previamente reportado, y responde a la compra de medicamentos sin prescripción por parte de los cuidadores, y a la prescripción por médicos que son presionados por los cuidadores (27,39). El estudio realizado por Bucher et al. en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Lima, demostró que el uso de una prueba inmunocromatográfica de rotavirus en la

sala de emergencias en niños menores de 5 años con diarrea, disminuyó significativamente la prescripción innecesaria de antibacterianos (26), sugiriendo la potencial utilidad de estas pruebas para reducir la tasa de resistencia bacteriana. La frecuencia de virus que se identificaron en este estudio en muestras recolectadas de niños menores de cinco años coincide con los hallazgos de investigaciones previas(4,5). La implementación de un enfoque de tamizaje de virus mediante pruebas inmunocromatográficas dentro de un algoritmo diagnóstico podría tener un efecto positivo en el diagnóstico temprano y preciso de los agentes causantes de diarrea.

En este estudio no observamos asociaciones significativas entre la positividad para los virus tamizados y las demás variables recolectadas en el estudio. Nuestros hallazgos podrían sugerir que no existe una relación entre estas variables y la presencia de los virus analizados. No obstante, es importante destacar que el análisis bivariado proporciona una visión inicial de las asociaciones, pero no permite establecer relaciones causales o determinar la influencia de las variables sobre la detección de virus. Aun así, consideramos que se requieren de más estudios para entender la relación entre las variables analizadas, así como mejorar y expandir la capacidad de detección de virus en la práctica diaria.

## **VI. LIMITACIONES**

- Efecto de la emergencia sanitaria en la recolección de datos en investigaciones, y efecto sobre la epidemiología de diversos agentes a nivel poblacional.
- Falta de acceso a registros médicos que contengan información adicional crucial, como síntomas experimentados previamente y antecedentes de vacunación contra el rotavirus.
- Recolección de muestras e información restringida a un periodo de tiempo en específico, por lo cual no se captó la variación estacional
- Información no extrapolable a otros centros de atención, ni a periodos diferentes al evaluado.
- En el estudio de co-detecciones, no se pudo determinar la causa principal de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) ya que no fue un objetivo central de la investigación.
- En este estudio, las pruebas inmunocromatográficas únicamente contribuyen a la detección de casos. No obstante, para su aplicación en otros escenarios, se recomienda la realización de investigaciones adicionales que posibiliten una caracterización formal de su desempeño y precisión diagnóstica.

## **VII. CONCLUSIONES**

- Las frecuencias de positividad para rotavirus y adenovirus fueron de 10.4% (20/192), 7.3% (14/192), respectivamente.
- La positividad a rotavirus estuvo asociado a la atención en el servicio de emergencia.
- La prueba de leucocitos fecales no presentó asociación con la presencia de virus en las muestras, posiblemente por la naturaleza de las diarreas de origen viral.
- El uso de pruebas inmunocromatográficas aumento la detección de enteropatógenos en 15%.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. World Health Organization. 2017 [citado 24 de noviembre de 2022]. Enfermedades diarreicas. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 10 de noviembre de 2018;392(10159):1736-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496103>
3. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 28 de enero de 2020;22(2):4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31993758>
4. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE, et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. Sestak K, editor. *PLoS One* [Internet]. 4 de septiembre de 2013;8(9):e72788. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023773>
5. Levine MM, Nasrin D, Acácio S, Bassat Q, Powell H, Tennant SM, et al. Diarrhoeal disease and subsequent risk of death in infants and children residing in low-income and middle-income countries: analysis of the GEMS case-control study and 12-month GEMS-1A follow-on study. *Lancet Glob Health* [Internet]. febrero de 2020;8(2):e204-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31864916>
6. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr* [Internet]. 1 de octubre de 2018;172(10):958-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105384>
7. Souza EV de, de Souza YFVP, Medeiros RS, de Azevedo LS, de Queiroz TGA, Sanz-Duro RL, et al. Diversity of enteric and non-enteric human adenovirus strains in Brazil, 2006-2011. *Arch Virol*. 18 de marzo de 2021;166(3):897-903.
8. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 9 de noviembre de 2017;3:17083.

9. Pikul K V, Bobyрева LE, Kushnereva T V, Il'chenko VI, Priluckiy KY. Rotavirus infection in children as of today (literature review). *Wiad Lek.* 2017;70(3 pt 2):622-7.
10. Riveros M, Ochoa TJ. [Relevant public health enteropathogens]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2015;32(1):157-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102119>
11. Lee B, Damon CF, Platts-Mills JA. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis.* octubre de 2020;33(5):398-403.
12. Koczula KM, Gallotta A. Lateral flow assays. *Essays Biochem.* 30 de junio de 2016;60(1):111-20.
13. Kim J, Kim HS, Kim HS, Kim JS, Song W, Lee KM, et al. Evaluation of an immunochromatographic assay for the rapid and simultaneous detection of rotavirus and adenovirus in stool samples. *Ann Lab Med.* mayo de 2014;34(3):216-22.
14. Bagali S, Kakhandaki L, Karigoudar R, Wavare S, Shahapur PR, Patil MM. Comparative Analysis of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Immunochromatography for Rotavirus and Adenovirus Detection in Children below Five Years with Acute Gastroenteritis. *J Lab Physicians.* marzo de 2023;15(1):110-6.
15. Alhajj M, Zubair M, Farhana A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay [Internet]. *StatPearls*; 2023 [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>
16. Mousavi-Nasab SD, Sabahi F, Kaghazian H, Paryan M, Mirab Samiee S, Ghaderi M, et al. A Real-Time RT-PCR Assay for Genotyping of Rotavirus. *Iran Biomed J.* noviembre de 2020;24(6):399-404.
17. Artiran S, Atalay A, Gökahmetoglu S, Ozturk MA, Balci N, Cakir N, et al. Investigation of Rotavirus with Various Methods in Children with Acute Gastroenteritis and Determination of Its Molecular Epidemiology in Kayseri Province, Turkey. *J Clin Lab Anal.* marzo de 2017;31(2).
18. Higgins RR, Beniprashad M, Cardona M, Masney S, Low DE, Gubbay JB. Evaluation and verification of the Seeplex Diarrhea-V ACE assay for simultaneous detection of adenovirus, rotavirus, and norovirus genogroups I and II in clinical stool specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. septiembre de 2011;49(9):3154-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775550>
19. Montenegro S, Pineda S, Enríquez I, Enríquez N, Rivera N, Delgado C. [Norovirus detection in children with community-acquired or nosocomial diarrhea at Guillermo Grant Benavente Hospital in Concepción, Chile]. *Rev*

- Chilena Infectol [Internet]. junio de 2014;31(3):298-304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146204>
20. Lima AAM, Oliveira DB, Quetz JS, Havt A, Prata MMG, Lima IFN, et al. Etiology and severity of diarrheal diseases in infants at the semiarid region of Brazil: A case-control study. Gurley E, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 8 de febrero de 2019;13(2):e0007154. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735493>
  21. Ministerio de Salud. Sala situacional semanal [Internet]. Vol. 52, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Lima; 2019 dic [citado 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/>
  22. Ministerio de Salud. Sala situacional semanal [Internet]. Vol. 12, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Lima; 2020 dic [citado 29 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/>
  23. Cornejo-Tapia A, Orellana-Peralta F, Weilg P, Bazan-Mayra J, Cornejo-Pacherres H, Ulloa-Urizar G, et al. Etiology, epidemiology and clinical characteristics of acute diarrhea in hospitalized children in rural Peru. J Infect Dev Ctries [Internet]. 10 de diciembre de 2017;11(11):826-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31618180>
  24. Rivera FP, Ochoa TJ, Ruiz J, Medina AM, Ecker L, Mercado E, et al. Norovirus prevalence in «pathogen negative» gastroenteritis in children from periurban areas in Lima, Peru. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. diciembre de 2011;105(12):734-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962615>
  25. Zambruni M, Luna G, Silva M, Bausch DG, Rivera FP, Velapatino G, et al. High Prevalence and Increased Severity of Norovirus Mixed Infections Among Children 12-24 Months of Age Living in the Suburban Areas of Lima, Peru. J Pediatric Infect Dis Soc [Internet]. septiembre de 2016;5(3):337-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534674>
  26. Bucher A, Rivara G, Briceño D, Huicho L. [Use of a rapid rotavirus test in prescription of antibiotics in acute diarrhea in pediatrics: an observational, randomized, controlled study]. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2012;32(1):11-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476173>
  27. Ecker L, Olarte L, Vilchez G, Ochoa TJ, Amemiya I, Gil AI, et al. Physicians' responsibility for antibiotic use in infants from periurban Lima, Peru. Rev Panam Salud Publica [Internet]. diciembre de 2011;30(6):574-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358405>

28. Kose E, Sirin Kose S, Akca D, Yildiz K, Elmas C, Baris M, et al. The Effect of Rapid Antigen Detection Test on Antibiotic Prescription Decision of Clinicians and Reducing Antibiotic Costs in Children with Acute Pharyngitis. *J Trop Pediatr* [Internet]. 1 de agosto de 2016;62(4):308-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999012>
29. Loli S, Carcamo CP. Rotavirus vaccination and stunting: Secondary Data Analysis from the Peruvian Demographic and Health Survey. *Vaccine* [Internet]. 25 de noviembre de 2020;38(50):8010-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33139135>
30. Mercado EH, Ochoa TJ, Ecker L, Cabello M, Durand D, Barletta F, et al. Fecal leukocytes in children infected with diarrheagenic *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* [Internet]. abril de 2011 [citado 31 de mayo de 2023];49(4):1376-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325554>
31. Munoz GA, Riveros-Ramirez MD, Chea-Woo E, Ochoa TJ. Clinical Course of Children with *Campylobacter* Gastroenteritis With and Without Co-Infection in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 21 de marzo de 2022;106(5):1384-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35313283>
32. Porte L, Varela C, Haecker T, Morales S, Weitzel T. Impact of changing from staining to culture techniques on detection rates of *Campylobacter* spp. in routine stool samples in Chile. *BMC Infect Dis* [Internet]. 13 de diciembre de 2016;16(1):196. Disponible en: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1546-7>
33. Plataforma digital única del Estado Peruano. Planes del Seguro Integral de Salud (SIS) [Internet]. [citado 24 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/130-seguro-integral-de-salud-sis>
34. Seguro Integral de Salud. Tarifario de procedimientos de servicios intermedios [Internet]. Lima; 2018 ene [citado 31 de julio de 2023]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1667639/RJ%20%20015-2018/SIS%20.pdf>
35. R-Biopharm AG. RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus Combi Control [Internet]. 2022 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: [https://clinical.r-biopharm.com/wp-content/uploads/2012/06/NP1904-RIDAQUICK-Rotavirus\\_Adenovirus-Combi-Control-11-01-11\\_GB.pdf](https://clinical.r-biopharm.com/wp-content/uploads/2012/06/NP1904-RIDAQUICK-Rotavirus_Adenovirus-Combi-Control-11-01-11_GB.pdf)
36. R-Biopharm AG. RIDA®QUICK Rotavirus/Adenovirus Combi [Internet]. 2021 sep [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://clinical.r-biopharm.com/wp-content/uploads/2012/06/n1003-ridaquick-rotaadeno-cas-2021-09-23\\_es.pdf](https://clinical.r-biopharm.com/wp-content/uploads/2012/06/n1003-ridaquick-rotaadeno-cas-2021-09-23_es.pdf)

37. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Black RE. Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries. *BMC Public Health* [Internet]. 6 de abril de 2012;12(1):276. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480268>
38. Chang MR, Velapatiño G, Campos M, Chea-Woo E, Baiocchi N, Cleary TG, et al. Rotavirus seasonal distribution and prevalence before and after the introduction of rotavirus vaccine in a peri-urban community of Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1 de mayo de 2015;92(5):986-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25778507>
39. Ecker L, Ruiz J, Vargas M, Del Valle LJ, Ochoa TJ. [Prevalence of purchase of antibiotics without prescription and antibiotic recommendation practices for children under five years of age in private pharmacies in peri-urban areas of Lima, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 18 de junio de 2016;33(2):215-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27656919>

## IX. TABLAS Y GRÁFICOS

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes de los pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño (N=192)**

	Total % (n)
<b>Sexo</b>	
Femenino	44.8 (86)
Masculino	55.2 (106)
<b>Edad (meses)</b>	
med. (min - max)	10.5 (0.2 - 59)
≤6	30.7 (59)
>6 - ≤ 12	42.7 (82)
>12	26.6 (51)
<b>Servicio de procedencia</b>	
Consultorio externo	60.9 (117)
Emergencia	39.1 (75)

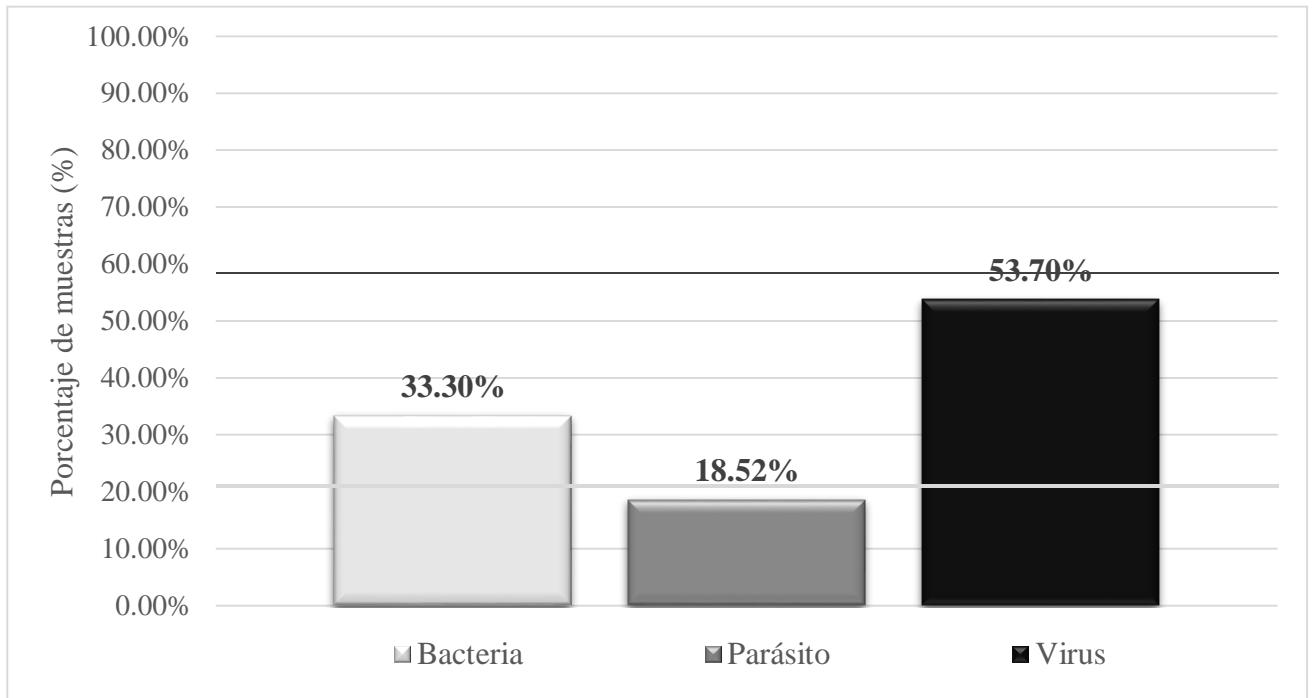
**Tabla 2. Características de las muestras de heces provenientes de emergencia y consultorio externo del Instituto Nacional de Salud del Niño (N=192)**

	Total % (n/N)
<b>Rotavirus</b>	
Negativo	89.6 (172/192)
Positivo	10.4 (20/192)
<b>Adenovirus</b>	
Negativo	92.71 (178/192)
Positivo	7.3 (14/192)
<b>Detección de virus</b>	
Negativo	84.9 (163/192)
Positivo	15.1 (29/192)
Rotavirus	7.8 (15/192)
Adenovirus	4.7 (9/192)
Rotavirus + Adenovirus	2.6 (5/192)
<b>Leucocitos en heces (Reacción inflamatoria) *</b>	
0	38.8 (73/188)
1-10	21.3 (40/188)
11-20	9.0 (17/188)
21-50	12.8 (24/188)
>50	18.1 (34/188)
<b>Detección de parásitos*</b>	
Negativo	94.7 (177/187)
Positivo <sup>a</sup>	5.3 (10/187)
<b>Detección de bacterias</b>	
Negativo	79.6 (70/88)
Positivo <sup>b</sup>	20.4 (18/88)
<b>Presencia de <i>Campylobacter</i> spp*</b>	
Negativo	92.0 (173/188)
Positivo	8.0 (15/188)

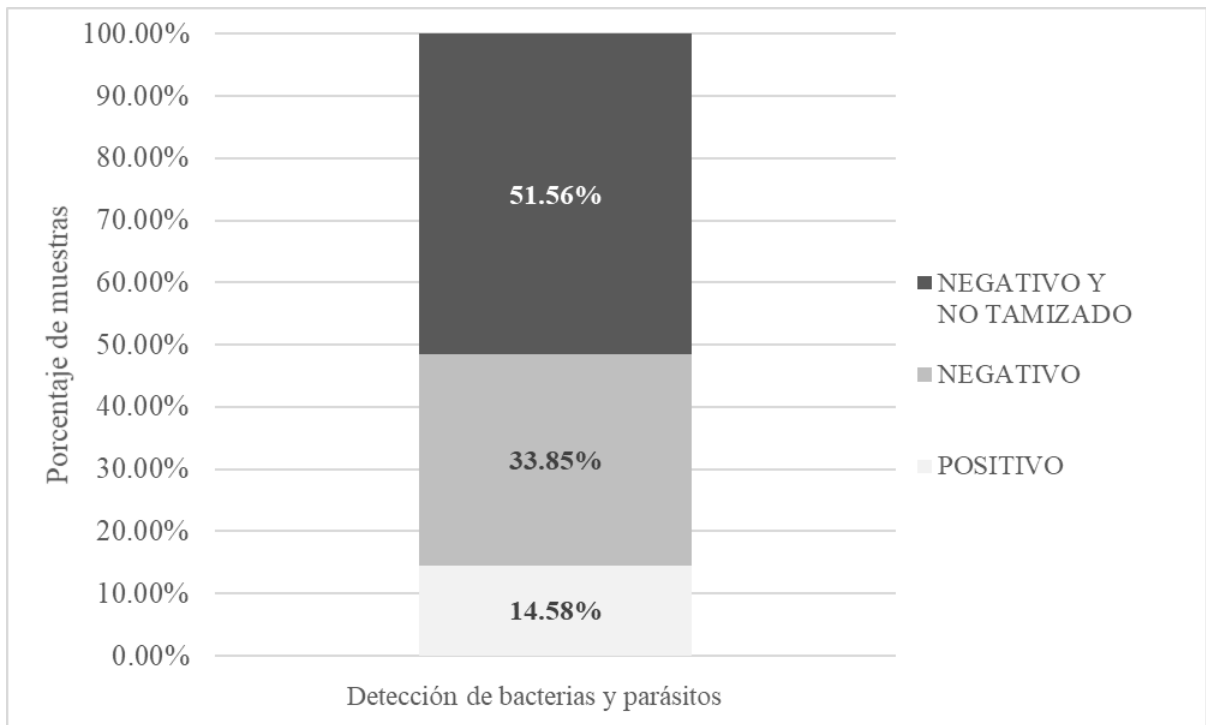
Parásitos observados: *Blastocystis hominis* (5/10); *Entamoeba coli* (2/10); *Giardia lamblia* (3/10). b Bacterias detectadas: *Campylobacter* spp (6/18); *Shigella* sp (6/18); *Salmonella* sp (4/18); *Escherichia coli* (2/18). \* Coloración (4/192); Leucocitos en heces (4/192) y Detección de parásitos (1/192)

**Tabla 3. Análisis bivariado de asociación para presencia de rotavirus y adenovirus**

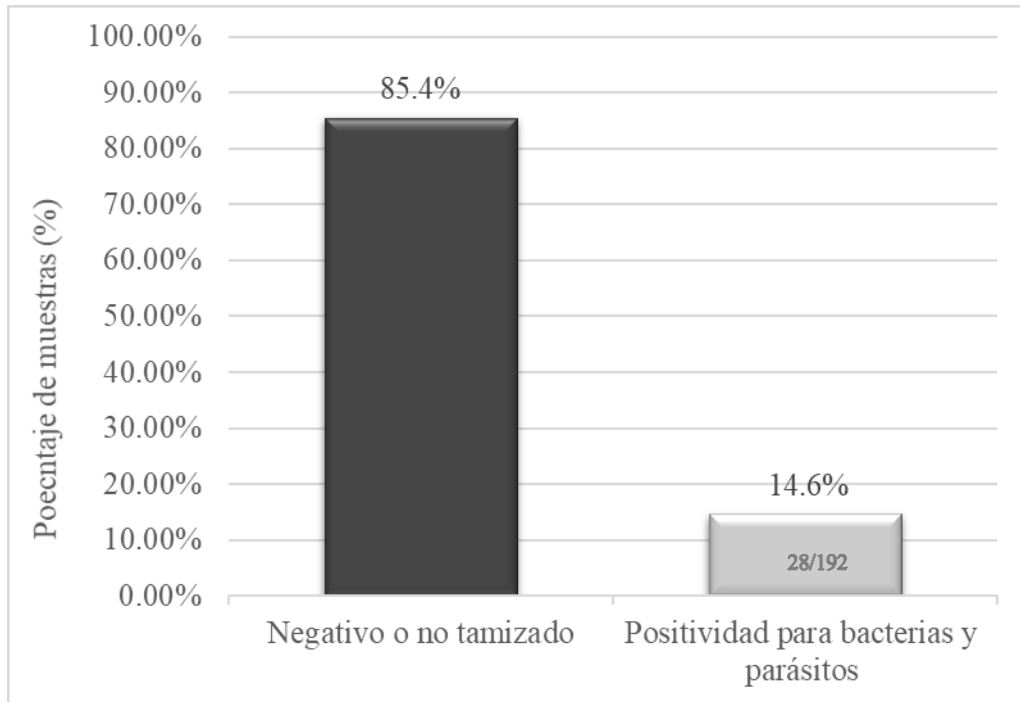
	Rotavirus (Neg.) % (n/N)	Rotavirus (Pos.) % (n/N)	valor p	Adenovirus (Neg.) % (n/N)	Adenovirus (Pos.) % (n/N)	valor p
<b>Sexo</b>			0.148			0.880
Femenino	86.1 (74/86)	13.9 (12/86)		93.0 (80/86)	7.0 (6/86)	
Masculino	92.5 (98/106)	7.5 (8/106)		92.5 (98/106)	7.5 (8/106)	
<b>Edad (meses)</b>			0.762			0.139
≤6	88.14 (52/59)	11.9 (7/59)		98.31 (58/59)	1.7 (1/59)	
>6 - ≤ 12	91.5 (75/82)	8.54 (7/82)		90.24 (74/82)	9.8 (8/82)	
>12	88.24 (45/51)	11.8 (6/51)		90.2 (46/51)	9.8 (5/51)	
<b>Servicio de procedencia</b>			0.043			0.762
Consultorio externo	93.2 (109/117)	6.8 (8/117)		93.2 (109/117)	6.8 (8/117)	
Emergencia	84.0 (63/75)	16.0 (12/75)		92.0 (69/75)	8.0 (6/75)	
<b>Test de Vago (<i>Campylobacter spp</i>)</b>			0.645			0.905
Positivo	93.33 (14/15)	6.7 (1/15)		93.33 (14/15)	6.7 (1/15)	
Negativo	89.6 (155/173)	10.4 (18/173)		92.5 (160/173)	7.51 (13/173)	
<b>Leucocitos en heces (Reacción inflamatoria)</b>			0.494			0.659
0	91.8 (67/73)	8.22 (6/73)		94.52 (69/73)	5.5 (4/73)	
1-10	85 (34/40)	15 (6/40)		87.5 (35/40)	12.5 (5/40)	
11-20	94.12 (16/17)	5.9 (1/17)		94.12 (16/17)	5.9 (1/17)	
21-50	95.83 (23/24)	4.17 (1/24)		95.83 (23/24)	4.2 (1/24)	
>50	85.3 (29/34)	14.71 (5/34)		91.2 (31/34)	8.82 (3/34)	
<b>Detección de parásitos</b>			0.986			0.756
Negativo	89.8 (159/177)	10.2 (18/177)		92.7 (164/177)	7.3 (13/177)	
Positivo	90.0 (9/10)	10.0 (1/10)		90.0 (9/10)	10.0 (1/10)	
<b>Detección de bacterias</b>			0.624			0.812
Negativo	84.3 (59/70)	15.7 (11/70)		92.9 (65/70)	7.1 (5/70)	
Positivo	88.9 (16/18)	11.1 (2/18)		94.4 (17/18)	5.6 (1/18)	



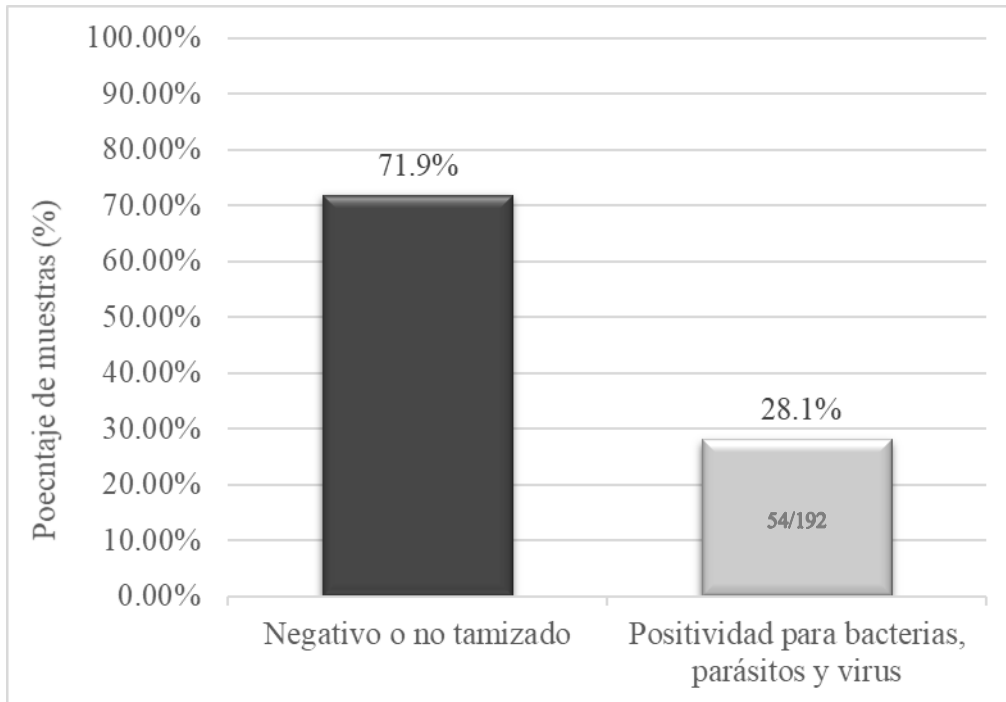
**Gráfico 1. Frecuencia de enteropatógenos en muestras positivas (N=54)**



**Gráfico 2. Detección de enteropatógenos por algoritmo diagnóstico de rutina (N=192)**



**Gráfico 3. Positividad a enteropatógenos sin uso de pruebas inmunocromatográficas (N=192)**



**Gráfico 4. Positividad a enteropatógenos con uso de pruebas inmunocromatográficas (N=192)**

## ANEXOS

### ANEXO 1 Cuadro de Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y escala de medición	Indicador
Detección de virus	La gastroenteritis de etiología viral se asocia a la diarrea aguda	La detección de un virus causante de diarrea fue determinada por el uso de una prueba inmunocromatográfica.	Categórica, dicotómica, nominal	0. No 1. Sí
Sexo	Condición orgánica	Condición de un organismo que se distingue entre masculino o femenino.	Categórica, dicotómica, nominal	0. Femenino 1. Masculino
Edad	Tiempo cronológico de vida desde el nacimiento	Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso al estudio	Numérica, continua, de razón	Años
Leucocitos fecales	Los leucocitos fecales son utilizados para identificar diarrea invasiva.	La variable fue recolectada de los registros del laboratorio	Categórica, politómico, nominal	0: Negativo 1: + 2: ++ 3: +++
Detección de <i>Campylobacter spp.</i>	Presencia de <i>Campylobacter spp.</i> en frotis de heces teñida	La variable fue recolectada de los registros del laboratorio.	Categórica, dicotómica, nominal	0: Negativo 1: Positivo
Rotavirus	Rotavirus es causante de diarrea en niños	La detección del virus fue determinada por el uso de la prueba inmunocromatográfica	Categórica, dicotómica, nominal	0: No 1: Sí
Adenovirus	Adenovirus es causante de diarrea en niños	La detección del virus será determinada	Categórica, dicotómica, nominal	0: No 1: Sí

---

por el uso de la  
prueba  
inmunocromato  
gráfica

---

Aislamiento bacteriano	El aislamiento bacteriano es una técnica que nos permite obtener un microorganismo.	La variable fue recolectada de los registros del laboratorio	Categoría, dicotómica, nominal	0: Positivo 1: Negativo
Presencia de parásito en muestra fecal	Presencia de quistes, trofozoítos, huevos o alguna estructura parasitaria en la muestra de heces	La variable fue recolectada de los registros del laboratorio	Categoría, dicotómica, nominal	0: No 1: Sí

---

**ANEXO 2**



**Imagen 1. Cassette con resultado positivo para rotavirus**

## ANEXO 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<i>Título del estudio :</i>	Uso de pruebas inmunocromatográficas para evaluar la prevalencia de virus en muestras diarreicas de niños menores de cinco años en el Instituto Nacional de Salud del Niño de noviembre del 2019 a marzo del 2020
<i>Investigador (a) :</i>	Donna Gonzales Revilla Nathalie Ortiz Castillo
<i>Institución :</i>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

#### Propósito del estudio:

Lo invitamos a ser parte del estudio que estamos realizando, el cual determinara la presencia de virus causantes de diarrea mediante el uso de las pruebas inmunocromatográficas. Por tal motivo, necesitamos de su autorización ya que se utilizará la muestra de heces de su menor hijo (a). Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto de Salud del Niño – INSN.

La diarrea consiste en un aumento en el número de deposiciones y/o una disminución en su consistencia, y de instauración rápida. Debido a que la etiología u origen de las diarreas en niños menores de cinco años se deben principalmente a virus, determinaremos la frecuencia de estos. Los virus a buscar son: Rotavirus y Adenovirus.

La información que le estamos proporcionando le permitirá decidir de manera informada si desea participar o no.

**Procedimientos:** Si usted acepta que la muestra de su hijo participe en este estudio, se recolectará una pequeña cantidad de las heces procesadas por el Laboratorio de Microbiología del INSN. Luego, se conservará la muestra y se trasladará usando un cooler con gel packs en cadena de frio al Laboratorio de Resistencia a Antimicrobianos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) para la realización del tamizaje de virus. El tamizaje será realizado en una prueba inmunocromatográfica, la cual nos brinda resultados en 5 minutos. También registraremos la edad del niño y otros datos de laboratorio que nos permitan conocer los resultados del examen de heces.

**Riesgos:** El estudio que estamos realizando no conlleva riesgo alguno a su hijo(a).

**Beneficios:** Los gastos de todos los exámenes serán asumidos por el estudio, por lo que no representarán ningún costo para usted. Además, si así lo prefiere, tendrá la opción de recibir los resultados de la prueba inmunocromatográfica realizada en la muestra de su hijo(a) después de dos (2) semanas a partir de la fecha actual. Para ello, será necesario que se comunique previamente con los investigadores.

**Costos y compensación:** No deberá pagar nada por la participación de su hijo(a) en el estudio. Igualmente, no recibirá ningún incentivo económico ni de otra índole. Tenga en cuenta que los resultados de las pruebas realizadas a la muestra de su hijo(a) no se encontrarán disponibles para el Laboratorio de Microbiología del INSN ni se revelarán al médico tratante.

**Confidencialidad:** No guardaremos el nombre de su hijo(a) ni cualquier otro dato que permita identificar a su hijo(a). Todos los datos serán registrados por codificación. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de su hijo(a) o de otros participantes del estudio.

Además, la información de los resultados será guardada y usada posteriormente para estudios de investigación beneficiando al mejor conocimiento de la enfermedad y permitiendo la evaluación de medidas de control de diarrea infantil. Este estudio tiene aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Instituto Nacional de Salud del Niño.

**Derechos del participante:** Si usted decide que la muestra de su hijo(a) no sea parte de este estudio, podrá desautorizar el uso de ésta en cualquier momento, sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor pregunte al personal del estudio; Donna Gonzales Revilla Cel.: [REDACTED] o Nathalie Ortiz Castillo Cel.: [REDACTED]

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que su hijo(a) ha sido tratado injustamente puede contactar a la Dra. Frine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

### **DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO**

Acepto voluntariamente el uso de la muestra de heces de mi hijo(a) en este estudio, comprendo de las actividades que se efectuarán durante el estudio, también entiendo que puedo revocar mi autorización en cualquier momento hacia el uso de la muestra, si así lo creo conveniente.

\_\_\_\_\_  
**Nombres y Apellidos  
Participante**

\_\_\_\_\_  
**Fecha y Hora**

\_\_\_\_\_  
**Nombres y Apellidos  
Testigo (si el participante  
es analfabeto)**

\_\_\_\_\_  
**Fecha y Hora**

\_\_\_\_\_  
**Donna Gonzales Revilla**

\_\_\_\_\_  
**Fecha y Hora**

\_\_\_\_\_  
**Nathalie Ortiz Castillo**

\_\_\_\_\_  
**Fecha y Hora**

**Donna Gonzales Revilla Cel.:** [REDACTED]

**Nathalie Ortiz Castillo Cel.:** [REDACTED]