

## ARTICULO ORIGINAL

### *Enfermedad diarreica por rotavirus en brotes epidémicos*

*Diarrheal disease caused by rotavirus in epidemic outbreaks*

Drs.: Jesús Reyna-Figueroa,<sup>1</sup> Edgar Sánchez-Uribe,<sup>1</sup> Alejandra Esteves-Jaramillo,<sup>1</sup> Luz del Carmen Hernández-Hernández<sup>1</sup> y Vesta Richardson<sup>1</sup>

#### Resumen

**Objetivo.** Determinar el perfil epidemiológico de los brotes de enfermedad diarreica aguda por rotavirus (RV) ocurridos en pacientes pediátricos, mediante una revisión crítica de la literatura publicada entre 2000 y 2010.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda de artículos publicados desde enero de 2000 hasta abril de 2010, recogidos por las bases de datos Artemisa, EBSCO, Embase, Imbiomed, Lilacs, Ovid, PubMed y Science Direct. En los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, se identificaron posibles factores de confusión y se atribuyeron riesgos de sesgo con base en el número de ítems considerados inadecuados en cada caso. Se describieron las características epidemiológicas y microbiológicas de los brotes.

**Resultados.** Solo 14 (10,8%) de los 129 títulos identificados formaron parte de la muestra, los cuales sumaron 91 092 casos de diarrea aguda notificados. En 5 250 de estos casos se realizó la búsqueda de RV, la cual arrojó 1 711 (32,5%) aislamientos positivos. Se observó que el RV del grupo A fue el agente causal en 100% de los brotes, mientras que el genotipo G9 fue documentado en 50% de los artículos.

**Conclusiones.** El RV, principalmente el serotipo G9, fue uno de los principales agentes responsables de los brotes de EDA en la última década. Un cuidadoso estudio de brote puede aportar información valiosa para el control y la prevención de la enfermedad por RV.

#### Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2012; 51 (3): 168-75: Rotavirus; diarrea infantil; salud del niño; enfermedades gastrointestinales; brotes de enfermedades.

#### Abstract

**Objective.** Determine the epidemiological profile of outbreaks of acute diarrheal disease caused by rotavirus (RV) occurring in pediatric patients, based on a critical review of the literature published between 2000 and 2010.

**Methods.** A search was carried out for articles published from January 2000 to April 2010, collected by the Artemisa, EBSCO, Embase, Imbiomed, Lilacs, Ovid, PubMed, and Science Direct databases. In the studies that met the inclusion criteria, possible confounding factors were identified and risks of bias were attributed based on the number of items considered inadequate in each case. The epidemiological and microbiological characteristics of the outbreaks were described.

**Results.** The sample was comprised of only 14 (10.8%) of the 129 titles identified, which accounted for 91 092 reported cases of acute diarrhea. In 5 250 of these cases, a search for rotavirus was conducted, yielding 1 711 (32.5%) positive isolations. It was observed that the RV from Group A was the causative agent in 100% of the outbreaks, while genotype G9 was documented in 50% of the articles.

**Conclusions.** Rotavirus, mainly serotype G9, was one of the principal agents responsible for outbreaks of acute diarrheal disease over the past decade. A careful outbreak study can contribute valuable information for RV disease control and prevention.

#### Key words:

Rev Soc Bol Ped 2012; 51 (3): 168-75: Rotavirus; diarrhea, infantile; child health (public health); gastrointestinal diseases; disease outbreaks.

1. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Unidad de Investigación, México D.F., México. La correspondencia se debe dirigir a Jesús Reyna-Figueroa. Correo electrónico: jesusreynaf@prodigy.net.mx

2. No se incluyeron estudios de brotes intra-hospitalarios.

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es la segunda causa de muerte en menores de 5 años y se ubica como uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo<sup>(1)</sup>. El descubrimiento de rotavirus (RV) en los años setenta supuso un escenario de tranquilidad, ya que la sintomatología asociada al nuevo agente causal se consideraba menos grave que la presentada por Salmonella, Vibrio cholerae, Shigella o Campylobacter. Sin embargo, ese panorama cambió con el paso de los años al establecerse el alto grado de transmisibilidad que entraña el RV, así como su participación en el incremento en las tasas de mortalidad por EDA<sup>(2,3)</sup>. Actualmente se reconoce que los genotipos G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8] representan 90% del total de los aislamientos, mientras que genotipos como el G9P[8] y en menor medida G5, G8, G6 y otras combinaciones de G9 son considerados emergentes<sup>(4-6)</sup>.

A pesar de las medidas que buscaron mejorar el saneamiento y disminuir la morbi-mortalidad por EDA, la infección por RV ha seguido causando un gran número de hospitalizaciones y defunciones<sup>(7,8)</sup>. Tal situación llevó a que a principios de los años ochenta se comenzaran a realizar investigaciones para desarrollar vacunas efectivas contra RV<sup>(9,10)</sup>.

Desde 1974, cuando se notificó el primer brote de EDA por RV, se han documentado epidemias de esta enfermedad que han tenido un gran impacto en la morbimortalidad infantil<sup>(3,11,12)</sup>.

Entre las medidas que contribuyen a controlar los brotes de EDA por RV se encuentran la notificación inmediata, la planificación de los recursos sanitarios, el estudio detallado de los factores de riesgo que contribuyen a su aparición, la información de las cepas circulantes y la evaluación de la efectividad vacunal.

Todas repercuten de manera positiva en la eficacia de las estrategias de prevención existentes y arrojan lecciones que pueden prevenir brotes similares en el futuro<sup>(3,12,13)</sup>.

Por lo anterior, organismos a nivel internacional, tales como los Centros para el Control y la Preven-

ción de Enfermedades (Estados Unidos) han dictado recomendaciones para la identificación y estudio correcto de un brote por EDA<sup>(12,14,15)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es determinar el perfil epidemiológico de los brotes de EDA por RV ocurridos en pacientes pediátricos, mediante una revisión crítica de la literatura publicada entre 2000 y 2010.

## Métodos

Se revisaron estudios epidemiológicos descriptivos no comparativos, de casos y controles y de cohortes que describieron un brote de EDA por RV en una población determinada<sup>2</sup>. En cada trabajo se hizo hincapié principalmente en metodología utilizada, grupo de edad afectado, densidad poblacional de la región estudiada, existencia —o no— de un sistema de vigilancia epidemiológica, número de casos de EDA notificados, número de casos muestreados, número de casos infectados con RV, serotipo o genotipo involucrado y riesgo de sesgo en los resultados.

Se realizó indagación bibliográfica en Artemisa, EBSCO, Embase, Imbiomed, Lilacs, Ovid, PubMed y Science Direct, incluyéndose los estudios publicados entre 2000 y 2010 en formato completo.

Además, en cada uno de estos trabajos se revisó la sección de referencias con objeto de identificar otros estudios potencialmente relevantes para el análisis. Los términos clave utilizados para el idioma inglés fueron “rotavirus outbreak”, “rotavirus AND outbreak”, “pediatrics rotavirus outbreak” y “diarrhea outbreak”, mientras que en español fueron: “brote por rotavirus”, “rotavirus AND brote”, “brote de rotavirus AND niños” y “brote AND diarrea”.

Los criterios de selección de los estudios que serían examinados incluyeron:

i) que fueran realizados en poblaciones de entre 0 y 18 años de edad (en los casos en que describían niños y adultos, solo se consideraron los datos de los primeros, y si no discriminaban entre grupos de

edad fueron excluidos), ii) que describieran brotes de EDA según su definición operativa o un incremento significativo de casos en relación con los valores esperados en la población estudiada, iii) que especificaran el lugar y la fecha del brote y iv) que incluyeran aislamientos microbiológicos de RV. Se seleccionaron un total de 14 artículos, de los cuales un mayor número correspondieron al período 2001–2005.

Utilizando el análisis de calidad como medio de interpretación de resultados, a cada estudio se le asignó un determinado riesgo de sesgo. Mediante la escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados, se identificaron posibles factores de confusión y se atribuyeron riesgos de sesgo con base en el número de ítems considerados inadecuados en cada estudio<sup>(16)</sup>. De este modo se establecieron tres niveles de riesgo:

- Bajo: cuando de trató de sesgos que, por referirse a medidas de resultado primarias, tienen pocas probabilidades de cambiar significativamente los resultados del estudio.
- Medio: en los casos en que un sesgo plausible planteaba dudas acerca de la validez de los resultados debido a que una o dos medidas de resultado primarias no se reportaban.
- Alto: cuando hubo un sesgo plausible que debilitaba significativamente la confianza en los resultados, por ejemplo si no se reportaban más de dos medidas de resultado primarias. Los estudios afectados con este tipo de sesgos fueron excluidos del análisis.

## Resultados

La búsqueda arrojó un total de 129 títulos, de los cuales 108 fueron excluidos porque no estudiaban brotes de EDA.

De los 21 restantes, solo 14 trabajos cumplieron con los criterios de inclusión y calidad. La principal fuente de sesgo fue la falta de información para

completar cada una de las variables establecidas para este análisis (cuadro 1). Tres estudios fueron realizados en Australia y tres en la India, dos en Italia y uno en cada uno de los siguientes países: Albania, Canadá, El Salvador, Indonesia, Jamaica y Nicaragua<sup>(17–30)</sup> (cuadro 2).

El número de casos de EDA reportados en todos los estudios totalizó 90 816, con un rango de 24 a 64 000 casos. De los brotes incluidos, el grupo de edad con más prevalencia fue el de menores de 5 años—representando entre 12% y 97% de las poblaciones afectadas.

La mortalidad descrita en menores de 5 años de edad fue de 0,09% a 0,88%, mientras que apenas 5 de los 14 estudios reportaron tasas de mortalidad por EDA<sup>(20, 22, 25, 26, 28)</sup> y 8 utilizaron 2 ó más métodos para identificar RV (cuadro 2).

El total de casos muestreados para análisis microbiológico fue de 2 285 (2,51%), de los cuales 934 (40,8%) dieron positivo a RV. En los 14 estudios se identificó RV del grupo A y solo en 9 (60%) se realizó genotipificación, hallándose G9P[8] en 4 (28,5%), G1P[8] en 2 (14,2%), G4P[8] en 1 (7,2%), G9 en 1 (7,2%) y G3 en 1 (7,2%).

Cabe destacar que en ocho (57%) de estos trabajos se realizó búsqueda de otros agentes infecciosos, encontrándose en dos de ellos coinfección con norovirus, astrovirus y adenovirus, mas no hubo coinfecciones bacterianas. Si bien 36% (5/14) de los brotes fueron generados por agua contaminada, solo en cuatro estudios se llevó a cabo un muestreo ambiental y en uno se documentó RV (cuadro 3).

## Discusión

La epidemiología de las infecciones por rotavirus es compleja. Si bien la morbilidad por RV puede presentarse en cualquier región del mundo, cerca de 82% de las muertes ocurren en países con bajo ingreso per cápita, mayor prevalencia de desnutrición y pobre acceso a los sistemas de salud<sup>(37, 38)</sup>.

**CUADRO 1. Requisitos de inclusión aplicados a los estudios sobre brotes de enfermedad diarreica aguda (EDA) evaluados en el presente trabajo, 2000–2010**

Autor (referencia)	Tipo de estudio	Grupo de edad afectado	No. total de habitantes en la zona del brote	Sistema de vigilancia	No. de casos de EDA	No. de casos muestreados/ No. de casos por rotavirus	Serotipo o genotipo de rotavirus	Riesgo de sesgo	Incluido
Costa FF (5)	Descriptivo	No	NR	Sí	NR	31/3	G9P(8)	Alto	No
Snelling TL (17)	Casos y controles	Sí	50 000	Sí	186	171/78	G9P(8)	Bajo	Sí
Gelbart B (18)	Descriptivo	Sí	1 000	Sí	24	14/8	Grupo A	Medio	Sí
Kirkwood C (19)	Descriptivo	Sí	43 000	Sí	NR	348/137	G9P(8)	Medio	Sí
Kelkar SD (20)	Descriptivo	Sí	131 346	Sí	490	39/27	G3	Bajo	Sí
Karmakar S (21)	Descriptivo	Sí	65 000	Sí	1 783	12/3	Grupo A	Medio	Sí
Sugunan AP (22)	Descriptivo	Sí	1 346	Sí	113	20/19	Grupo A	Medio	Sí
Martinelli D (23)	Casos y controles	Sí	NR	Sí	2 860	70/34	G9	Medio	Sí
Scarcella C (24)	Descriptivo	Sí	3 360	Sí	299	36/19	Grupo A	Medio	Sí
Bucardo F (25)	Descriptivo	Sí	NR	Sí	> 64 000	108/72	G4P(8)	Medio	Sí
Guardado JA (26)	Descriptivo	Sí	NR	Sí	12 083	360/98	G1P(8)	Medio	Sí
Fischer TK (27)	Casos y controles	Sí	NR	Sí	> 3 000	53/29	G1P(8), G9P(8)	Medio	Sí
Corwin AL (28)	Casos y controles	Sí	236 630	Sí	2 600	27/13	Grupo A	Medio	Sí
Villena C (29)	Descriptivo	Sí	NR	Sí	1 740	28/25	G9P(8)	Medio	Sí
Ford-Jones EL (30)	Cohorte descriptiva	Sí	816 585	Sí	1 638	1 001/372	NR	Medio	Sí
Amador JJa (31)	Casos y controles	Sí	NR	Sí	47 470	67/28	G4	Medio	No
Lee JI (32)	Descriptivo	Sí	NR	NR	NR	3 174/571	G3P(8)	Alto	No
Krieg RE (33)	Descriptivo	Sí	NR	NR	467	45/23	Grupo A	Alto	No
Sum MS (34)	Descriptivo	No	NR	NR	NR	272/75	G1P(8)	Alto	No
Palombo EA (35)	Descriptivo	No	NR	Sí	100	No	G2	Alto	No
CDC (36)	Descriptivo	Sí	NR	Sí	NR	43/21	NR	Alto	No

Fuente: elaboración de los autores.

Nota: NR: no referido en el estudio; CDC: (sigla en inglés de) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos).

<sup>a</sup> Este estudio se excluyó por describir el mismo brote en Nicaragua que Bucardo F et al. (23).

Los casos detectados en humanos pertenecen en su mayoría al grupo A, y durante los últimos años una amplia gama de sus serotipos/genotipos han sido reconocidos como causantes de EDA, planteando un mayor reto diagnóstico por su gran tendencia al cambio. Por ejemplo, a partir de los años noventa el G9, considerado como serotipo emergente, ha ganado relevancia a nivel mundial, aislándose en 4,1% del total infecciones por RV, y ha sido el más frecuentemente implicado en brotes de RV durante la última década<sup>(4, 39)</sup>. La vacunación contra RV ha

demostrado ser una estrategia de salud pública que, cuando es parte de un programa estructurado de aplicación, no solo reduce la mortalidad sino también los casos de enfermedad grave por este virus<sup>(7, 13)</sup>. Sin embargo, la protección heterotípica que confiere en brotes deberá ser evaluada.

Vale señalar que el análisis de los resultados estuvo sujeto a algunas limitaciones, tales como las relacionadas con la heterogeneidad de los trabajos de la muestra en cuanto a diversidad geográfica, estacionalidad del brote, rango de

**CUADRO 2. Características epidemiológicas reportadas en los estudios sobre brotes de enfermedad diarreica aguda (EDA) evaluados en el presente trabajo, 2000–2010**

Autor (referencia)	Lugar/Fecha del brote	Distribución de casos por grupo de edad: %	Tasa de hospitalización (%)	Tasa de mortalidad (%)	Tasa de ataque (%)	Método de detección de rotavirus
Ford-Jones EL (30)	Canadá/Nov.1997–Jun.1998	< 6 meses: 21,5 6–23 meses: 37,2 24–59 meses: 23,3 ≥ 60 meses: 17,9	0,13	NR	0,23	Elisa, microscopía electrónica
Kelkar SD (20)	India/Dic. 2000–Ene.2001	≤ 6 meses: 15,3 > 6–12 meses: 61,2 > 12–24 meses: 18,4 > 24 a 60 meses: 5,3	NR	0,4	NR	Elisa, PCR, IgM en suero
Villena C (29)	Albania/Dic. 2000–Ene. 2001	0–5 años: 89,7 6–9 años: 6,2 10–15 años: 4,1	NR	NR	NR	RT-PCR
Guardado JA (26)	El Salvador/May. 2001–Abr.2002	(Solo para EDA por rotavirus) ≤ 2 años: 97 > 2 años: 3	1,8	0,1	14	Elisa
Kirkwood C (19)	Australia/May.–Jul.2001	< 12 meses: 59 12–48 meses: 37 > 48 meses: 4	NR	NR	NR	Elisa, PCR
Corwin AL (28)	Indonesia/Jun.–Ago. 2002	< 12 meses: 27,4 11–60 meses: 40,7 > 60 meses: 31,8	NR	0,46	1,1	Elisa, PCR
Fischer TK (27)	Jamaica/2003	NR	NR	NR	NR	Elisa, aglutinación en látex, RT-PCR, electroforesis de ARN
Sugunan AP (22)	India/Ene. 2004	NR	NR	0,88	NR	
Bucardo F (25)	Nicaragua/Feb.–Mar. 2005	< 11 meses: 39,8 12–23 meses: 26,8 24–60 meses: 15,7 > 60 meses: 17,6	NR	0,09	0,12	Elisa, PCR
Gelbart B (18)	Australia/Sep.–Oct. 2005	< 12 meses: 37,5 12–23 meses: 20,8 24–59 meses: 4,1 > 60 meses: 37,5	NR	NR	NR	Elisa o inmunoensayo
Martinelli D (23)	Italia/May.–Sep. 2006	< 5 años: 19 5–15 años: 16 > 15 años: 65	NR	NR	0,5	PCR
Karmakar S (21)	India/Oct.–Dic.2005	NR	NR	NR	20	Elisa
Snelling TL (17)	Australia/Mar.– Jul. 2007	NR	18,6	NR	NR	Inmunoensayo
Scarcella C (24)	Italia/Jul. 2009	< 5 años: 10 5–14 años: 26,6 > 15 años: 63,3	NR	NR	8,9	Elisa, PCR

**Fuente:** elaboración de los autores.

Nota: NR: no reportado en el estudio; PCR: (sigla en inglés de) reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR: (sigla en inglés de) reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; ARN: ácido ribonucleico. La suma de los porcentajes pueden no dar 100 debido al redondeo.

edad, y estado nutricional y socioeconómico de las poblaciones estudiadas.

Más aún, incluso cuando la mayor parte de los estudios presentó un sesgo medio que permitió realizar un análisis descriptivo adecuado, el análisis estadístico tuvo restricciones debidas a la diversidad en la manera en que se notificaron los datos.

En la mayoría de los artículos de la muestra no se evaluaron factores de gran protagonismo en la presentación de brotes de EDA, como la variabilidad regional donde se presentaron los eventos, la solidez de los sistemas de vigilancia epidemiológica, la propensión a desastres naturales y la infraestructura básica para prevenir esta enfermedad (p. ej. la cali-

### CUADRO 3. Muestra y resultado microbiológico en los estudios sobre brotes de enfermedad diarreica aguda evaluados en el presente trabajo que incluyeron examen ecológico, 2000–2010

Autor (referencia)	Fuente de muestreo	Aislamiento microbiológico
Karmakar S (21)	15 muestras de agua de grifo, tubería, corriente, mineral embotellada, almacenada y de manantial	80% (n = 12) muestras con aislamiento de coliformes: <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i>
Sugunan AP (22)	5 muestras de agua de pozo	Todas ellas positivas a coliformes
Martinelli D (23)	70 muestras de agua de grifo y de mar, y mariscos	22,8% (n = 16) de muestras positivas: rotavirus (15,7%), norovirus (5,7%), rotavirus + norovirus (1,4%)
Scarcella C (24)	94 muestras de agua de lago	46,8% (n = 44) muestras positivas: enterovirus y norovirus

Fuente: elaboración de los autores.

dad del agua y vacunación contra rotavirus), limitando el alcance de los análisis.

Asimismo, en la mayoría de los trabajos revisados no se incluyeron como objetivos identificar la fuente de infección y determinar los principales factores de riesgo. No obstante, si bien muchos de los estudios concluyeron que la fuente del brote se relacionó a la contaminación del agua, ninguno realizó ponderaciones a través de medidas de asociación entre los probables factores que influyeron en la presentación del brote, limitándose a mencionar la presencia —en la mayoría de los casos— de hacinamiento, temporada invernal, situación socioeconómica baja, desnutrición, ausencia de acceso a agua de redes y falta de instalaciones para eliminación de excretas.

Aun cuando el presente trabajo no revisó estudios sobre brotes de EDA anteriores al período 2000–2010, se halló que la mayoría de las investigaciones sobre brotes de rotavirus fueron publicadas durante esta última década. Entre los factores que podrían haber contribuido a este mayor interés en el tema figuran i) un mayor acceso a técnicas diagnósticas para identificar el agente causal, ii) mejoras en la notificación y el registro de casos en los sistemas de vigilancia epidemiológicos y iii) mayor accesibilidad a los sistemas de salud<sup>(2, 3, 15, 40, 41)</sup>.

Aparte de los estudios que no se incluyeron en el presente trabajo por no cumplir con los criterios de selección establecidos, seguramente hay otros que

no fueron detectados durante la búsqueda, aun cuando se hizo lo posible por evitar este sesgo mediante el uso de buscadores reconocidos por la calidad de la información que manejan.

A pesar de sus limitaciones, este estudio resalta la participación de rotavirus en los brotes de EDA a nivel mundial, siendo el serotipo G9 el más frecuentemente aislado en los brotes de la última década. Reforzar la vigilancia epidemiológica activa, identificar los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de la enfermedad, fortalecer las medidas de higiene y saneamiento e incorporar la vacunación contra RV a los programas de inmunización podrían lograr la reducción de la carga de esta enfermedad, principalmente en niños menores de 5 años.

### Referencias

1. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365(9465):1147–52.
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):304–6.
3. Pan American Health Organization. Epidemiological surveillance of diarrheal diseases due to rotavirus: Field guide. Washington, D.C.: PAHO; 2010. (Scientific and Technical Publication No. 623).
4. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*. 1996;174 (1 supl):30–6.

5. Costa FF, Luchs A, Cilli A, Morillo SG, Carmona Rde C, Timenetsky Mdo C. Rotavirus genotype G9P[8] among Pegua Ty Indian community in São Paulo, Brazil. *J Clin Virol*. 2009;46(4):387–8.
6. Clark HF, Lawley DA, Schaffer A, Patacsil JM, Marcello AE, Glass RI, et al. Assessment of the epidemic potential of a new strain of rotavirus associated with the novel G9 serotype which caused an outbreak in the United States for the first time in the 1995–1996 season. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1434–8.
7. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. 2010;362(4):299–305.
8. Velázquez FR, García-Lozano H, Rodríguez E, Cervantes Y, Gómez A, Melo M, Anaya L, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10 supl):149–55.
9. Desselberger U, Manktelow E, Li W, Cheung W, Iturriza-Gómara M, Gray J. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull*. 2009;90: 37–51.
10. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):198–208.
11. Morris CA, Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. *Lancet*. 1975;1(7897):4–5 12. LeBaron CW, Furutan NP, Lew JF, Allen JR, Gouvea V, Moe C, et al. Viral agents of gastroenteritis. Public health importance and outbreak management. *MMWR Recomm Rep*. 1990;39(RR-5):1–24.
13. Esparza-Aguilar M, Bautista-Márquez A, González-Andrade MC, Richardson-López- Collada VL. Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus. *Salud Publica Mex*. 2009;51:285–90.
14. Lew JF, LeBaron CW, Glass RI, Török T, Griffin PM, Wells JG, Juranek DD, Wahlquist SP. Recommendations for collection of laboratory specimens associated with outbreaks of gastroenteritis. *MMWR Recomm Rep*. 1990; 39(RR-14):1–13.
15. Reingold AL. Outbreak investigations—a perspective. *Emerg Infect Dis*. 1998;4(1):21–7.
16. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) Acceso el 12 de agosto de 2011.
17. Snelling TL, Schultz R, Graham J, Roseby R, Barnes GL, Andrews RM, et al. Rotavirus and the indigenous children of the Australian outback: monovalent vaccine effective in a highburden setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3): 428–31.
18. Gelbart B, Hansen-Knarhoi M, Binns P, Krause V. Rotavirus outbreak in a remote Aboriginal community: the burden of disease. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(12):775–80.
19. Kirkwood C, Bogdanovic-Sakran N, Barnes G, Bishop R. Rotavirus serotype G9P[8] and acute gastroenteritis outbreak in children, Northern Australia. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(9):1593–600.
20. Kelkar SD, Ray PG, Shinde DN. An epidemic of rotavirus diarrhoea in Jawhar Taluk, Thane district, Maharashtra, India, December 2000– January 2001. *Epidemiol Infect*. 2004;132(2): 337–41.
21. Karmakar S, Rathore AS, Kadri SM, Dutt S, Khare S, Lal S. Post-earthquake outbreak of rotavirus gastroenteritis in Kashmir (India): An epidemiological analysis. *Public Health*. 2008;122(10):981–9.
22. Sugunan AP, Roy S, Murhekar MV, Naik TN, Sehgal SC. Outbreak of rotaviral diarrhoea in a relief camp for tsunami victims at Car Nicobar Island, India. *J Public Health (Oxf)*. 2007;29(4):449–50.
23. Martinelli D, Prato R, Chironna M, Sallustio A, Caputi G, Conversano M, et al. Large outbreak of viral gastroenteritis caused by contaminated drinking water in Apulia, Italy, May–October 2006. *Euro Surveill*. 2007;12(4).
24. Scarcella C, Carasi S, Cadoria F, Macchi L, Pavan A, Salamana M, et al. An outbreak of viral gastroenteritis linked to municipal water supply, Lombardy, Italy, June 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(29).
25. Bucardo F, Karlsson B, Nordgren J, Paniagua M, González A, Amador JJ, et al. Mutated G4P[8] rotavirus associated with a nationwide outbreak of gastroenteritis in Nicaragua in 2005. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):990–7.
26. Guardado JA, Clará W AW, Turcios RM, Fuentes RA, Valencia D, Sandoval R, et al. Rotavirus in El Salvador: an outbreak, surveillance and estimates of disease burden, 2000– 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10 Supl): 156–60.
27. Fischer TK, Ashley D, Kerin T, Reynolds- Hedmann E, Gentsch J, Widdowson MA, et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2005;192(5):913–9.

28. Corwin AL, Subekti D, Sukri NC, Willy RJ, Master J, Priyanto E, et al. A large outbreak of probable rotavirus in Nusa Tenggara Timur, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(4): 488–94.
29. Villena C, Gabrieli R, Pintó RM, Guix S, Donia D, Buonomo E, et al. A large infantile gastroenteritis outbreak in Albania caused by multiple emerging rotavirus genotypes. *Epidemiol Infect.* 2003;131(3):1105–10.
30. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: a prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(6):578–85.
31. Amador JJ, Vicari A, Turcios-Ruiz RM, Melendez D AC, Malek M, Michel F, et al. Outbreak of rotavirus gastroenteritis with high mortality, Nicaragua, 2005. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;23(4):277–84.
32. Lee JI, Song MO, Chung JY, Han TH, Ahn YM, Seo JW, et al. Outbreak of rotavirus variant P[8] in Seoul, South Korea. *J Med Virol.* 2008;80(9):1661–5.
33. Krieg RE, López JA, Jaramillo R, Reyes LG, Duncan JF. An outbreak of rotaviral gastroenteritis in Belize. *West Indian Med J.* 1992; 41(1 supl):51.
34. Sum MS, Perera D, Ramji N, Elie F, Cardosa MJ. Molecular Characterization of Rotavirus A Associated with Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Sarawak in 2001 and 2007. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1 supl):91–2.
35. Palombo EA, Bugg HC, Masendycz PJ, Coulson BS, Barnes GL, Bishop RF. Multiple gene rotavirus reassortants responsible for an outbreak of gastroenteritis in central and northern Australia. *J Gen Virol.* 1996;77(6):1223–7.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe rotavirus gastroenteritis among children—Jamaica, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(45):1103–5.
37. World Health Organization. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:285–96
38. Rotavirus surveillance worldwide—2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;29;86(18):174–6.
39. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005;15(1):29–56.
40. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, García S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(6):371–7.
41. Dicker R. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. 3rd ed. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, U.S.: CDC; 2006.