

Estacionalidad de la infección por rotavirus en Venezuela: relación entre la incidencia mensual de rotavirus y los índices pluviométricos.

Rosabel González Chávez

Sección de Enfermedades Entéricas. Laboratorio de Referencia de Rotavirus. Instituto de Biomedicina. Caracas Venezuela.

Palabras clave: Rotavirus; diarrea aguda; estacionalidad; vacuna antirotavirus.

Resumen. Se ha establecido en los países tropicales que la infección por rotavirus muestra actividad durante todo el año. Sin embargo, estudios realizados en Venezuela y Brasil sugieren un comportamiento estacional de la infección. Por otro lado, algunos trabajos relacionan la estacionalidad de la infección con variables climáticas como la precipitación. El presente estudio tiene como objetivos analizar el patrón de comportamiento de la infección por rotavirus en el estado Carabobo-Venezuela (2001-2005), asociar la estacionalidad de la infección con la precipitación y según el patrón estacional, estimar la edad de mayor riesgo para sufrir la enfermedad. El análisis de las series temporales rotavirus y precipitación acumulada se realizó con el paquete SPSS. La infección mostró dos períodos: uno de alta incidencia (noviembre-abril) y otro de baja incidencia (mayo-octubre). La serie de precipitación acumulada presentó un comportamiento opuesto. La mayor frecuencia (73,8% 573/779) de eventos para los nacidos en la estación de baja incidencia del virus se registró a más temprana edad (media edad $6,5 \pm 2,0$ meses) al compararla con los nacidos en la estación de alta incidencia (63,5% 568/870, media edad $11,7 \pm 2,2$ meses). Se demostró la estacionalidad de la infección y la relación inversa entre la precipitación y la incidencia del virus. Además, se comprobó cómo el período de nacimiento determina la edad y riesgo de sufrir la infección. Esta información generada durante el período prevacuna será de mucha ayuda para medir el impacto de la inmunización contra el rotavirus.

Seasonality of rotavirus infection in Venezuela: relationship between monthly rotavirus incidence and rainfall rates.*Invest Clin 2015; 56(3): 254 - 263***Keywords:** Rotavirus; acute diarrhea; seasonality; rotavirus vaccine.

Abstract. In general, it has been reported that rotavirus infection was detected year round in tropical countries. However, studies in Venezuela and Brazil suggest a seasonal behavior of the infection. On the other hand, some studies link infection with climatic variables such as rainfall. This study analyzes the pattern of behavior of the rotavirus infection in Carabobo-Venezuela (2001-2005), associates the seasonality of the infection with rainfall, and according to the seasonal pattern, estimates the age of greatest risk for infection. The analysis of the rotavirus temporal series and accumulated precipitation was performed with the software SPSS. The infection showed two periods: high incidence (November-April) and low incidence (May-October). Accumulated precipitation presents an opposite behavior. The highest frequency of events (73.8 % 573/779) for those born in the period with a low incidence of the virus was recorded at an earlier age (mean age 6.5 ± 2.0 months) when compared with those born in the station of high incidence (63.5% 568/870, mean age 11.7 ± 2.2 months). Seasonality of the infection and the inverse relationship between virus incidence and rainfall was demonstrated. In addition, it was found that the period of birth determines the age and risk of infection. This information generated during the pre-vaccine period will be helpful to measure the impact of the vaccine against the rotavirus.

*Recibido: 30-06-2014 Aceptado: 26-03-2015***INTRODUCCIÓN**

Rotavirus grupo A (RV) es la causa más frecuente de diarrea severa en niños menores de 5 años (1). En los países pobres, por razones socioeconómicas y nutricionales, la diarrea por RV es la primera causa de muerte, estimándose que fallecen alrededor de 453.000 niños anualmente por esta enfermedad (1,2). En las Américas, las estimaciones realizadas para el año 2008 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que la infección por RV causa 5.000 muertes anuales en los niños menores de 5 años (1).

La inmunización se ha propuesto como una estrategia de salud pública para prevenir

la infección por RV y disminuir la carga de la enfermedad. Hasta los momentos, dos vacunas antirotavirus están disponibles en diferentes países del mundo. Ambas vacunas mostraron alta eficacia y seguridad contra la diarrea severa por RV (3,4), además fueron licenciadas y precalificadas por la OMS.

En el año 2006, cinco países de América: Brasil, El Salvador, México, Nicaragua, Panamá y Venezuela, incorporaron la vacuna antirotavirus en sus programas de inmunizaciones y hasta los momentos ya son 15 los países de la región que aplican la vacuna (5). Sin embargo, el éxito de la inmunización contra RV depende de la vigilancia de aspectos como la mortalidad, morbilidad, el reemplazo de serotipos y las alteraciones de

los patrones estacionales. Por este motivo, los gobiernos de los países latinoamericanos junto a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) iniciaron la vigilancia centinela de la diarrea por RV, y su implementación ha sido recomendada durante los períodos previos y posteriores a la introducción de la vacuna.

Recientemente, los estudios sobre el impacto de la vacuna antirotavirus realizados en distintas regiones de Latinoamérica han demostrado una disminución en las muertes y hospitalizaciones por diarrea (5-7) y en las hospitalizaciones ocasionadas por el virus (5, 8, 9). Además, algunos estudios han descrito alteraciones en el comportamiento estacional de la infección, atribuibles posiblemente a la inmunización (8, 10).

En general, se ha establecido que la infección por RV presenta una marcada estacionalidad en los países templados, mientras que, en los países tropicales el virus muestra actividad durante todo el año con una incidencia más alta durante los meses secos y fríos (11, 12). Sin embargo, estudios realizados en Venezuela y Brasil sugieren un comportamiento estacional de la infección (13-15). Asimismo, se ha tratado de relacionar la estacionalidad de la infección y las diferencias en los patrones observados en distintas regiones, con variables climáticas como la temperatura, humedad, y lluvias, pero los resultados no son concluyentes (16).

Aclarar estas disyuntivas es clave para medir con éxito el impacto de la inmunización contra RV en Venezuela. Por este motivo, el presente trabajo analiza el patrón de comportamiento de la infección por RV en el estado Carabobo-Venezuela, durante el período pre-vacuna 2001- 2005 y establece una posible relación entre la estacionalidad de la infección y el período de sequía. Además, dependiendo del período de nacimiento del niño, estima la edad de mayor riesgo para sufrir la infección por RV. El trabajo fue realizado en uno de los hospitales que conforman la vigilancia centinela de RV en las Américas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área y población de estudio

El estudio fue realizado durante los años 2001-2005, en el Hospital de Niños “Jorge Lizarraga” de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” de la Ciudad de Valencia- Estado Carabobo. El estado está localizado en la región norte-central de Venezuela, tiene una superficie de 4.650Km² y su capital es la ciudad de Valencia. Para el año 2001, Carabobo tenía 1.932.168 habitantes, siendo el 10,2% (197.552) menor de 5 años (17).

El hospital de Niños “Jorge Lizarraga” es un centro público con 180 camas pediátricas y durante el período de estudio (2001-2005) atendió el 8,9% (16.632/185.905) de todos los eventos de diarrea en niños menores de 5 años que se registraron en el estado Carabobo. En este hospital, durante los años 1998-2005 (período pre-vacuna) se estableció un sistema de vigilancia de la diarrea aguda infantil que sirvió de base para los estudios de campo de la vacuna antirotavirus (3, 13) y desde el año 2004 es uno de los hospitales que conforman la vigilancia centinela de RV.

Para el estudio, se tomaron sistemáticamente los datos, epidemiológicos (género, edad, fecha de nacimiento), clínicos (grado de deshidratación) y resultados confirmatorios para RV del sistema de vigilancia de la diarrea aguda en niños menores de 5 años realizado en el Hospital de Niños “Jorge Lizarraga” durante el período prevacuna (2001-2005). RV fue detectado mediante la técnica de ensayo inmunoenzimático (ELISA) (ProSpect Rotavirus kit OXOID).

Análisis estadístico

Los datos se registraron en Microsoft Access y fueron procesados con SPSS versión 16.0, EpiInfo™ versión 3.5.1 y EXCEL. Los contrastes se realizaron mediante la prueba Chi cuadrado y un intervalo de confianza (IC) del 95%. Las medias se compararon mediante la prueba t de Student y una significancia del 0,05.

Estudio del patrón de comportamiento temporal de la infección por rotavirus.

Se elaboró la serie temporal de la infección por RV utilizando los datos de frecuencia mensual de RV durante los 60 meses consecutivos del estudio (años 2001-2005). Se procedió a realizar el análisis clásico descriptivo de la serie temporal con el paquete estadístico SPSS versión 16.0 cumpliendo los siguientes pasos: 1. Representación gráfica de la serie temporal. 2. Cálculo de los coeficientes de autocorrelación.

Los valores de autocorrelación se graficaron para obtener de esta forma el correlograma de la serie (18, 19).

Los índices estacionales se calcularon igualmente mediante el paquete estadístico SPSS. Esta estimación permitió establecer las estaciones de alta y baja incidencia del virus; se consideró como estación de alta incidencia un período de tres meses o más en el cual la frecuencia de detección del virus estuvo por encima de la media anual, el comportamiento opuesto correspondió al período de baja incidencia (20).

Relación entre la estacionalidad de la infección por rotavirus y la precipitación

Para los 60 meses del estudio se tomaron igualmente los valores de precipitación acumulada mensual (mm) de la página del Servicio Meteorológico de la Fuerza Aérea de Venezuela (21). Para obtener los índices estacionales de precipitación durante el período 2001-2005, la serie de precipitación acumulada mensual fue tratada de igual forma que la serie de frecuencia mensual de RV, estos valores se graficaron junto a los índices estacionales para la infección por RV.

Estimación de la edad y el riesgo de padecer infección por rotavirus en relación al periodo de nacimiento.

Una vez establecidos las estaciones de alta y baja incidencia del virus y conociendo la fecha

de nacimiento de los niños RV positivos, se establecieron dos grupos: uno formado por 870 niños, RV positivos que nacieron en las estaciones de alta incidencia del virus (noviembre 2001-abril 2002, noviembre 2002-abril 2003, noviembre 2003-abril 2004) y un segundo grupo compuesto por 779 niños RV positivos, nacidos durante las estaciones de baja incidencia (mayo-octubre 2002, mayo-octubre 2003, mayo-octubre 2004). En los dos grupos se estimó el porcentaje de niños que sufrió la infección en la estación de nacimiento y en las dos estaciones subsiguientes. En cada caso se calculó la media de edad y el Riesgo Relativo (RR). Para este análisis se tomaron los niños con un solo episodio de RV registrado en el Hospital.

RESULTADOS

Características de la población.

Durante el período de estudio (2001 - 2005) se registraron en el Hospital de Niños "Jorge Lizarraga" 13.026 casos de diarrea aguda en niños menores de 5 años. Predominó significativamente ($p < 0,05$; OR = 1,31; 95% IC = 1,25-1,38) el género masculino (53,4%, 6.952/13.026) sobre el femenino (46,6%, 6.074/13.026)

Características de la población RV positivo

RV fue detectado en el 24,5% (3.193/13.026) de las muestras analizadas. La frecuencia de la infección varió en los años de estudio: 19,4% (423/2.179) año año 2001, 25,7% en 2002 (617/2.400), 26,3% (908/3.449) en el 2003, 22,7% (602/2.652) en el año 2004 y 27,4% (643/2.346) en el 2005. La infección por RV fue significativamente más frecuente ($p < 0,05$; OR = 2,06; 95% IC = 1,86-2,27) en el género masculino (58,9%; 1.881/3.193) que en el femenino (41,1%; 1.312/3.193). El mayor porcentaje de los casos se detectó en los menores de un año (55,7%; 1.777/3.193), bajando a 32,6% (1.041/3.193) en la población de 12 a 23 meses y a 11,7% (375/3.193) en los iguales o mayores de 24 meses. El 23,9%

(701/2.934) de la población presentó algún grado de desnutrición, 31,0% (990/3.193) de los casos fueron tratados en observación u hospitalización y 27,7% (861/3.111) presentó algún grado de deshidratación.

Análisis de las series frecuencia mensual de RV y precipitación máxima mensual.

La exploración gráfica de las secuencias de los 60 valores generados en el tiempo, muestra para la serie de RV, picos de alta frecuencia durante los meses de noviembre-abril y una baja frecuencia en los meses mayo-octubre. Lo opuesto ocurre para la serie de precipitación máxima, se observa como los valores más bajos se registran entre los meses de noviembre-abril que corresponden a los meses de alta incidencia del virus. Estos resultados muestran un comportamiento inverso entre las series frecuencia mensual de RV y la precipitación acumulada mensual en la ciudad de Valencia del estado Carabobo, Venezuela (Fig. 1).

El correlalograma obtenido para la serie frecuencia mensual de RV y en el cual se graficaron el conjunto de coeficientes de autocorrelación r_k desde el retardo 1 hasta el 16, muestra la existencia de estacionalidad para la serie frecuencia mensual de RV; ya que los valores separados entre sí por intervalos iguales al período estacional (12 meses, $r_k = 12$) están correlacionados. Es decir, el coeficiente de autocorrelación para un retardo igual al período estacional es significativamente distinto de cero (Fig. 2).

Se observan para la infección por RV, dos períodos estacionales claramente definidos, uno con índices ≥ 1 que comienza en el mes de noviembre, alcanza su valor máximo en febrero (índice estacional = 2,2) terminando en abril y otro período con índices estacionales < 1 que se inicia en mayo, alcanza sus valores más bajos en los meses de junio y julio (0,24) y termina en octubre. Un comportamiento opuesto se registra para los índices estacionales de la precipitación; el período de lluvia (mayo-octubre) coincide con los índices bajos para la infección por RV y el período de sequía (noviembre-abril) con los valores altos (Fig. 3).

Estimación de la edad y riesgo de padecer infección por RV en relación al período de nacimiento.

El menor porcentaje de infecciones ocurrió durante la estación de nacimiento, tanto para el grupo nacido durante el período de alta incidencia (14,1% 123/870, media de edad $2,4 \pm 1,5$ meses) como para los nacidos en la estación de baja incidencia (11,2% 87/779, media de edad $2,7 \pm 1,5$ meses). Por otro lado, la mayor frecuencia (73,8% 573/779) de eventos para los nacidos en la estación de baja incidencia del virus se registró a más temprana edad (media $6,5 \pm 2,0$ meses $RR=6,6$ 95% IC 5,4-8,1) que la observada para los nacidos en la estación de alta incidencia (63,5% 568/870, $11,7 \pm 2,2$ meses, $RR=4,6$ 95% IC 3,9-5,5), siendo la diferencia significativa al comparar las medias de las edades. ($p<0,05$) (Tabla I).

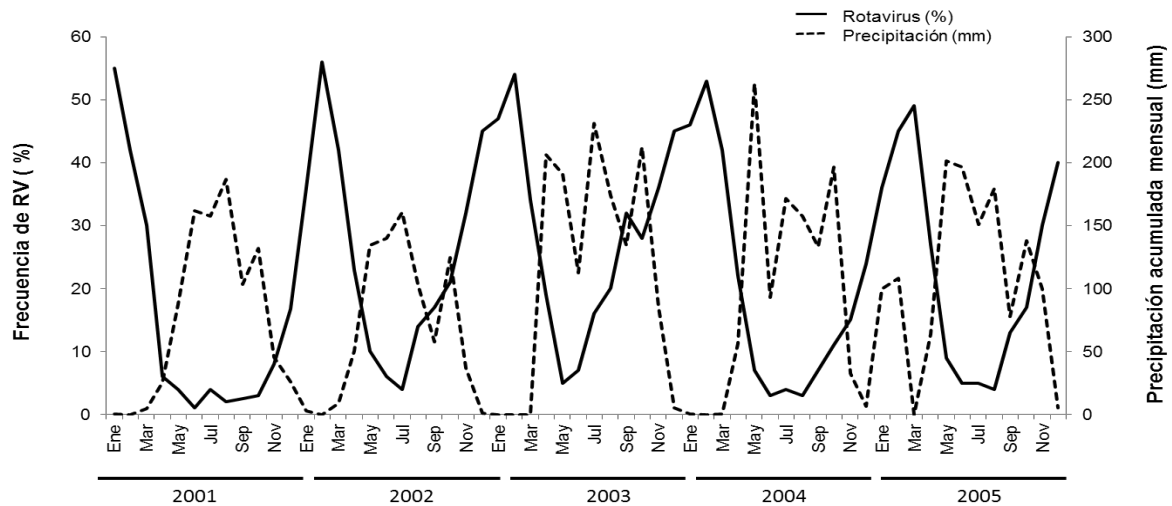


Fig. 1. Frecuencia mensual (%) de rotavirus grupo A (RV) en niños menores de 5 años, y precipitación acumulada mensual (mm). Carabobo-Venezuela, 2001-2005. La figura muestra un comportamiento inverso entre los valores mensuales de precipitación y la frecuencia de RV.

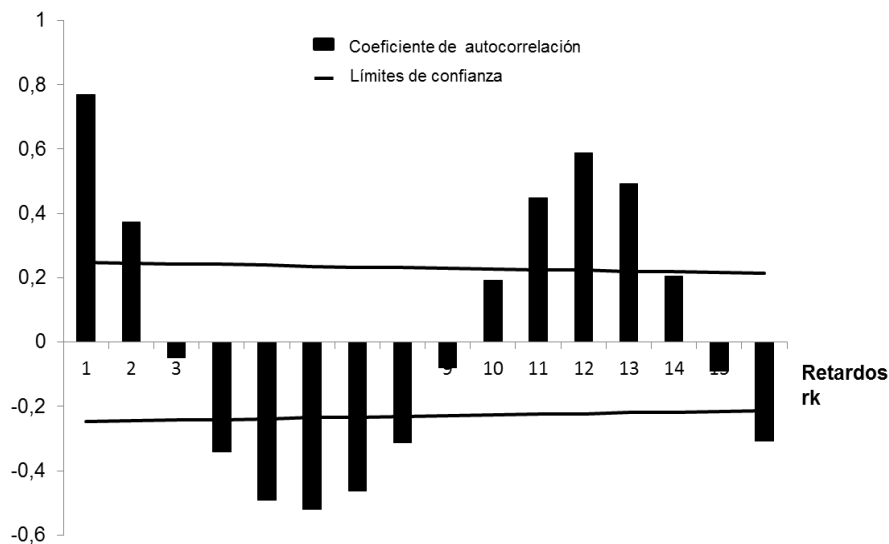


Fig. 2. Correlalograma de la serie frecuencia mensual de rotavirus grupo A (RV). Carabobo-Venezuela, 2001-2005. Se muestra el conjunto de coeficientes de autocorrelación desde el retardo $rk=1$ hasta el $rk=16$. Es importante y significativo ($\neq 0$) coeficiente para el rk igual a 12 (periodo estacional), demuestra la estacionalidad de la serie.

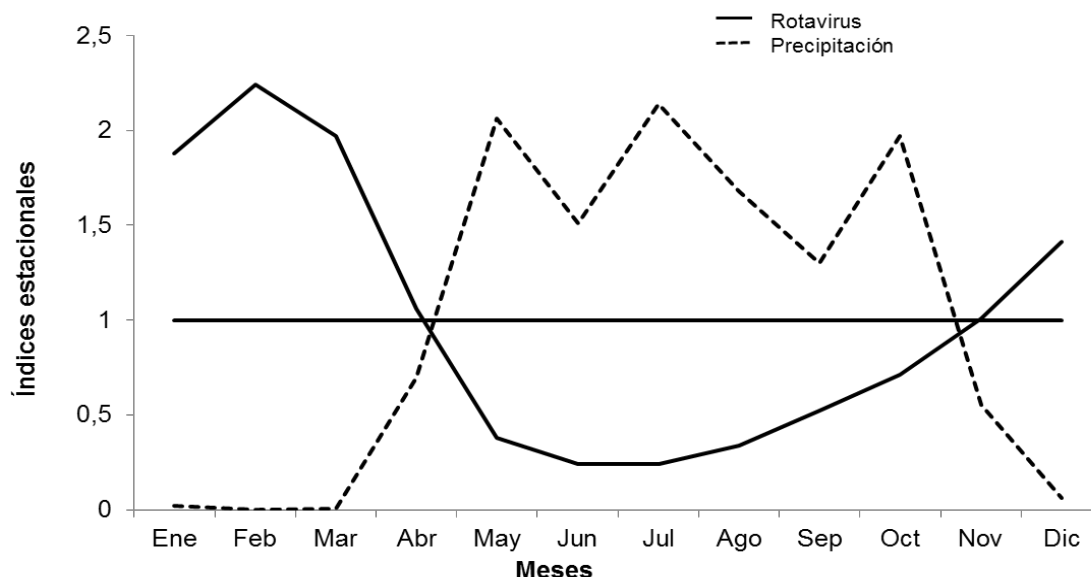


Fig. 3. Índice estacionales para las series rotavirus grupo A (AR) y precipitación acumulada mensual. Durante los meses enero, febrero, marzo, noviembre y diciembre se observa el incremento de la incidencia del virus (valores mayores a la media anual) debido a la estacionalidad.

TABLA I
RIESGO Y EDAD DE SUFRIR LA INFECCIÓN POR ROTAVIRUS EN RELACIÓN A LA ESTACION DE NACIMIENTO

Niños nacidos en las estaciones de alta incidencia = 870		
A) Niños que sufrieron la infección en la estación de nacimiento N = 123/870 (14,1%) Media edad = 2,4 ± 1,5	B) Niños que sufrieron la infección en la siguiente estación de baja incidencia N = 179/870 (20,6%) Media edad = 6,7 ± 2,2 RR= 1,5 (1,2-1,8)	C) Niños que sufrieron la infección en la siguiente estación de alta incidencia N = 568/870 (65,3%) Media edad = 11,7 ± 2,2 RR = 4,6 (3,9- 5,5)
Niños nacidos en las estaciones de baja incidencia = 779		
D) Niños que sufrieron la infección en la estación de nacimiento N = 83/779 (11,2%) Media edad = 2,7 ± 1,5	E) Niños que sufrieron la infección en la siguiente estación de alta incidencia N = 575/779 (73,8%) Media edad = 6,5 ± 2,0 * RR= 6,6 (5,4-8,1)	F) Niños que sufrieron la infección en la siguiente estación de baja incidencia N = 117/779 (15,0%) Media edad = 12,1 ± 2,2 RR = 1,3 (1,0- 1,7)

* $p < 0,05$ al comparar las medias de edad entre los grupos C y D (grupos con la mayor incidencia del virus)

DISCUSION

El conocimiento en cada región de las características clínicas y epidemiológicas de la infección por RV, es primordial para medir el impacto de las vacunas que se aplican actualmente. Específicamente, esta información generada durante la fase previa a la introducción de la vacuna constituye la base para la posterior evaluación del impacto de la inmunización.

El estudio fue realizado en el Hospital "Jorge Lizarraga" del estado Carabobo-Venezuela. Este centro hospitalario participa desde el año 2004 en la vigilancia centinela hospitalaria de RV en las Américas (22), y durante el periodo 1998-2005 fue el hospital sede de los estudios de campo de una de las vacunas antirotavirus (3, 13). Es el único centro del país con información clínica y epidemiológica de la infección por RV durante los periodos pre y postvacuna, de donde se desprende la importancia de los datos e información generada en el presente trabajo.

La incidencia de RV en el periodo de estudio fue similar a la reportada por diferentes trabajos realizados en Venezuela (13, 14, 23-25). Igualmente, la disminución de la frecuencia de diarreas asociadas a RV con la edad es una característica de la infección y refleja, cómo se ha reportado, un incremento de la inmunidad natural con el tiempo (26 - 28).

En este trabajo, con datos generados durante un periodo de 5 años, se determinó por primera vez, de forma estadística, la estacionalidad de la infección por RV en el estado Carabobo. Es decir, la infección presentó durante los cinco años del estudio un comportamiento que se repitió anualmente de forma similar. Además, los índices estacionales permitieron fijar dos estaciones para la infección, una de alta frecuencia que se inicia en noviembre y termina en abril, en la cual los valores mensuales para la incidencia de la enfermedad superan la media anual y otra de baja frecuencia desde mayo a octubre con valores de incidencia mensuales por debajo de la media anual. Este hallazgo prueba definitivamente la

estacionalidad de la infección por RV en un país tropical.

Venezuela presenta un periodo de lluvia que se extiende de mayo hasta octubre y otro de sequía que inicia en noviembre y termina en abril. El presente trabajo describe, durante los cinco años del estudio, un comportamiento inverso, entre la lluvia y la incidencia de RV. La posible relación entre variables climáticas y las variaciones en la incidencia del virus ha sido reportada por otros autores (12, 29). Un estudio realizado en Australia que comparó la admisión hospitalaria por RV y factores climáticos, reportó que altas temperaturas y humedad están asociadas con una disminución en las hospitalizaciones por el virus (16). Algunos autores indican que esta posible asociación refleja una vía de transmisión respiratoria además de la fecal oral (12, 16) y se apoyan en la existencia de pacientes que desarrollan síntomas de infección respiratoria superior antes del inicio del episodio diarreico, sin embargo el virus en ningún caso se ha aislado del tracto respiratorio (12). Bishop por su parte, propone que el fenómeno se debe más bien a la ingesta de partículas virales en aerosol (30). Los resultados aun no son concluyentes y son necesarias investigaciones en las distintas regiones sobre la relación entre las variables climáticas y la incidencia del virus.

Los resultados del presente trabajo muestran evidencias sobre como la estación de nacimiento del niño determina la edad de mayor riesgo de sufrir la infección por RV. La probabilidad de sufrir la infección en la estación de nacimiento resulto baja debido a que durante este periodo, entre 0 a 3 meses de edad, los niños están protegidos por los anticuerpos maternos, la lactancia materna y el limitado contacto con los individuos infectados (29, 31). Luego, los nacidos en la estación de baja incidencia se enfrentan a la estación de alta frecuencia viral a la edad de 4 a 9 meses, a esta edad la mayoría ha dejado de lactar leche materna y los niveles de los anticuerpos maternos disminuyen, por esta razón la frecuencia de niños infectados y el RR resultaron altos a esta edad para este grupo. Por otro lado, los nacidos en la estación de alta

incidencia, se enfrentan a la próxima estación de alta frecuencia viral a mayor edad (10-14 meses). De esta forma, si un niño nace en la estación de alta incidencia (noviembre-abril), probablemente sufrirá la infección a mayor edad que si naciera en el período de baja incidencia viral (mayo-octubre).

Una comprensión profunda de los patrones temporales en la ocurrencia de la enfermedad, sus principios rectores y efectos, es valioso para el diseño de programas de prevención, y la asignación de recursos. Nuestro estudio, realizado durante el período prevacuna, y en un hospital que forma parte de la vigilancia hospitalaria de RV en las Américas, suministra datos valiosos que servirán como punto de referencia para medir el impacto de la vacuna antirotavirus.

REFERENCIAS

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 136-141.
2. World Health Organization. Estimated rotavirus deaths for children under 5 year of age: 2008, 453.000. Immunization surveillance, assessment and monitoring. En: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html; 2008 (acceso agosto 2013).
3. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, Lopez P, Macias-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavia-Ruz N, Salmeron J, Ruttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nunez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Saez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M, Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
4. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gotheffors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
5. De Oliveira LH, Giglio N, Ciapponi A, Martí García S, Kuperman M, Sanwogou NJ, Ruiz-Matus C, Marinho de Sousa MF. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine* 2013; 31: C99- C108.
6. Do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, Lopman B, Flannery B, de Oliveira LH, Carmo EH, Patel. Decline in diarrhea mortality y and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PlosMedicine* 2011; 8(4): e1001024.
7. Bayard V, De Antonio R, Contreras R, Tinajero O, Castrejon MM, Ortega-Barría E, Colindres RE. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis* 2012; 16: 94-98.
8. Safadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, Racz ML. Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1019-1022.
9. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, Nolasco JB, De Oliveira LH, Pastor D, Tate JE, Parashar UD, Patel MM. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S6-S10.
10. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, Parashar UD. Decline and Change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009; 124: 465-471.

11. **Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS.** Global seasonality of rotavirus infections. *Health Organ Bull* 1990; 68: 171-177.
12. **Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JN.** Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Inter J Epidemiol* 2009; 38: 1487-1496.
13. **Salinas B, González G, González R, Escalona M, Materán M, Pérez Schael I.** Epidemiologic and clinical characteristics of RV disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004; S161-167.
14. **Pérez-Schael I, González R, Fernández R, Alfonso E, Inaty D, Boher Y, Sarmiento L.** Epidemiological features of RV infection in Caracas, Venezuela: Implications for RV immunization programs. *J Med Virol* 1999; 59:520-526.
15. **Monteiro JA, da Costa L, dos Santos M, Nascimento T, Aguiar MC, D'Arc J, Benchimol Y.** Group A rotavirus and norovirus display sharply distinct seasonal profiles in Belém, northern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108: 661-664.
16. **D'Souza RM, Hall G, Becker NG.** Climatic factor associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age. *Epidemiol Infect* 2008; 136:56-64.
17. **Instituto Nacional de Estadísticas (INE).** República Bolivariana de Venezuela, Censo de población y vivienda 2001. En: www.redatam.ine.gov.ve/censo2001/index.html. (acceso julio 2013).
18. **Hanke JE, Wichern DW.** Pronóstico en los negocios. 8ª ed. México DC. Pearson Educación México. 2006.
19. **Swinscow TD, Campbell MJ.** Statistics at square one. 10ª ed. London. BMJ Books, BMA House, Tavistock Square London. 2007.
20. **Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresse JS, Glass RI.** The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 371-377.
21. **Servicio Meteorológico de la Fuerza Aérea de Venezuela.** www.meteorología.mil.ve. (acceso agosto 2013).
22. **Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).** Guía para la vigilancia epidemiológica, investigación y control de brotes de diarrea por rotavirus. Caracas-Venezuela. MPPS. 2010.
23. **Maldonado AJ, Bastardo JW.** Epidemiología molecular de rotavirus humanos en Cumaná, Venezuela. *Act Cient Venez.* 1992; 43:368-372.
24. **Urrestarazu M, Liprandi F, Pérez de Suarez E, González R, Pérez-Schael I.** Características etiológicas, clínicas y sociodemográficas de la diarrea aguda en Venezuela. *Pan Am J Public Health* 1999; 6: 149-156.
25. **González R, Salas-Maronsky H, Balebona E, Martínez JR, Serrano N, Pérez-Schael I.** Estudio epidemiológico de las diarreas por rotavirus en niños menores de 5 años atendidos en centros asistenciales del estado Miranda-Venezuela. *Invest Clin* 2008; 49: 499-510.
26. **Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios M.** Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335:1022-1028.
27. **Franco M, Angel J, Greenberg HB.** Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006; 24: 2718-2731.
28. **Velázquez FR.** Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 554-556.
29. **Atchison CJ, Tam CC, Lopman BA.** Season of birth and risk of rotavirus diarrhea in children aged < 5 years. *Epidemiol Infect* 2009; 137: 957-960.
30. **Bishop RF.** Natural history of human rotavirus infection. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 119-128.
31. **Haffee IE.** The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 275-286