

Título: Gastroenteritis Aguda en niños menores de 5 años: Impacto de los agentes virales en su etiología

Autores Principales: Dra. María de los Angeles Ribas Antúnez¹

Otros Autores: Lic. Yahise Tejero Suárez¹, Lic. Yanislet Cordero Aguilar¹, Lic. Yuliet Ramírez Cintra¹, Tec. Daileny Pérez Martínez¹, Tec. Rosmery Roque Arrieta¹, Dra. Grehete González¹, Dra. María de los A. León², Dra. Misladys Rodríguez¹, Dr. Jorge Pérez –Lastre¹, Dra. Thelma Triana¹, Lic. Mabel Guerra³, Dra. Lucía Ayllon⁴, Dra. Gladys Escalante⁵.

Colaboradores: Thais Almaral, Yuselis Castaño, Marlon Daniel, Daynelid Piedra, Gretel Acosta, Shigeo Nagashima, Nobumishi Kobayashi, Jorge Hada,

Filiaciones:

¹ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

² Viceministerio de Higiene y Epidemiología. Resp. Programa ETD. Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

³ Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

⁴ Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

⁵ Hospital Pediátrico de Centro Habana. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia:

María de los Angeles Ribas Antúnez.

Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” Autopista Novia del Mediodía Km. 6 entre Carretera Central y Autopista Nacional Apdo. postal 601 Marianao 13. Teléfono: 7-255-3547 Email: maribas@ipk.sld.cu

1. Resumen

Problema a resolver: En Cuba, la gastroenteritis representa entre un 5 - 6.5 % de todas las consultas médicas que se realizan cada año siendo los más afectados los niños menores de 5 años, requiriendo ingreso hospitalario entre el 15 y el 30 % de los casos, produciéndose un número considerable de hospitalizaciones sin llegar a identificarse el agente etiológico. El número mayor de estos niños presentan una gastroenteritis viral aguda (GVA) producida por rotavirus del grupo A (RoV) y el resto, por otros agentes de igual importancia como son los noro y astrovirus. Frente a la posibilidad de introducción de la vacuna contra el RoV en el programa nacional de inmunizaciones, se hace necesario conocer la frecuencia de GVA producida por el mismo, los genotipos que circulan en Cuba, la periodicidad con que estos cambian y la presencia de cepas nuevas o inusuales no cubiertas por las vacunas existentes.

Objetivos: Se plantean como objetivos de esta investigación, conocer la frecuencia de infección por RoV en niños menores de 5 años desde los años 2006 a 2014, los genotipos que circularon en Cuba en este período, identificar otros virus productores de GVA en niños menores de 5 años y demostrar la asociación de la infección por RoV con otros enteropatógenos.

Resultados: Entre Enero de 2006- Diciembre de 2014 se estudiaron un total 3 948 muestras de heces y se encontró una positividad a RoV de 38.5 %, se observó la circulación de una gran diversidad de genotipos, siendo los más frecuentes el G1/P[8] (22 %) y el G9/ P[8] (19 %), aunque se identificaron otros genotipos no comunes como G1/ P[4], G3/ P[4], G2/ P[4], G8/P[8] y G9/P[4]. El G1/P[8] está presente en las vacunas actuales. Se realizó el estudio filogenético de 10 cepas seleccionadas de RoV, correspondientes a los genotipos G9/P[8] y G1/P[8], agrupándose el G9 en el linaje de cepas emergentes en el mundo y el G1, en las que circularon en América. Se realizó además el estudio de 88 muestras de heces de niños hospitalizados con GVA identificándose por primera vez en el país al norovirus (31.8 %) como agente causal de casos esporádicos de gastroenteritis, fundamentalmente en niños entre 7 -24 meses de edad, siendo el genotipo GII el mas frecuente. Se observó también coinfección RoV – norovirus en 20.5 % de los casos. Se realizó una encuesta epidemiológica a 110 niños menores de 5 años hospitalizados en tres hospitales pediátricos de La Habana que cumplieran con la definición de caso de GVA y a todos se les realizó el estudio de RoV y otros enteropatógenos. El RoV se encontró en 54.5 % de los casos, bacterias en 26.6 % y

parásitos en 5%. Se identificaron 5 (4.5%) muestras positivas a adenovirus productores de GVA, los cuales pertenecían al subgrupo B y 2 (1.8%) al F (adeno 40 y 41). Se diagnosticaron por vez primera en el país 4 (3.6%) casos de diarreas por astrovirus. La deshidratación se observó en el 50% de los pacientes, transferidos 7 (11.6%) de ellos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por presentar acidosis metabólica. El mayor porcentaje de niños positivos a RoV se encontró en los menores de 12 meses (65%) y se mostró coinfección de RoV con otros enteropatógenos bacterianos (*E. Coli*, *Shigella* sp, *Salmonella* sp) y parasitarios (*Cryptosporidium*, *B. Hominis*, *E. histolítica*). La frecuencia mayor de GVA se encontró en niños que no recibieron leche materna (65%), los que la recibieron por menos de seis meses (28%) y en niños a cargo de un cuidador fuera de su hogar (78.3%).

Conclusiones: La infección por RoV continúa siendo la principal causa de GVA en niños menores de 5 años, observándose la circulación de múltiples genotipos de este virus algunos no presentes en las vacunas actuales, lo cual es de gran importancia para la selección de la vacuna que se incluya en el programa de inmunizaciones. Se realizó el diagnóstico por primera vez en el país de los noro y astrovirus como causa de diarreas en niños menores de 5 años hospitalizados por GVA. Se observó coinfección de RoV con otros enteropatógenos virales, bacterianos y parasitarios.

2. Comunicación Corta

La gastroenteritis aguda es causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años a nivel mundial. Se estima que se producen más de 700 millones de casos de diarrea aguda anualmente, encontrándose una mortalidad muy alta con cifras entre 3.5 y 5 millones de fallecidos cada año, la mayor parte en países en vías de desarrollo.

A pesar de que la gastroenteritis asociada a bacterias y parásitos ha decrecido en frecuencia como resultado de los avances alcanzados en la salud pública, en los casos cuya etiología es desconocida se han asociado a un origen viral. Con los avances de la tecnología en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, aumentó el número de virus asociados con los cuadros de gastroenteritis aguda, sin embargo, en muchos de ellos no se ha podido establecer su papel etiológico sobre la base de criterios previamente establecidos como son, la identificación del virus, la presencia de la respuesta inmune frente al agente etiológico y la demostración de que el comienzo y final coincide con la

eliminación fecal del virus.

Diferentes estudios muestran al RoV del grupo A (RoV) como el principal agente productor de gastroenteritis viral aguda (GVA), pero se conoce que otros virus como los RoV del grupo C, adenovirus 40 y 41, norovirus (NoV), astrovirus y sapovirus, también pueden causar la misma. La infección por RoV se observa con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, ocasionando a nivel mundial, 111 millones de casos de diarrea, 25 millones de consultas médicas y 2 millones de hospitalizaciones, anualmente. Se considera que todo niño ha tenido por lo menos una infección por RoV cuando llega a la edad de 3 años, pero son necesarias varias infecciones antes de que esté protegido plenamente debido a que se han encontrado más de 40 cepas de este virus según la combinación de las proteínas de su superficie, trayendo un cambio en la prevalencia en el tiempo y entre las diferentes regiones.

Este agente afecta a todos los niveles socio-económicos y la incidencia y morbilidad es similar en países desarrollados o en vías de desarrollo. Debido a la magnitud de este problema y a las acciones de salud pública para proveer agua potable y mejorar las condiciones sanitarias, las que no parecen influir en la incidencia de la enfermedad, se han diseñado vacunas contra este virus. Actualmente existen dos tipos de vacunas la RotaTeq elaborada por Merck y la Rotarix por Glaxo Smith Kline, las cuales han sido introducidas en los programas de inmunizaciones en diversos países, donde hasta el momento se ha mostrado que producen protección frente a genotipos homólogos y un pequeño grado de protección ante aquellos que no están presentes en las vacunas. En Cuba, la incidencia aproximada de la Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) se estima a partir de las atenciones médicas que se brindan a la población por esta causa, ubicándose como segunda después de las infecciones respiratorias agudas. La EDA representa entre un 5 – 6.5 % de todas las consultas médicas que se realizan cada año, siendo los grupos más afectados los niños menores de 1 año y los de 1 a 4 años, que muestran tasas de atenciones médicas por 100 000 habitantes muy superiores al resto de los grupos de edades. También representan del 15 – 30 % de los ingresos hospitalarios.

En el país, si bien la vigilancia de RoV no ha sido una actividad sistemática, en el Laboratorio Nacional de Referencia RoV del IPK (LNR-RoV-IPK) se realizan estudios en los últimos años sobre este agente, se introducen nuevas técnicas que permiten realizar un diagnóstico certero de RoV y otros virus productores de diarreas como son los norovirus y astrovirus, se conocen las características clínico epidemiológicas presentes en los pacientes infectados por ellos, su asociación a cuadros severos y se diseñan estrategias para su

control.

El estudio molecular de RoV y NoV permite conocer los genotipos circulantes en la comunidad, la periodicidad con que estos cambian y la presencia de cepas no cubiertas por las vacunas existentes. Además, se sientan las pautas para futuros estudios que ayudarán a decidir la introducción o no de la vacuna contra el RoV en nuestra población infantil.

El propósito de esta investigación fue conocer la frecuencia de la infección por RoV, en niños menores de 5 años a través del estudio de las muestras de heces que llegaron al LNR-RoV-IPK desde enero de 2006 a diciembre de 2014 y al mismo tiempo conocer los diferentes genotipos de este virus que circularon en Cuba en este periodo. Se realizaron además estudios para identificar por primera vez en el país, otros virus productores de diarreas como los NoV y astrovirus en niños menores de 5 años y demostrar la asociación de la infección de RoV con enteropatógenos virales, bacterianos y parasitarios.

2.1. Impacto del Resultado Científico

- 1.- Se confirmó que los RoV continúan siendo la causa mas frecuente de GVA en niños menores de 5 años en términos de incidencia y gravedad.
- 2.- Se detectó una gran variabilidad de genotipos de RoV algunos no presentes en las vacunas actuales.
- 3.- Representa el primer reporte científico del estudio filogenético de cepas de RoV que circulan en Cuba.
- 4.- Se detecta por primera vez en Cuba a los norovirus y astrovirus como causa frecuente de GVA en niños menores de 5 años en nuestro medio.
- 5.- Quedó demostrada la asociación de la infección con RoV y otros agentes virales, bacterianos y parasitarios.

2.2. Social y práctico

- 1.- Se alerta de la necesidad de incluir a norovirus y astrovirus en el diagnóstico de la GVA en niños menores de 5 años debido a su importancia clínica y epidemiológica.

2.- El sistema de salud dispone de herramientas diagnósticas para la identificación de los diferentes genotipos de RoV circulando en el país, lo que fortalece la vigilancia clínica - epidemiológica de la población de riesgo.

3.- El estudio de diferentes agentes virales en niños con gastroenteritis representa un aporte al programa nacional de control de las Enfermedades de Transmisión Digestiva.

4.- Se alerta al Sistema Nacional de Salud sobre la necesidad de implementar la vigilancia sistemática de RoV para un mejor conocimiento de los genotipos circulantes, lo que es crucial para definir la estrategia de vacunación contra RoV en el país.

Los resultados obtenidos en esta investigación, están en correspondencia con el Lineamiento 159 para el desarrollo económico y social del país en el que se plantea y cito: **"Fortalecer las acciones en la promoción y prevención para el mejoramiento del estilo de vida, que contribuyan a incrementar los niveles de salud de la población con la participación intersectorial y comunitaria"**. Lineamiento 143. Con este resultado se potencia la calidad en el diagnóstico de laboratorio de RoV y otros virus productores de GVA en la población cubana menor de 5 años.

3. Referencias Consultadas

1.- Fau, C., G. Billaud, S. Pinchinat, B. Lina, J. Kaplon y P. Pothier. (2008): Epidemiology and burden of RoV diarrhea in day care centers in Lyon, France. Arch. Pediatr. 15(7): 1183-92.

2.- Aguiar, P., O. Rojas, M. Ribas, G. Hernández y E. del Corral. (2006): Proporción de casos esporádicos de diarreas agudas causadas por RoV del grupo A en Cuba de julio a noviembre de. Disponible en: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEZVFVEpVkJJKSwltv.php>

3.- Cáceres, D., D. Peláez, N. Sierra, E. Estrada y L. Sánchez. (2005): La carga de la enfermedad por RoV en niños menores de cinco años, Colombia, 2004. Rev. Panam. Sal. Pub. 20(1): 6-14.

- 4.-** Romero, C., N. Mamani, K. Halvorsen y V. Iñiguez. (2007): Enfermedades Diarreicas Agudas asociadas a RoV. Rev .Chil. Pediatr. 78 (5): 549-558.
- 5.-** MMWR(Morbidity and Mortality Weekly Report): RoV surveillance worldwide, 2001-2008.
- 6.-** Parashar, U.D., C.J. Gibson, J.S. Bresse y R.I. Glass. (2006): RoV and severe childhood diarrhea. Emerg. Infect. Dis. 12(1): 304-6.
- 7.-** Matson, O., Monograph (2006): The management and Prrevention of RoV. Disponible en :<http://www.indinchildren.com/monograph/0603/CMEframe-set.asp/2006> (fecha de acceso: 7 de enero de 2007).
- 8.-** Cook, N., J. Bridger, K. Kendall, M. L. Gomara, L. El- Attar y J. Gray. (2004): The zoonotic potencial of RoV. J. Infect. 48(4): 289-302.
- 9.-** Dimitriadis, A. y I.A. Marshall. (2005): Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of RoV in specimens. Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis. 24(14): 615-8.
- 10.-** Santos, N. y Y. Hoshino. (2005): Global distribution of RoV serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective RoV vaccine. Rev. Med. Virol. 15 (1): 29-56.
- 11.-** Gurgel, R., N.A. Cunliffe, O. Kakagomi y L.E. Cuevas. (2008): RoV genotypes circulating in Brazil before national RoV vaccination: A review. J. Clin. Virol. 43(3):1-8.
- 12.-** Fabre, A., A. Scarafia, S. Balbachan, G. Goya y J. Alonso. (2004): Importancia de los RoV como agentes causantes de gastroenteritis infantil agudas en el área de Resistencia y Corrientes. Bol. Inst. Med. Reg. 9(5): 124-131.
- 13.-** Stadinicki, J., A. Fernández, J.P. Gagliardi, I. Skraba y A. Alcindo (2008): Molecular Epidemiology of the Human Group A RoV in the Paraná State, Brazil. International J. 51(2): 287-294.
- 14.-** Cunliffe, N.A., J.S. Gondwe, R.L. Broadhead, M.E. Molyneux, P.A. Woods

y J.S. Bresee. (1999): RoV G and P types in children with acute diarrhea in Blantyre, Malawi, from 1997 to 1998: predominance of novel P6-G8 strains. *J. Med. Virol.* 57(4):308-312.

15.- Marugán, J.M., M.I. Fernández, C. Iglesias, H. Rodríguez, L. Carbayo y M. Rosón. (2006): RoV G9 es la principal causa de diarrea aguda en niños ingresados menores de 5 años. *Bol. Pediatr.* 46: 204-209.

16.- Steele, A.D. y B. Ivanoff. (2003): RoV strains and P [6] strains. *Rev. Med. Virol.* 21(5/6): 361-7.

17.- Parashar, U., E. Hummelman, J. Bresee, M. Miller y R. Glass (2005): Global illness and deaths caused by rotavirus Disease in Children. *Emerg. Infect. Dis.* 9(5): 565-571.

18.- Castello, A., M. Arguelles, R. Rota, A. Olthoff, B. Jiang, y R. I. Glass. (2006): Molecular epidemiology of group A RoV diarrhea among children in Buenos Aires, Argentina, from 1999 to 2003 and emergence of the infrequent genotype G12. *J. Clin. Microbiol.* 44(6): 2046-50.

19.- Couikha, A., I. Fodha, S. Noomen, L. Bouzid, M. Mastouri y I. Peenze. (2007): Group A RoV Strains Circulating In the Eastern Center Of Tunisia during a ten year Period (1995-2004). *J. Clin. Microbiol.* 51(2): 1002-1008.

20.- Serravalle, K., N. Santos, S. Sardi, S. Silva, J. Ribeiro y A. Mattos. (2007): Molecular characterization of group A RoV isolates obtained from hospitalized children in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 11(1): 35-9.

21.- Téllez, C.I., R. Montana, J.M. Ribes, M.D. Tirado y I. Buesa. (2008): Evaluación de dos equipos inmunocromatográficos comerciales para el diagnóstico rápido de la infección por RoV. *Rev. Arg. Microbiol.* 40(15): 167-170.

22.- Kirkwood, C., N. Bogdanovic-Sakran, G. Barnes y R. Bishop. (2006): RoV serotype G9P[8] and acute gastroenteritis outbreak in children, Northern Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 10(9): 1593-600.

23.- Iturriza-Gomara, M., G. Kang y J. Gray. (2004): RoV genotyping: keeping up with an evolving population of human RoV. *J. Clin. Virol.* 31: 259-265.

- 24.-** Montenegro, F., J. Correia, F. Rodrigues, A. Dove, W. T. Nakagomi. (2007): Anticipating RoV vaccines in Brazil: detection and molecular characterization of emerging RoV serotypes G8 and G9 among children with diarrhoea in Recife, Brazil. *J. Med. Virol.* 79(3): 335-40.
- 25.-** De la Cruz F, Guzman M, Esquivel M, Grandio O, Vazquez S, Bravo J. 1990. Clinical and epidemiologic aspects of acute diarrhea caused by RoV in children. Cuba, 1982-1984. *Rev Cubana Med Trop* 42, 178-87.
- 26.-** Aguiar P, Rojas O, Ribas M, Del Corral E. 2006. Proporción de casos esporádicos de diarreas agudas causadas por RoV del grupo A en Cuba de julio a noviembre de 2006. In: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEZVFVEpVkJJKSwltv.php>.
- 27.-** Bourdett-Stanziola L, Jimenez C, Ortega E. 2008. Diversity of human RoV G and P genotypes in Panama, Costa Rica and the Dominican Republic. *Am J Trp Med Hyg* 79, 921-24.
- 28.-** Iturriza-Gomara M, Green J, Brown D, Ramsay M, Esselberger U, Gray J. 2000. Molecular epidemiology of human group A RoV infections in the United Kingdom between 1995 and 1998. *J Clin Microbiol* 38, 4394–4401.
- 29.-** Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U, Gray J. 2001. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human RoV strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol* 75, 3696-705.
- 30.-** Gentsch J, Laird A, Bielfelt B, Griffin D, Banyai K, Ramachandra M, Jain V, Cunliffe N, Nakagomi O, Kirkwood C, Fischer T, Parashar U, Bresee J, Jiang B, Glass R. 2005. Serotype diversity and reassortment between human and animal RoV strains. Implication for RoV vaccine program. *J Infect Dis* 192 (Suppl1), 146 -59.
- 31.-** Gurgel R, Culiffe N, Nakagoni O, Cuevas L. 2008. RoV genotypes circulating in Brazil, before national RoV vaccination. A review. *J Clin Virol* 43, 1-8.
- 32.-** Santos N, Hoshino Y. 2005. Global distribution of RoV serotypes/genoty-

pes and its implication for the development and implementation of an effective RoV vaccine. *Rev Med Virol* 15, 29- 56. Serravalle K, Santos N, Sardi S, Silva S, Ribeiro C, Mattos A, Campos G. 2007. Molecular characterization of group A RoV isolates obtained from hospitalized children in Salvador Bahia, Brazil. *Braz. J Infect Dis*, 11, 35-9.

33.- Castello A, Arguelles M, Rota R, Olthoff A, Jiang G, Glass R, Gentsch J, Glikmann G. 2006. Molecular epidemiology of group A RoV diarrhea among children in Buenos Aires, Argentina, from 1999 to 2003 and emergence of infrequent genotype G12. *J Clin Microbiol* 44, 2046 - 50.

34.- Hasing M, Trueba G, Baquero M, Ponce K, Cevallos W, Solberg O, Eisenberg J. 2009. Rapid changes in rotaviral genotypes in Ecuador. *J Med Virol* 81, 2109-13. Herring A, Inglis N, Ojeh C, Snodgrass D, Menzies J. 1982. Rapid diagnosis of RoV infection by direct detection of viral nucleic acid in silver stained polyacrylamide gels. *J Clin Microbiol* 16, 473-77.

35.- Chouikha A, Fodha I, Noomen S, Bouzid L, Mastouri M, Peenze I, De Beer M, Dewar J, Geyer A, Sfar T, Gueddiche N, Messaadi F, Trabelsi A, Boujaafar N, Steele A. 2007. Group A RoV strains circulating in the eastern center of Tunisia during a ten-year period (1995-2004). *J Med Virol* 79, 1002-8.

37.- Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, Bostanci I, Sari S, Battloglu N, Rota S, Dallar Y, Nishizono A, Nakagomi O, Ahmed K. 2008. Diversity of human RoV G9 among children in Turkey. *J Med Virol* 80, 733 – 40.

38.- Kirkwood C, Bogdanovic-Sakran N, Barnes G, Bishop R. 2004. RoV serotype G9P[8] and acute gastroenteritis outbreak in children, Northern Australia. *Emerg Infect Dis* 10, 1593-1600.

39.- Hoshino Y, Kapikian A. 2000. RoV serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr* 18, 5-14.

40.- Glass R, Bresee J, Parashar U, Jiang B, Gentsch J. 2004. The future of RoV vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet*, 363, 1547-50.

- 41.-** Kang G. 2006. RoV vaccines. *Indian J Med Microbiol* 24, 252-7. Soares, C. C., N. Santos, R. S. Beard, M. C. Albuquerque, A. G. Maranhao, L. N. Rocha, M. L. Ramirez, S. S. Monroe, R. I. Glass y J. Gentsch (2007): Norovirus detection and genotyping for children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 13(8): 1244-1246.
- 42.-** Glass, R. I., U. D. Parashar y M. K. Estes (2009): Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 361(18): 1776-1785.
- 43.-** Patel, M. M., A. J. Hall, J. Vinje y U. D. Parashar (2009): Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol.* 44(1): 1-8.
- 44.-** Ribes, J. M. y J. B. Buesa (2010): Norovirus infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 28 Suppl 1, 51-55.
- 45.-** Nicolay, N., R. McDermott, M. Kelly, M. Gorby, T. Prendergast, G. Tuite, S. Coughlan, P. McKeown y G. Sayers (2011) (Article published on 28 July 2011): : Potential role of asymptomatic kitchen food handlers during a food-borne outbreak of norovirus infection, Dublin, Ireland, March 2009. *Euro Surveill.* 16(30):pii=19931. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19931en.pdf>.
- 46.-** Moreno-Espinosa, S., T. Farkas y X. Jiang (2004): Human caliciviruses and pediatric gastroenteritis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 15(4): 237-245.
- 47.-** Nishimura, N., H. Nakayama, S. Yoshizumi, M. Miyoshi, H. Tonoike, Y. Shirasaki, K. Kojima y S. Ishida (2010): Detection of noroviruses in fecal specimens by direct RT-PCR without RNA purification. *J Virol Methods.* 163(2): 282-286.
- 48.-** Rahman, M., Z. Hassan, Z. Nahar, A. S. Faruque, M. Van Ranst, S. R. Rahman y T. Azim (2010): Molecular detection of noroviruses in hospitalized patients in Bangladesh. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 29(8): 937-945.
- 49.-** Hardy, M. E. (2005): Norovirus protein structure and function. *FEMS Microbiol Lett.* 253(1): 1-8.
- 50.-** Jalilian, S., A. R. Samarbaf-Zadeh, S. H. R. Mozhgani, M. Makvandi, M.

Parsa-nahad, R. Pirmoradi y A. Shamsi-Zadeh (2012): Relative Frequency of Norovirus Infection in Children Suffering From Gastroenteritis and Referred to Aboozar Hospital, Ahvaz, Iran. *J Microbiol.* 5(1): 355-358.

51.- Chan, M. C., J. J. Sung, R. K. Lam, P. K. Chan, N. L. Lee, R. W. Lai y W. K. Leung (2006): Fecal viral load and norovirus-associated gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 12(8): 1278-1280.

52.- Kele, B., G. Lengyel y J. Deak (2011): Comparison of an ELISA and two reverse transcription polymerase chain reaction methods for norovirus detection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 70(4): 475-478.

53.- Matthews, J. E., B. W. Dickey, R. D. Miller, J. R. Felzer, B. P. Dawson, A. S. Lee, J. J. Rocks, J. Kiel, J. S. Montes, C. L. Moe, J. N. Eisenberg y J. S. Leon (2012): The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol Infect.* 140(7): 1161-1172.

54.- Zeng, M., X. Xu, C. Zhu, J. Chen, Q. Zhu, S. Lin, Y. Jie y X. Shu (2010): Clinical and molecular epidemiology of norovirus infection in childhood diarrhea in China. *J Med Virol.* 84(1): 145-51.

55.- Ouyang, Y., H. Ma, M. Jin, X. Wang, J. Wang, L. Xu, S. Lin, Z. Shen, Z. Chen, Z. Qiu, Z. Gao, L. Peng y J. Li, (2011): Etiology and epidemiology of viral diarrhea in children under the age of five hospitalized in Tianjin, China. *Arch Virol* 157(5): 881-887.

56.- Iritani, N., A. Kaida, H. Kubo, N. Abe, K. Goto, H. Ogura y Y. Seto (2010): Molecular epidemiology of noroviruses detected in seasonal outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis in Osaka City, Japan, from 1996-1997 to 2008-2009. *J Med Virol.* 82(12): 2097-105.

57.- Chen, S. Y., Y. C. Chang, Y. S. Lee, H. C. Chao, K. C. Tsao, T. Y. Lin, T. Y. Ko, C. N. Tsai y C. H. Chiu (2007): Molecular epidemiology and clinical manifestations of viral gastroenteritis in hospitalized pediatric patients in Northern Taiwan. *J Clin Microbiol.* 45(6): 2054-2057.

58.- Ferreira, M. S., M. Victoria, F. A. Carvalho-Costa, C. B. Vieira, M. P. Xa-

vier, J. M. Fioretti, J. Andrade, E. M. Volotao, M. Rocha, J. P. Leite y M. P. Miagostovich (2010): Surveillance of norovirus infections in the state of Rio De Janeiro, Brazil 2005-2008. *J Med Virol.* 82(8): 1442-1448.

59.- Tran, A., D. Talmud, B. Lejeune, N. Jovenin, F. Renois, C. Payan, N. Leveque y L. Andreoletti (2010): Prevalence of RoV, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol.* 48(5): 1943-1946.

60.- Abugalia, M., L. Cuevas, A. Kirby, W. Dove, O. Nakagomi, T. Nakagomi, M. Kara, R. Gweder, M. Smeo y N. Cunliffe (2011): Clinical features and molecular epidemiology of RoV and norovirus infections in Libyan children. *J Med Virol.* 83(10): 1849-1856.

61.- Torner, N. (2009): Clinical and epidemiological study of viral gastroenteritis outbreaks in catalonia. *Rev Esp Salud Pública* 83(5): 659-667.

62.- Arrevillaga, G. y B. Gómez (2006): Aspectos moleculares de coinfecciones de virus respiratorios con bacterias. *Enf Inf Microbiol.* 26(4): 115-122.

63.- Koh, H., S. Y. Baek, J. I. Shin, K. S. Chung y Y. M. Jee (2008): Coinfection of viral agents in Korean children with acute watery diarrhea. *J Korean Med Sci.* 23(6): 937-940.

64.- Nataraju, S. M., M. Pativada, , D. Chatterjee, , M. K. Nayak, , B. Ganesh, , M. K. Bhattacharya, T. Ramamurthy, S. Ganguly, , D. R. Saha, K. Rajendran, M. Ghosh, N. Kobayashi y T. Krishnan (2010): Molecular epidemiology of norovirus infections in children and adults: sequence analysis of region C indicates genetic diversity of NVGII strains in Kolkata, India. *Epidemiol Infect.* 139(6): 910-918.

65.- Tissert, C. H. (2010): Factores de riesgo de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 14 años. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/authors/855>.

66.- Aguiar P, Rojas O, Ribas M. (2009). Proporción de casos esporádicos de diarreas agudas causadas por rotavirus del grupo A en Cuba. Julio-Noviembre 2006. *Rev Cub Hig Epidemiol*, 47(2).

- 67.-** De la Cruz F, Guzmán M, Esquivel M, Grandio O, Vázquez S, Bravo J. (1990). Clinical and epidemiological aspects of acute diarrhea caused by rotavirus in children. Cuba 1982-1984. *Rev Cub Med Trop*, 42: 178- 87.
- 68.-** Maldonado A, Franco M, Blanco A, Villalobos L, Martínez R, Hagel I, Gonzalez R, Bastardo J.(2010). Características clínicas y epidemiológicas de la infección por rotavirus en niños de Cumaná, Venezuela. *Invset Clin*, 51(4): 519-29.
- 69.-** Junaid S, Umeh C, Olabode A, Banda J. (2011). Incidence of rotavirus infection in children with gastroenteritis attending Jos University teaching hospital, Nigeria. *Viol J*, 8(233): 2-8.
- 70.-** Nitiema L, Nordgren J, Ouermi D, Dianou D, Traore A, Svensson L, Sim-pore J. (2011). Burden of rotavirus and other enteropathogens among children with diarrhea in Burkina Faso. *Inter J Infect Dis*, 15: e646-e652.
- 71.-** So C, Kim D, Yu S, Cho J, Kim J. (2013). Acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Iksan, Korea during December 2010-June 2011. *Korean J Pediatr*, 56(9): 383-8.
- 72.-** Soli K, Maure T, Kas M, Brande G, Bebes S, Luang Suarkia D, Siba P, Morita A, Umezaki M, Greenhill A, Horwood P. (2014). Detection of enteric viral and bacterial pathogens associated with paediatric diarrhoea in Goroka, Papua, New Guinea. *Intern J Infect Dis*, 27: 54-58.
- 73.-** De Oliveira L, Danovaro M, Andrus J, Bispo A, Gentsch J, Ruiz C et al. Sentinel hospital surveillance in Latin American and Caribbean countries. *J Infect Dis*. 2009; 200 (Suppl 1): 131- 39.
- 74.-** Rivera R, Forney K, Castro M, Rebolledo P, Mamani N, Patzi M, Halk-yer P, Leon J, Iñiguez V(2013). Rotavirus genotype distribution during the pre vaccine period in Bolivia: 2007-2008. In: *Inter J Infect Dis*; 17(9): e762-7.