

Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus

Marcelino Esparza-Aguilar, MD,⁽¹⁾ Aurora Bautista-Márquez, MD,⁽¹⁾
María del Carmen González-Andrade, MD,⁽¹⁾ Vesta Louise Richardson-López-Collada, MD.⁽¹⁾

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;51:285-290.

Resumen

Objetivo. Analizar la mortalidad por diarrea en menores de cinco años en México, antes y después de la vacunación contra el rotavirus. **Material y métodos.** Se compararon defunciones y mortalidad por diarrea mediante diferencias porcentuales anuales por grupo etario, antes (2000-2005) y después (2006-2007) de la vacunación. **Resultados.** Entre 2000 y 2007 la mortalidad por diarrea disminuyó 42%. En los estados con vacunación, la mortalidad se redujo 15.8 y 27.7% en menores de uno y de uno a cuatro años, respectivamente, en el periodo de 2006 a 2007. **Discusión.** La reducción observada en la mortalidad por diarrea en menores de cinco años después de 2005 puede atribuirse en parte a la vacunación contra el rotavirus.

Palabras clave: vacuna contra rotavirus; infecciones por rotavirus; gastroenteritis; mortalidad; México

Esparza-Aguilar M, Bautista-Márquez A, González-Andrade MC, Richardson-López-Collada VL. Analysis of the mortality due to diarrhea in younger children, before and after the introduction of rotavirus vaccine. *Salud Publica Mex* 2009;51:285-290.

Abstract

Objective. To analyze the mortality due to acute diarrhea in children younger than five years old, before and after the introduction of rotavirus vaccine in Mexico. **Material and Methods.** Number of deaths and mortality rates due to acute diarrhea were compared by children's age and states' vaccine status using annual percentage differences before (2000-2005) and after (2006-2007) the introduction of the HRV. **Results.** From 2000-2007, deaths due to acute diarrhea in children under five years of age dropped 42%. In those states that received the HRV early in 2006, diarrhea mortality decreased between 2006-2007 15.8% in children younger than one year old and 22.7% in children 1-4 years old. **Discussion.** The observed reduction in mortality due to acute diarrhea in children under five years of age after 2005 can be, in part, attributed to the HRV.

Key words: rotavirus vaccines; rotavirus infections; gastroenteritis; mortality; Mexico

(1) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud. México.

Fecha de recibido: 18 de septiembre de 2008 • **Fecha de aceptado:** 9 de marzo de 2009
Solicitud de sobretiros: Dra. Vesta Louise Richardson. Francisco de P. Miranda 117, 1er. piso,
col. Merced Gómez. 01480 delegación Alvaro Obregón, México, DF.
Correo electrónico: vesta.richardson@gmail.com

En el mundo, el rotavirus es la causa principal de gastroenteritis aguda con diarrea grave y deshidratación en menores de cinco años; cada año causa 114 millones de episodios de gastroenteritis, 24 millones de consultas, 2.4 millones de hospitalizaciones en menores de cinco años (20-50% de las hospitalizaciones por diarrea) y 611 000 muertes infantiles (80% en países pobres), que a su vez representan 5% de la mortalidad infantil mundial.¹⁻⁴

La infección es más frecuente en los meses fríos y secos⁴ y muestra ciclos anuales, bianuales y quinquenales.⁵ Los serotipos G1, G2, G3 y G4 y los genotipos P1A[8] o P1B[4] comprenden 88% de los aislamientos en el mundo; el serotipo G9 emergió a finales del decenio de 1990 y hoy día representa 4% de los aislamientos; G1P1A[8] es la cepa predominante en el mundo y en América del Norte.⁴

En México predomina en la actualidad la enfermedad diarreica aguda (EDA) de causa viral, en comparación con la bacteriana y la parasitaria, y se ha observado un descenso considerable de la mortalidad infantil por diarrea.^{6,7} Sin embargo, se desconoce el impacto de la vacunación universal en años recientes contra el rotavirus en la mortalidad por EDA en México. Desde la década de 1980, el rotavirus se ha reconocido como el principal enteropatógeno en preescolares sin diarrea (30%), con diarrea (54%)⁸⁻¹¹ y en los menores de dos años hospitalizados por EDA (28%).¹² La probabilidad de infección por rotavirus se incrementa con la edad, mientras que la probabilidad de EDA y EDA grave disminuye con las infecciones subsecuentes y con la edad.¹³ Se ha estimado que en México, en la era anterior a la vacunación contra el rotavirus, la incidencia de infección por rotavirus era de un episodio por lactante por año y la de diarrea vinculada con rotavirus de 0.3 episodios por lactante por año.¹³

En México habitualmente se aíslan los serotipos G1, G3, G2, G4 y G9, y P1 y P2, en orden de frecuencia.^{9,12-17} Se ha corroborado que en este país la infección por rotavirus ocurre a lo largo del año con mayor frecuencia en invierno en menores de 24 meses de edad^{6,17} y que mientras la mortalidad infantil por diarrea ha disminuido en verano, persisten picos de mortalidad por esta causa en invierno.³

En enero de 2004 las autoridades sanitarias mexicanas aprobaron el uso de la vacuna monovalente de rotavirus humano atenuado (VRH) (Rotarix, GlaxoSmithKline) en el territorio nacional y se lanzó al mercado en enero de 2005.¹⁸ Con posterioridad, en febrero de 2006, la Secretaría de Salud incorporó en una primera fase la vacuna contra el rotavirus al programa nacional de inmunización para prevenir 1 000 muertes anuales por infección por rotavirus;¹⁸ en esta fase se inmunizó, con 157 000 dosis (primera y segunda dosis), a los menores

de seis meses en 20 503 localidades de 489 municipios con población indígena mayoritaria de los estados de Campeche, Chiapas, Chihuahua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Veracruz y Yucatán, y en mayo de 2007 se universalizó su aplicación en el país.¹⁹ Hacia el final del primer año de vacunación universal, en abril de 2008 se había aplicado un total de 723 663 dosis del biológico y registrado con ello un avance de 56.2% de la meta nacional.

La eficacia de dos dosis (a los dos y cuatro meses de edad) de la VRH hasta el primer año de vida contra todas las gastroenteritis por rotavirus, gastroenteritis grave por rotavirus (11 puntos o más en la escala de Vesikari) y hospitalización por enfermedad por rotavirus es de 80% (IC95%, 46-94%), 95% (IC95%, 61-99%) y 93% (IC95%, 54-100%), respectivamente; la protección contra la gastroenteritis por rotavirus con gravedad extrema (19 puntos o más en la escala de Vesikari) es de 100% (IC95%, 75-100%); para la gastroenteritis grave por los serotipos no G1 la vacuna confiere 83% (IC95%, 63-96%) de protección; la eficacia hasta el segundo año de vida contra toda gastroenteritis por rotavirus fue de 59% (IC95%, 22-79%) y contra la gastroenteritis grave por rotavirus fue de 96% (IC95%, 75-99%). Con las dos dosis, la hospitalización por diarrea de cualquier causa se redujo 42% (29-53%) y la protección contra gastroenteritis grave por cualquier causa fue de 70%.²⁰⁻²⁴ Se espera que la vacunación contra el rotavirus reduzca la mortalidad por rotavirus en 60% o más en América Latina.⁶

El objetivo de este estudio es describir y analizar los cambios en la mortalidad por enfermedad diarreica aguda (EDA) en menores de cinco años de edad en las entidades federativas de la República mexicana entre 2000 y 2007, en particular en aquellas entidades con introducción inicial de vacuna del rotavirus humano (VRH) en 2006.

Material y métodos

Se consultaron las bases de datos de mortalidad en formato de cubo dinámico del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) y la Secretaría de Salud para obtener las frecuencias de defunciones en menores de un año y uno a cuatro años de edad, por enfermedades infecciosas intestinales como causa básica de la defunción (correspondientes al código CIE-10 A00-A09), desagregadas por entidad federativa de residencia y por año de defunción (2000 a 2006); las defunciones del año 2007 se obtuvieron tras consultar las bases de datos del Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED).^{25,26} Para cada grupo etario y los grupos de entidades federativas,

con y sin introducción inicial de la VRH, se calcularon frecuencias simples de las defunciones, así como incidencias acumuladas de la mortalidad por cada 1 000 menores del grupo etario correspondiente, para lo cual se utilizaron como denominadores poblacionales las estimaciones estatales anuales de población del Consejo Nacional de Población.²⁷ Asimismo, se calcularon las diferencias porcentuales de la mortalidad respecto del año anterior y el promedio de estas diferencias en los periodos anterior (2000 a 2005) y posterior (2006 a 2007) a la introducción de la vacunación contra el rotavirus. Las entidades federativas que se seleccionaron para la introducción de la vacunación contra el rotavirus en 2006 fueron Campeche, Chiapas, Chihuahua, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Veracruz y Yucatán por contar con los 489 municipios con mayor proporción de población indígena en el país. Para los fines del análisis, estas entidades se consideraron entidades federativas con introducción inicial de VRH. Al resto de las entidades federativas se las consideró entidades federativas sin introducción inicial de VRH.

Resultados

Entre 2000 y 2007, la mortalidad por EDA en menores de cinco años disminuyó 42% (mortalidad de 22.9 defunciones por 1 000 menores de cinco años en el año 2000 contra 13.2 defunciones por 1 000 menores de cinco años en 2007). La reducción anual promedio en el número de defunciones fue 2.7 veces mayor entre 2006 y 2007 en comparación con el periodo de 2000 a 2005, y la reducción anual promedio en la mortalidad por cada 1 000 menores de cinco años fue cuatro veces mayor durante 2006 y 2007 respecto del periodo de 2000 a 2005 (figura 1 y cuadro I).

En el plano nacional, en los menores de un año la reducción anual promedio en el número de defunciones se duplicó de 7.8% entre 2000 y 2005 a 15.7% entre 2006 y 2007. En los estados que iniciaron la vacunación contra el rotavirus en 2006, la reducción anual promedio del número de defunciones se aceleró de 5.7% anual entre 2000 y 2005 a 16.9% anual entre 2006 y 2007; en cambio, en los estados que no iniciaron la vacunación contra el rotavirus en 2006 la reducción anual promedio del número de defunciones sólo se aceleró de 10.1% anual entre 2000 y 2005 a 14.7% anual entre 2006 y 2007. En este grupo de edad, y en los estados con vacunación inicial contra el rotavirus, la reducción anual promedio de la mortalidad por cada 1 000 menores fue de 4.6% antes de la vacunación (entre 2000 y 2005), y se aceleró esta reducción a 15.8% entre 2006 y 2007; mientras que en las entidades sin vacunación contra el rotavirus, la

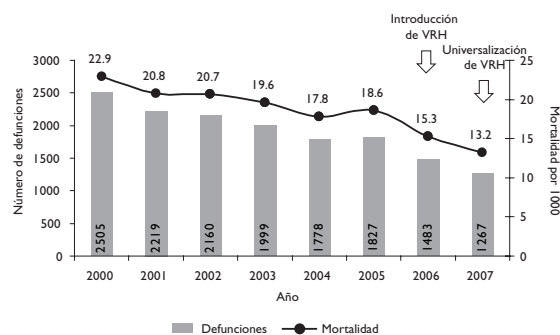


FIGURA 1. NÚMERO DE DEFUNCIONES E INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD A NIVEL NACIONAL POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN MENORES DE CINCO AÑOS, MÉXICO 2000-2007

Cuadro I
REDUCCIÓN PORCENTUAL DEL NÚMERO DE DEFUNCIONES E INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA A NIVEL NACIONAL EN MENORES DE CINCO AÑOS, 2000-2007

Periodo	Número de defunciones		Periodo	Incidencia acumulada de mortalidad	
	Reducción del periodo	Reducción promedio anual		Reducción del periodo	Reducción promedio anual
2000-2005 (5 años)	27.07%	6%	2000-2005 (5 años)	18.74%	3.9%
2006-2007 (2 años)	30.65%	16.7%	2006-2007 (2 años)	29.14%	15.8%

reducción anual promedio de la mortalidad fue de 9.0% anual entre 2000 y 2005 y de 13.9% entre 2006 y 2007 (figura 2 y cuadro II).

En términos nacionales, en los niños de 1-4 años de edad la reducción anual promedio del número de defunciones se incrementó de 1.1% en 2000 y 2005 a 18.1% (16.5 veces más) entre 2006 y 2007. En los estados con vacunación contra el rotavirus en 2006 la reducción anual promedio del número de defunciones en este grupo etario se aceleró de 0.1% en 2000 y 2005 a 25.3% anual entre 2006 y 2007, mientras que en las entidades que no iniciaron la vacunación contra el rotavirus no hubo cambio en la mortalidad en los periodos de estudio. La mortalidad por EDA por 1 000 menores entre 1-4 años de edad de los estados con inicio de vacunación contra

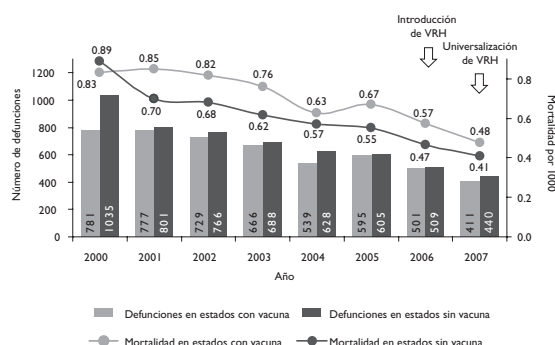


FIGURA 2. DEFUNCIONES E INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN MENORES DE UN AÑO EN LAS ENTIDADES FEDERATIVAS, CON Y SIN INTRODUCCIÓN DE VRH, DE 2000 A 2007

rotavirus en 2006 pasó de aumentos anuales promedio de 0.8% entre 2000 y 2005 a reducciones anuales promedio de 22.7%, en tanto que en los estados sin inicio de vacunación contra el rotavirus en 2006 la mortalidad pasó de descensos anuales promedio de 4.1% entre 2000 y 2005 a disminuciones de sólo 0.5% entre 2006 y 2007 (figura 3 y cuadro II).

Discusión

La mortalidad por EDA en los menores de cinco años ha disminuido de manera constante y notoria en México en los últimos siete años. Este descenso de la mortalidad puede estar relacionado con mejoras en las medidas de higiene, el saneamiento ambiental, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de la EDA, y también

con el uso adecuado de la terapia de hidratación oral, como se ha notificado en la bibliografía médica.²⁸⁻³³

Este análisis muestra que la reducción de la mortalidad por EDA en los menores de cinco años tuvo una progresión muy notable en el periodo de 2006 a 2007 en todas las entidades federativas (reducción anual promedio de la mortalidad de 15.8% en el periodo de 2006 a 2007 en comparación con una disminución anual promedio de 3.9% en el periodo de 2000 a 2005, y un descenso de 29.14% de la mortalidad durante el lapso de 2006 a 2007 comparada con una reducción de 18.74% entre 2000 y 2005). El ritmo de la disminución de la mortalidad fue de mayor magnitud en los niños de 1-4 años de edad en aquellas entidades federativas que iniciaron la vacunación contra el rotavirus a partir del 2006 (descenso anual promedio de 25.3% y 3.4% del número de defunciones en estados vacunados contra el rotavirus y no vacunados, respectivamente, en el lapso de 2006 a 2007; y decremento anual promedio de 22.7% y 0.5% de la mortalidad en estados vacunados contra el rotavirus y no vacunados, respectivamente, en el periodo de 2006 a 2007).

Se calcula que en las naciones de América Latina la vacunación contra el rotavirus abatirá la mortalidad por EDA secundaria a rotavirus en 60% o más.⁶ En México, aunque ha decrecido la mortalidad por esta causa, aún no se ha alcanzado la reducción prevista de 60% ya que la vacunación que inició en 2006 sólo incluyó a la población más susceptible, y la universalización tiene sólo un año de su aplicación. Son pocos los países que han introducido la vacunación contra el rotavirus en sus esquemas de vacunación, por lo que todavía no existen muchos informes sobre el efecto de la vacuna en la salud pública.³⁴

Cabe aquí mencionar la experiencia de Estados Unidos de América con la vacuna RotaShield, la cual no pareció cambiar el comportamiento de la infección

Cuadro II
REDUCCIÓN PORCENTUAL DE LAS DEFUNCIONES E INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN MENORES DE CINCO AÑOS, POR GRUPO DE EDAD, 2000-2007

	Periodo	Número de defunciones		Periodo	Incidencia acumulada de mortalidad	
		Reducción del periodo	Reducción promedio anual		Reducción del periodo	Reducción promedio anual
<1 año	2000-2005 (5 años)	33.9%	7.8%	2000-2005 (5 años)	30%	9.3%
	2006-2007 (2 años)	29%	15.7%	2006-2007 (2 años)	27.4%	14.8%
1 a 4 años	2000-2005 (5 años)	8.7%	1.1%	2000-2005 (5 años)	5.1%	1%
	2006-2007 (2 años)	33.4%	18.1%	2006-2007 (2 años)	28.6%	15.3%

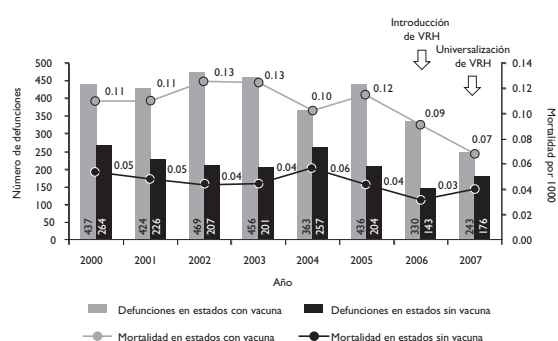


FIGURA 3. DEFUNCIONES E INCIDENCIA ACUMULADA DE MORTALIDAD POR ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN NIÑOS DE UNO A CUATRO AÑOS DE EDAD EN LAS ENTIDADES FEDERATIVAS, CON Y SIN INTRODUCCIÓN DE VRH, DE 2000 A 2007

por el rotavirus en el breve lapso de su aplicación, entre septiembre de 1998 y julio de 1999, aun cuando era muy eficaz y estuvo ampliamente disponible.³⁵ Esto muestra la necesidad de evaluar esta intervención en periodos más prolongados.

Para lograr una evaluación más justa del efecto de la vacuna contra el rotavirus en la población mexicana será preciso aplicar esta intervención a la mayor población posible por un tiempo más prolongado. Mientras tanto, hacia finales del periodo de 2006 y 2007 aquí estudiado, los niños inmunizados durante la primera fase de introducción de la vacunación estuvieron próximos a alcanzar o ya habían alcanzado los dos años de edad, periodo considerado de suma importancia en términos de la eficacia de la VRH, toda vez que los primeros dos años de vida son el periodo de mayor riesgo de desarrollar diarrea grave por rotavirus; por lo tanto, es en este grupo de edad en el que se concentra el mayor número de defunciones por diarrea. Será necesario evaluar el comportamiento de la mortalidad por diarrea cuando los niños inmunizados a partir de la universalización de la VRH alcancen los dos años de edad. Dado que el mayor impacto de la VRH en los niños de dos a cinco años de edad podría ser más evidente en la incidencia de la enfermedad, será necesario analizar el comportamiento de la morbilidad cuando las cohortes vacunadas cumplan cinco años de edad. También se requerirá una adecuada vigilancia epidemiológica con diagnóstico etiológico de los casos y defunciones por EDA para medir la efectividad y protección cruzada de las vacunas;^{6,36} ello permitirá evaluar el efecto que la inmunización tenga en las enfermedades diarreicas graves por cualquier causa sugerida;²⁴ además, de manera posterior a la introducción de una vacuna se deben vigilar las cepas

circulantes para identificar la emergencia de nuevas cepas seleccionadas por la presión de la inmunización,⁴ documentar las reacciones adversas y los efectos relacionados de forma temporal con la vacunación.

Puede concluirse que la mortalidad por EDA en los menores de cinco años de edad ha mostrado descensos notables desde el periodo anterior a la introducción de la vacuna. Sin embargo, la reducción de la mortalidad por EDA en los menores de un año y los niños de uno a cuatro años de edad ha sido considerablemente mayor a partir del 2006, y más aún en las entidades que iniciaron la vacunación. Aunque sin duda alguna hay influencia de las posibles mejores condiciones sanitarias y el reforzamiento del Programa Nacional de Prevención y Control de EDA, es probable que la disminución observada de la mortalidad a partir de 2006 sea atribuible en parte a la introducción de la vacuna contra el rotavirus; pese a ello, aún se requiere una evaluación de largo plazo y un mayor porcentaje de población vacunada para mejorar la medición del impacto de la vacunación con respecto a la mortalidad por EDA en menores de cinco años en este país.

Referencias

1. Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:247-262.
2. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004;6;22(Suppl 1):S49-S54.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304-306.
4. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:198-208.
5. Jose MV, Bishop RF. Scaling properties and symmetrical patterns in the epidemiology of rotavirus infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:1625-1641.
6. Pan American Health Organization, World Health Organization, Albert B Sabin Vaccine Institute, Centers for Disease Control and Prevention. Proceedings of the sixth annual international rotavirus symposium, Mexico City July 2004. Washington DC: The Albert B Sabin Vaccine Institute, 2005:43.
7. Villa S, Guiscafne H, Martinez H, Muñoz O, Gutierrez G. Seasonal diarrhoeal mortality among Mexican children. *Bull World Health Organ* 1999;77:375-380.
8. Barron-Romero BL, Barreda-Gonzalez J, Doval-Ugalde R, Zermeño-Eguía Liz J, Huerta-Peña M. Asymptomatic rotavirus infections in day care centers. *J Clin Microbiol* 1985;22:116-118.
9. Padilla-Noriega L, Mendez-Toss M, Menchaca G, Contreras JF, Romero-Guido P, Puerto FI, et al. Antigenic and genomic diversity of human rotavirus VP4 in two consecutive epidemic seasons in Mexico. *J Clin Microbiol* 1998;36:1688-1692.
10. Mota-Hernandez F, Calva JJ, Gutierrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Arias CF, Padilla-Noriega L, et al. Rotavirus diarrhea severity is related to the VP4 type in Mexican children. *J Clin Microbiol* 2003;41:3158-3162.
11. Polanco-Marin G, Gonzalez-Losa M del R, Rodriguez-Angulo E, Manzano-Cabrera L, Camara-Mejia J, Puerto-Solis M. Clinical manifestations of the rotavirus infection and his relation with the

- electropherotypes and serotypes detected during 1998 and 1999 in Merida, Yucatan, Mexico. *J Clin Virol* 2003;27:242-246.
12. Padilla-Noriega L, Arias CF, Lopez S, Puerto F, Snodgrass DR, Taniguchi K, et al. Diversity of rotavirus serotypes in Mexican infants with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1114-1119.
13. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-1028.
14. Laird AR, Ibarra V, Ruiz-Palacios G, Guerrero ML, Glass RI, Gentsch JR. Unexpected detection of animal VP7 genes among common rotavirus strains isolated from children in Mexico. *J Clin Microbiol* 2003;41:4400-4403.
15. Gonzales-Loza MR, Polanco-Marín GG, Puerto-Solis M. Identificação de rotavírus associado ao sorotipo G2 em Yucatan, México. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33:553-557.
16. Rodríguez-Castillo A, Villa AV, Ramirez-Gonzalez JE, Mayen-Pimentel E, Melo-Munguia M, Diaz-Jesus B, et al. VP4 and VP7 genotyping by reverse transcription-PCR of human rotavirus in Mexican children with acute diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:3876-3878.
17. Flisser A, Velasco-Villa A, Martinez-Campos C, Gonzalez-Dominguez F, Briseño-García B, García-Suarez R, et al. Infectious diseases in Mexico. A survey from 1995-2000. *Arch Med Res* 2002;33:343-350.
18. Braine T. Rotavirus vaccine introduction in Mexico sets precedent. *Bull World Health Organ* 2005;83:167.
19. Secretaría de Salud. Comunicado de prensa 074, a partir de mayo se aplicará vacuna contra rotavirus a todos los menores de seis meses [Monografía Internet]. México DF: Secretaría de Salud, 2007 [consultado 2008 Sep 14]:1. Disponible en: http://portal.salud.gob.mx/redirector?tipo=0&n_seccion=Boletines&seccion=2007-03-07.
20. GlaxoSmithKline. Rotarix™ [Monografía en Internet]. International data sheet version 3.1. [Lugar desconocido]: GlaxoSmithKline, 2004, [consultado el 14 de septiembre de 2008]. 6. Disponible en http://www.eddcontrol.org/files/Rotarix_LA_Data_Sheet_GSK.pdf.
21. Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Salinas B, Perez-Schael I, Clemens SA, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine* 2006;24:3784-3785.
22. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
23. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, Justino MC, Rubio P, Gabbay YB, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:217-224.
24. Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Marquez A, Ortega-Gallegos H, Tuz-Dzib F, Reyes-Gonzalez L, et al. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants. *Pediatrics* 2007;120:e253-e261.
25. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, Secretaría de Salud. Cubo de Defunciones [Base de datos en Internet]. México: Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Información en Salud. [consultado en julio 2008]. Disponible en: <http://dgis.salud.gob.mx/cubos/>.
26. Secretaría de Salud. Cubo Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones [Base de datos en Internet]. México: Secretaría de Salud, Sistema Nacional de Información en Salud. [consultado el 30 de julio de 2008]. Disponible en: <http://dgis.salud.gob.mx/cubos/>.
27. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la población de México 1970-2030 [Base de datos en Internet]. México DF: Secretaría de Salud: c2004 [consultado el 25 de agosto de 2008]. Disponible en <http://dgis.salud.gob.mx/cubos/>.
28. Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: promotion of personal and domestic hygiene. *Bull World Health Organ* 1984;62:467-476.
29. Mojarro O, Oyarzábal H, Hernández D. Epidemiología de la infección intestinal y estrategia operativa de rehidratación en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994;116:37-46.
30. Huttly SR, Morris SS, Pisani V. Prevention of diarrhoea in young children in developing countries. *Bull World Health Organ* 1997;75:163-174.
31. Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Organ* 2000;78:1246-1255.
32. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2003;3:275-281.
33. Sepulveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Improvement of child survival in Mexico: the diagonal approach. *Lancet* 2006;368:2017-2027.
34. Nelson EA, Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Glass RI. Asian Rotavirus Surveillance Network. Rotavirus epidemiology: the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Vaccine* 2008;26:3192-3196.
35. Turcios RM, Curns AT, Holman RC, Pandya-Smith I, LaMonte A, Bresee JS, et al. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System Collaborating Laboratories. Temporal and geographic trends of rotavirus activity in the United States, 1997-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:451-454.
36. 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;16:371-377.