

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT
PÚBLICA

GASTROENTERITIS AGUDA POR ROTAVIRUS EN
POBLACIÓN INFANTIL INGRESADA EN UNIDADES DE
LACTANTES DE VALENCIA

M^a VICTORIA GUTIÉRREZ GIMENO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 24 de març de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Lluís Salleras Sanmartí
- Dr. Rafael Herruzo Cabrera
- Dra. Julia Colomer Revuelta
- Dr. Vicente Gil Guillén
- Dr. José Luis Alfonso Sánchez

Va ser dirigida per:

Dr. José M^a Martín Moreno

Dr. Javier Díez Domingo

©Copyright: Servei de Publicacions
M^a Victoria Gutiérrez Gimeno

Dipòsit legal: V-3733-2009

I.S.B.N.: 978-84-370-7490-0

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115



VNIVERSITAT  VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencia de los Alimentos,
Toxicología y Medicina Legal

GASTROENTERITIS AGUDA POR ROTAVIRUS EN POBLACIÓN INFANTIL INGRESADA EN UNIDADES DE LACTANTES DE VALENCIA

TESIS DOCTORAL

presentada por

M^a Victoria Gutiérrez Gimeno

Para optar al grado de

Doctora en Farmacia

dirigida por

Catedrático José María Martín Moreno

Doctor Javier Díez Domingo

Valencia, Julio de 2008

D. JOSÉ MARÍA MARTÍN MORENO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, DOCTOR EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA POR LA UNIVERSIDAD DE HARVARD, Y CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA, CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA LEGAL DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

&

D. JAVIER DíEZ DOMINGO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que presenta DÑA. M^a VICTORIA GUTIÉRREZ GIMENO (licenciada en Farmacia por la Universitat de València) al superior juicio del Tribunal designado por la Universitat de València, sobre el tema: “***Gastroenteritis aguda por rotavirus en población infantil ingresada en unidades de lactantes de Valencia***”, ha sido realizada bajo nuestra dirección, siendo expresión de la competencia técnica e interpretativa de su autora, que a nuestro juicio reúne los méritos necesarios para ser acreedora del grado de Doctora en Farmacia, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Lo que certificamos en Valencia, a 31 de julio de 2008

Dr. José María Martín Moreno

Dr. Javier Díez Domingo

***A mis padres, con todo mi amor,
gracias por darme una vida feliz.***

A mi hermana, por ser mi estrella.

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

La realización y escritura de la tesis durante estos años ha supuesto una importante etapa en mi vida, donde no sólo he aprendido a nivel científico sino que también he tenido la oportunidad de conocer a personas maravillosas que me han aportado mucho y a las que quiero agradecer que este proyecto haya llegado a buen término.

Mi mayor gratitud es para José María Martín Moreno y para Javier Díez Domingo por su gran labor de dirección, por su estímulo y apoyo durante todo el tiempo que ha durado este trabajo, por la enorme paciencia y afecto demostrados y por creer en mi. Gracias porque he aprendido mucho de vosotros en lo académico y en lo personal. Siempre os estaré agradecida.

A Quique Hevilla y Eva García por su predisposición permanente e incondicional en todo aquello en lo que los he necesitado y a todo el personal del departamento por su amabilidad.

A mis compañeros de los tres hospitales, partícipes activos de este proyecto desde el primer momento, que no hubiera sido posible sin vuestra ayuda. A Francesc Asensi, Ana Laura Chindemi, M^a Carmen Otero, Amparo Pérez, Matilde Farga, M^a José Moya y a todo el personal de los servicios de pediatría del hospital La Fe de Valencia. A Roberto Hernández, Sara Pons, Rafa Bretón y a todo el personal del hospital Dr. Peset de Valencia. A Fernando Calvo, Isidro Vitoria, Patricia Correcher y a todo el personal del hospital Lluís Alcanyís de Játiva. Sin vuestra implicación, profesionalidad, paciencia y amabilidad no hubiera sido posible este trabajo de investigación. Gracias de nuevo por soportar mi acoso permanente, no es fácil trabajar e investigar al mismo tiempo sin perder la sonrisa.

A Itziar Oyagüez por estar siempre ahí cuando te necesitaba, por ser una compañera formidable, por pasar horas revisando datos y reírnos al mismo tiempo. Gracias por tu amistad y por tu confianza, me has hecho sentir muy bien.

A Patricia Santágueda por las largas conversaciones telefónicas explicándome muchos conceptos en fines de semana, eres un encanto.

A Alicia Sánchez y a todo el personal de la sección de virus productores de gastroenteritis del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III por su profesionalidad y amabilidad.

Un agradecimiento especial a Santiago Benayas, por la lectura, sugerencias y comentarios que me han ayudado a darle forma a este manuscrito. Gracias por el apoyo constante e incondicional que me ofreces cada día.

A mi familia y amigos que se han encargado de que mi cuerpo y mi alma se nutriera día a día de la fuerza necesaria para realizar este trabajo con energía y optimismo.

Gracias de todo corazón a todos los niños y sus familias que hicieron posible este estudio por su altruismo.

A todos los que de alguna manera, me ayudaron a conseguir hacer de este proyecto una realidad. GRACIAS SIEMPRE.

Nota adicional de agradecimiento y reconocimiento formal:

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo de la Conselleria de Sanitat de la de la Generalitat Valenciana que, mediante RESOLUCIÓN de 15 de junio de 2006, otorgó a nuestro equipo una beca de las destinadas a proyectos de investigación en programas de salud, prevención y predicción de la enfermedad (Ref: 068/2006, proyecto: "Magnitud e impacto de la Gastroenteritis por Rotavirus en población infantil hospitalizada. Estudio observacional multicéntrico"). También nuestra gratitud al Departamento Médico de Sanofi Pasteur MSD por la generosa financiación de los análisis necesarios para completar el trabajo de campo, respetando la absoluta independencia del presente estudio.

ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico

CDC: Centros para el control y la prevención de enfermedades de los Estados Unidos

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CNM: Centro Nacional de Microbiología

CRD: Cuaderno de recogida de datos

EIA: Enzyme immunoassay (análisis inmunoenzimático)

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas)

EMA: European Medicines Agency (Agencia europea de medicamentos)

FDA: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos de América)

GEA: Gastroenteritis aguda

IC₉₅: Intervalo de confianza del 95%

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III

IV: Intravenoso

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NV: Norovirus

RIC: Rango intercuartil

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, transcripción inversa.

RV: Rotavirus

SIM: Sistema de Información Microbiológico

ÍNDICE

1-INTRODUCCIÓN	1
1.1- GEA por rotavirus y su epidemiología	2
1.1.1-Definición de GEA y descripción de GEA por rotavirus	2
1.1.2-Epidemiología de la GEA por rotavirus	4
1.2-Definición de Infección nosocomial y epidemiología de GEA nosocomial por rotavirus	9
1.2.1-Definición de infección nosocomial	9
1.2.2--Epidemiología de GEA nosocomial por rotavirus	10
1.3-Breve revisión de las características, variabilidad y clasificación de los rotavirus	14
1.3.1-Síntesis de antecedentes históricos de identificación y caracterización	14
1.3.2-Descripción y características básicas	14
1.3.3-Clasificación	17
1.3.4-Variabilidad molecular	20
1.4-Vías de transmisión y factores de riesgo del rotavirus	24
1.4.1-Vías de transmisión	24
1.4.2-Factores de riesgo	26
1.5-Diagnóstico	27
1.6-Tratamiento	28
1.7- Prevención	30
1.8-Coste económico de la GEA por rotavirus	37
1.9-Justificación y pertinencia del estudio	41
2-OBJETIVOS	43
2.1-Objetivos principales	44
2.2-Objetivos específicos	44
3-MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1-Definiciones	46
3.2-Tipo de estudio/ diseño epidemiológico	47

3.3-Población a estudio	48
3.3.1-Definición de población diana	48
3.3.2-Población de accesibilidad muestral	48
3.3.3-Criterios de inclusión	49
3.3.4-Criterios de exclusión	49
3.4-Tamaño muestral	49
3.5-Desarrollo del estudio	50
3.5.1- Procedimiento de inclusión de casos	50
3.5.2-Procedimiento general de recogida de datos	52
3.5.2.1-Adjudicación del código de identificación del estudio	52
3.5.2.2-Instrumentos de recogida de datos	52
3.5.3-Proceso de identificación de rotavirus en la muestra	54
3.5.3.1-Recogida y conservación de la muestra	54
3.5.3.2-Identificación de la muestra	54
3.5.3.3-Transporte de la muestra	55
3.5.3.4-Análisis de la muestra	55
3.5.3.5-Diagnóstico microbiológico	57
3.6- Variables del estudio y flujo de datos	57
3.6.1-VARIABLES del estudio	57
3.6.2-Flujo de datos	67
3.7- Evaluación estadística (análisis de datos)	68
3.7.1-Gestión de la información recogida y evaluación de las bases de datos	68
3.7.2-Metodología del análisis estadístico	68
3.8- Análisis de costes	71
3.9- Tratamiento de la Bibliografía	71
3.10-Aspecto éticos del estudio, confidencialidad de datos, consentimiento informado, control de calidad y recursos	72
3.10.1-Aspectos éticos del estudio	72
3.10.2-Confidencialidad de los datos	72
3.10.3-Consentimiento informado	72
3.10.4- Control de calidad	73
3.10.5-Recursos humanos, técnicos y económicos	73

4-RESULTADOS	74
4.1-Flujo de pacientes	75
4.2-Descripción de la muestra	76
4.3-Comparación de GEA rotavirus+(RV+) frente a GEA rotavirus-(RV-)	82
4.4- Comparación de GEA rotavirus+ comunitaria frente a GEA rotavirus+ nosocomial	94
4.5- Comparación de GEA rotavirus +(RV+) frente a GEA norovirus +(NV+)	107
4.6-Diagnósticos al ingreso de los pacientes con GEA por rotavirus nosocomial	118
4.7-Duración de la estancia hospitalaria	119
4.8-Estacionalidad de las GEA	121
4.9-Incidencia de GEA nosocomial por rotavirus	123
4.10-Genotipos de rotavirus	125
4.11-Coste económico	127
5- DISCUSIÓN	130
5.1-Diseño y metodología del estudio	131
5.2-Descripción de la muestra	133
5.3-GEA por rotavirus	135
5.3.1-Comparación de GEA Rotavirus+(RV+) frente a GEA Rotavirus-(RV-)	136
5.3.2- Comparación de GEA Rotavirus+ comunitaria frente a GEA Rotavirus+ nosocomial	136
5.3.3- Comparación de GEA rotavirus +(RV+) frente a GEA Norovirus +(NV+)	139
5.4-Diagnósticos al ingreso de los pacientes con GEA por rotavirus nosocomial	140
5.5-Duración de la estancia hospitalaria	141
5.6-Estacionalidad de las GEA	141
5.7-Incidencia de GEA nosocomial por rotavirus	143
5.8-Genotipos de rotavirus	144

5.9-Coste económico	147
5.10-Implicaciones de salud pública	151
6-CONCLUSIONES	152
7-ANEXOS	156
Anexo 7.1- Hoja informativa entrevista telefónica	157
Anexo 7.2- Hoja de información a los padres o representantes legales sobre el estudio	158
Anexo 7.3- Consentimiento informado	159
Anexo 7.4- Listado de casos	160
Anexo 7.5- Cuaderno de recogida de datos	161
Anexo 7.6- Listado de altas	166
Anexo 7.7- Listado de llamadas telefónicas	167
Anexo 7.8- Encuesta telefónica	168
Anexo 7.9- Listado de envío de muestras	169
8-BIBLIOGRAFÍA	170

1-INTRODUCCIÓN

1.1- GEA por rotavirus y su epidemiología

1.1.1- Definición de GEA y descripción de GEA por rotavirus

La **gastroenteritis aguda** (GEA) es un cuadro inflamatorio intestinal manifestado por diarrea, a la que con frecuencia se asocian otros signos y síntomas, tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre(1;2).

La etiología de la GEA puede ser tóxica, farmacológica, alimentaria, así como manifestación de enfermedades del aparato digestivo, de enfermedades sistémicas o incluso el brote inicial de diarrea crónica, aunque la más frecuente es la de origen infeccioso.

Centrándonos en la GEA de origen infeccioso, los agentes causales pueden ser virus, bacterias o parásitos. Y dentro de los principales virus productores de GEA se encuentran los rotavirus, calicivirus, astrovirus y adenovirus suponiendo rotavirus más del 50% de las GEAs virales(3-7).

Las **manifestaciones clínicas** producidas por **rotavirus** varían desde una infección subclínica hasta una diarrea grave que puede provocar una deshidratación fatal y otras complicaciones.

Las formas asintomáticas son frecuentes en adultos y en niños mayores de 5 años (debido principalmente a la inmunidad natural adquirida tras una o varias infecciones(8-13)), así como en neonatos y niños menores de 3 meses (en este caso principalmente por la propia inmadurez de enzimas proteolíticos en el intestino neonatal, la presencia de anticuerpos antirrotavirus procedentes de la madre recibidos via transplacentaria (IgG) y a través de la leche materna (IgA) y por la presencia de inhibidores de la actividad de la tripsina) (14-22). A partir de esa edad, el lactante es más vulnerable debido a la inmadurez funcional de reserva intestinal, una falta de inmunidad específica y una disminución de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, tales como la acidez y el moco gástricos, con lo que los niños entre 6-23 meses son los que tienen

mayor prevalencia e intensidad de GEA coincidiendo con la declinación de anticuerpos de origen materno y con la edad del destete(8;11;15;23-25).

En las formas sintomáticas, tras la infección por rotavirus hay un periodo de incubación que oscila entre 24-72 horas(26;27). El inicio de la sintomatología gastrointestinal es agudo, con vómitos iniciales, seguidos de diarrea acuosa ácida, sin sangre, y que se acompaña de dolor abdominal. Las heces son abundantes y en número generalmente inferior a diez al día.

Aunque lo anteriormente descrito es la presentación más habitual, en ocasiones puede no ser lo característico, como por ejemplo pudiendo aparecer los vómitos como único síntoma.

La duración de la enfermedad varía entre 5 días y 3 semanas, con una media de 8 días aunque se ha visto que en niños inmunodeprimidos pueden producirse diarreas prolongadas, pero por lo general es autolimitada. Sea como fuere, la diarrea por rotavirus parece que es más grave que la producida por otros virus y se asocia con frecuencia a deshidratación y hospitalización(28).

El tiempo medio de estancia hospitalaria, es de aproximadamente 4 días, observándose una gran variabilidad en los criterios de ingreso y de alta de los diferentes hospitales y países, de forma que en un mismo estudio prospectivo multicéntrico realizado en Europa (estudio REVEAL realizado en Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) se han observado hospitalizaciones que doblan en duración a las de otros hospitales con un rango de entre 2,5 días en Suecia hasta 5 en Alemania(29).

Las complicaciones más frecuentes son la deshidratación y sus consecuencias, pero también se ha descrito como complicación la intolerancia secundaria a lactosa de forma transitoria en algunos casos, lo que agrava el pronóstico y prolonga la clínica(27;30).

Se ha descrito el hallazgo de rotavirus en localizaciones extraintestinales, detectándose, en los últimos años, ARN de rotavirus en LCR de niños con distintos procesos neurológicos (encefalitis, crisis convulsivas, etc), así como antígeno de rotavirus en suero de niños con GEA. Estos hallazgos han sido documentados principalmente a través de series de casos (31-37).

Estos hechos implican que el virus no queda limitado al tracto gastrointestinal, aunque se desconoce todavía su significación clínica.

1.1.2-Epidemiología de la GEA por rotavirus

Si intentamos valorar la magnitud del problema que supone la diarrea en el mundo, seremos conscientes de la gran importancia de la misma y de la implicación del rotavirus en esta patología.

En una revisión sistemática de estudios sobre la enfermedad diarreica, en niños menores de 5 años realizada por Kosek et al., se estima que se produce un promedio (mediana en la serie estudiada) de 3,2 episodios de diarrea por niño y año y un total de 2,5 millones de muertes por diarrea cada año en el mundo(38).

Con respecto a las GEA producidas por rotavirus mundialmente, en una revisión sistemática de artículos con trabajos publicados entre 1986-2000 realizada por Parashar et al. se estima que la morbilidad causada por rotavirus supone al año aproximadamente 138 millones de episodios totales de GEA por rotavirus, de los cuales 111 millones se dan en el domicilio, 25 millones visitas médicas y 2 millones de hospitalizaciones en niños menores de 5 años sin que existan apenas diferencias entre países en desarrollo y desarrollados. La GEA por rotavirus llega a suponer unas 352.000-592.000 muertes al año donde el 85% de las mismas se dan en países en vías de desarrollo(39). Datos posteriores tras revisar 41 estudios (18 de los cuales de países con ingresos bajos y medianos y cada uno con 100 pacientes como mínimo) de 2000-2004, han revelado que las muertes producidas por rotavirus son más numerosas, estimándose en más de 600.000, lo que supone el 39% del total de muertes por diarrea y el 5% de todas las muertes de niños menores de 5 años(40;41).

Con respecto a la carga de la enfermedad en Europa, adaptando el modelo anterior del CDC para Europa por Soriano-Gabarro et al. sobre estudios realizados en Europa durante al menos un año y en niños menores de 5 años, se estima que se producen 3,6 millones de episodios de GEA por rotavirus al año, de los cuales 2,8 millones se dan en el domicilio, 700.000 visitas médicas, 87.313 hospitalizaciones y 231 muertes(42).

En el mismo estudio, se estima que en España se producen al año aproximadamente 308.500 episodios de GEA por rotavirus en niños menores de 5 años, de las cuales 240.773 se dan en domicilio, 60.193 son visitas médicas, 7.524 hospitalizaciones y 7 muertes(42;43).

Tabla 1.1. Carga de la enfermedad por rotavirus en el mundo, Europa y España

	Mundo(39)	Europa(42)	España(43)
Total Nº Episodios/ año	138,44 mill	3,6 mill	308.497
Domicilio/ año	111mill	2,8 mill	240.773
Visitas médicas/ año	25mill	700.000	60.193
Hospitalizaciones/ año	2mill	87.000	7.524
Muertes/ año	440.000	231	7

En otra revisión sistemática realizada recientemente por un comité de expertos europeos (PROTECT: Pediatric ROTavirus European CommitTee) (44) sobre la carga de la enfermedad por rotavirus en Europa en la que se incluyen artículos publicados entre 1994 y 2005 se estima que se producen entre 72.000 y 77.000 hospitalizaciones por rotavirus anualmente en menores de 5 años, lo que supone una incidencia de hospitalización de 0,3 a 11,9/1000 niños menores de 5 años con una media de 3/1.000 niños menores de 5 años.

En el estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en Europa (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) en niños menores de 5 años durante un año (1 octubre 2004- 30 septiembre 2005) (estudio REVEAL citado con anterioridad), se estima que la incidencia anual de GEA por rotavirus es de 2,07-4,96 casos/100 niños menores de 5 años, siendo mayor en niños de entre 6 y 23 meses de edad representando entre el 56,7% - 74,2% de todos los casos de GEA por rotavirus ocurridos en niños de este grupo de edad. La GEA por rotavirus supone entre el 27,8% y el 52% del total de GEA detectadas. El porcentaje varía entre 68,8% a nivel hospitalario, 63,5% en servicios de urgencias y 41% en atención primaria. En este estudio no se registra la muerte de ningún niño.

Con respecto a los datos obtenidos de los resultados de este mismo estudio en España (estudio realizado con datos de Gandía y Denia) se estima que la incidencia anual de GEA por rotavirus es de 4,73 casos/ 100 niños menores de 5 años (siendo en hospitalizados de 0.65 casos/ 100 niños menores de 5 años, en servicios de urgencias 1,89 casos/ 100 niños menores de 5 años y en atención primaria de 2,19 casos/100 niños menores de 5 años) y suponiendo la GEA por rotavirus el 31,2% de las GEAs que ocurren en todo un año(11).

Centrándonos en otros datos disponibles en España, en los estudios realizados en la población pediátrica atendida por gastroenteritis a nivel hospitalario, el rotavirus ha sido detectado en una proporción que oscila entre un 2 y un 46% de dicha población (ver tabla 1.2). Este amplio margen está justificado por la diversidad en el diseño de los estudios, la mayoría retrospectivos e incluyendo distintos rangos de edad y procedencia. Así, si se considera a los menores de 3 años, los rotavirus han sido la causa de GEA en el 20-46% de los casos.

Tabla 1.2. Proporción de GEA por rotavirus en niños hospitalizados en España (Modificada de E. Roman (45))

Referencia	Localidad	Años	Procedencia	Edad	Casos totales	Rotavirus %
Sierra et al. 1982(46)	Madrid	1981	hospitalizados	<3años	87	46
Latorre et al. 1983(47)	Barcelona	1981-1982	ND	<16 años	1.235	27
Velasco et al. 1984(48)	Madrid	1980-1983	ND	-	6970	21
Mirelis et al. 1986(49)	Barcelona	1983	ND	-	648	28
Cahuana et al. 1983(50)	Barcelona	1983	hospitalizados	<6años	408	21
Rguez Murcia et al. 1989(51)	San Sebastián	1983-1985	ND	<3años	1724	32
Hostalot et al. 1995(52)	Barcelona	1987-1990	hospitalizados	<2años	245	22
Reina et al. 1994(53)	Palma Mallorca	1990-1992	hospitalizados	<14años	3905	9
Ricós et al. 1995(54)	Barcelona	1992-1993	urgencias	<1año 1-3años 3-14años	81 200 84	16 11 2
Rguez Cervilla et al. 1996(55)	Santiago	1994	hospitalizados	<2años	115	42
Prats et al. 1997(56)	Barcelona	1992-1995	ND	<2años	3070	14
Cilla et al. 2000(57)	San Sebastián	1984-1997	Urgencias +cons.	<15años	17348	21
Treviño et al. 1999(58)	Santiago	1997	urgencias	<5años	309	14
Sánchez-Fauquier et al. 2003(59)	Madrid	1996-1997	urgencias	<4años	822	25
Alcalde et al. 2002(60)	Valladolid	1987-2000	hospitalizados	<14 años	2613	23
Wilhelmi et al. 1999(61)	Madrid	1996-1997	hospitalizados	<4años	708	45
Baquero et al. 2000(62)	Madrid	1995-1997	hospitalizados	<5años	169	44
Sánchez-Fauquier et al. 2004(63)	Madrid	1998-2002	hospitalizados	<5años	3760	31
Luquero et al. 2007(64)	Valladolid	2000-2004	hospitalizados	<5años	847	31,6
Eiros et al. 2007(65)	Valladolid	1986-2005	ND	<16años	12980	10,3

ND: no datos

Basándose en la información de dos sistemas de registro nacionales, el sistema de Información Microbiológico (SIM) y el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD), se han realizado (con distintos modelos estadísticos) dos estimaciones retrospectivas de hospitalización en nuestro medio. En el primer estudio(66), con los datos del SIM de 1989-1995 y los del CMBD de 1994, se atribuye al rotavirus el 25,3 % de los casos de gastroenteritis en menores de 5 años y se estiman 4.239 ingresos por ese motivo en niños de esa edad con una incidencia de 2,5 casos/1000 niños menores de 5 años en España en 1994. En el segundo estudio(43), con datos de los años 1999 y 2000, se atribuye a rotavirus (datos del SIM) el 14% de los casos de gastroenteritis en menores de 5 años y se estiman 2.282 ingresos al año por ese motivo (1/1.000). En este segundo estudio se estima además un número total de 8.742 estancias anuales hospitalarias por esta patología en niños menores de 5 años y un coste de estas estancias para el sistema público de salud de 3,6 millones de euros. Los riesgos acumulados de hospitalización antes de los 5 años por una diarrea por rotavirus serían de 1 de cada 80 niños en el primer periodo y de 1 de cada 200 en el segundo. Ambos estudios ofrecen unas incidencias de hospitalización menores que el resto de países europeos, lo que podría estar en relación, además de con la metodología aplicada, con la accesibilidad en nuestro medio al servicio de salud, la atención pediátrica en primaria, los criterios de hospitalización o los protocolos de actuación frente a las gastroenteritis, además de la deficiente codificación de la GEA por rotavirus en los diferentes sistemas de registro.

Otro estudio retrospectivo reciente, llevado a cabo en niños menores de 5 años hospitalizados durante cinco años (2001-2005) en España, estima (a través de los datos registrados en el CMBD) en 17% el porcentaje de GEA debida a rotavirus con respecto al total de GEA hospitalizadas con una incidencia de 135 casos de GEA por rotavirus por cada 100.000 niños hospitalizados(67).

Con respecto a los datos sobre rotavirus en la comunidad, en un estudio prospectivo de vigilancia realizado en centros de atención primaria de Valencia por Díez-Domingo et al.(68) durante 2004, con una cobertura asistencial de aproximadamente 4.016 niños menores de 5 años, se observó una incidencia

anual por GEA de cualquier etiología de 138/1.000 niños menores de 5 años, siendo atribuible al rotavirus el 14% de las misma y observando una incidencia de GEA por rotavirus de 15/1.000 niños menores de 5 años, produciéndose más del 75% en niños menores de 2 años.

El porcentaje de rotavirus hallado por Díez-Domingo et al. en atención primaria entra dentro del rango de 7,1-41% observado en el citado estudio REVEAL, en el cual participaron 139 centros de atención primaria de diferentes países europeos(11).

Si utilizamos el modelo epidemiológico del CDC para calcular los casos de GEA por rotavirus en el domicilio(39), aplicando la proporción de 4 casos atendidos solo en domicilio por cada caso atendido en la consulta de atención primaria, se podría estimar una incidencia anual mínima de 60 casos anuales de cuidados solo domiciliarios por 1.000 niños menores de 5 años en nuestro medio.

1.2-Definición de Infección nosocomial y epidemiología de GEA nosocomial por rotavirus

1.2.1-Definición de infección nosocomial

El término infección nosocomial hace referencia a la infección contraída durante una estancia en el hospital, que no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del ingreso del paciente, incluyéndose aquellas que se manifiestan tras el alta del paciente pero que fueron adquiridas durante su hospitalización (Definición CDC)(69).

Muchos factores contribuyen a la frecuencia de las infecciones nosocomiales: los pacientes hospitalizados se someten a exámenes y tratamientos invasores y las prácticas de atención a los pacientes y el medio del hospital pueden facilitar la transmisión de microorganismos entre ellos, dado que los pacientes sufren a menudo un compromiso inmunitario por la patología de base o por los tratamientos antes aludidos.

Las infecciones nosocomiales también pueden considerarse endémicas o epidémicas siendo las primeras las más comunes. Las infecciones epidémicas ocurren durante brotes, definidos como un aumento excepcional superior a la tasa básica de incidencia de una infección o un microorganismo infeccioso específico.

Los cambios en la prestación de servicios de salud han redundado en menores períodos de hospitalización y ampliado la atención ambulatoria. Se ha señalado que los términos “infecciones nosocomiales” deben comprender infecciones que ocurren en pacientes tratados en cualquier establecimiento de atención de salud. Las infecciones contraídas por el personal o por visitantes al hospital o a otro establecimiento de esa índole también pueden considerarse infecciones nosocomiales(70).

1.2.2-Epidemiología de GEA nosocomial por rotavirus

Para poner el tema descrito en contexto, hemos de señalar que las infecciones gastrointestinales y respiratorias representan entre el 65 y el 90% de las infecciones nosocomiales pediátricas, siendo la localización gastrointestinal la más frecuente y los virus los agentes etiológicos más prevalentes(21). Pues bien, la diarrea nosocomial en niños está causada en el 91 al 94% de los casos por virus y entre ellos el rotavirus es el agente etiológico simple más frecuente, suponiendo entre el 31 y el 87% de los casos(21). Se ha de mencionar, antes de centrarse en el rotavirus, que el número de episodios de diarrea nosocomial asociados a otros virus, tales como adenovirus, astrovirus y calicivirus (principalmente el norovirus), ha sido probablemente infraestimado debido a limitaciones en los métodos de diagnóstico; así, con respecto al norovirus, se ha identificado como agente causal de la diarrea nosocomial pediátrica en el 17 a 46% de los casos en los estudios en los que se ha determinado(21).

Un análisis promovido por la OMS de estudios relativos al rotavirus, reveló que el 20-70% de las hospitalizaciones por diarrea que fueron examinadas fueron atribuibles al rotavirus(71), con estacionalidad en los meses de invierno en

países con variación climática estacional comenzando en otoño y terminando a principios de primavera(21;23;72).

La consecuencia de lo anterior es que sabemos objetivamente que existe un elevado porcentaje de pacientes pediátricos hospitalizados con GEA debida a rotavirus en un periodo de tiempo determinado en el que además suele coincidir con el ingreso hospitalario por otras patologías tales como la bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial y la gripe, provocando la sobrecarga asistencial y el hacinamiento de los niños y familiares en los servicios de pediatría y con ello un mayor riesgo de contagio al resto de niños hospitalizados.

En una revisión reciente de estudios publicados desde 1993 a 2002 en diferentes lugares del mundo (Italia, Estados Unidos de América, Holanda, Austria, Alemania, Suiza, Brasil, Polonia, India y Sud África)(73) se estima que existe entre el 14,3 y el 50,8% de casos de GEA nosocomial por rotavirus con respecto al total de casos de rotavirus hospitalizados, con una incidencia de infección nosocomial por rotavirus que oscila entre 0,97 y 27,7% de los pacientes hospitalizados. Esta revisión no sistemática incluye diferentes estudios con rangos de edad muy diferentes que va desde neonatos a niños de 15 años, con lo que sumado a los diferentes criterios utilizados para la definición de infección nosocomial y para el diseño del estudio, hace que los datos sean tomados con precaución.

En un reciente estudio retrospectivo realizado en Philadelphia (Estados Unidos de América) en el que incluyen pacientes de 0 a 16 años, durante el periodo comprendido entre 1999 y 2004, se obtiene que el 21% (rango: 16-25) de las GEAs debidas a rotavirus en pacientes hospitalizados son debidas a infección nosocomial, suponiendo una incidencia anual de 4,2 casos por 10.000 pacientes-días(74)

En la revisión sistemática realizada por el comité de expertos europeos (PROTECT)(44), se estima que la proporción de enfermedad nosocomial por rotavirus supone entre el 5 y el 51% (media 21%) de todos los casos hospitalizados por rotavirus, con una incidencia de GEA nosocomial por

rotavirus del 2,5 al 11,8%, aumentando de 2 a 7 (media de 4,3) los días de hospitalización.

En otra revisión, publicada en el mismo año que la anterior, de estudios realizados en Europa(21) se estima que la incidencia de infección nosocomial por rotavirus con respecto a todas las hospitalizaciones en niños menores de 5 años (cálculo de la incidencia basado en estudios de Francia, Alemania, Italia, Polonia, España y Reino Unido) oscila entre un 0,3-27,7%, con un total de 1,6-15,8 casos por 1000 días de hospitalización. La infección nosocomial por rotavirus aumenta la duración de la estancia hospitalaria en 1,7-5,9 días y un 2-13% de las diarreas nosocomiales requieren reingreso hospitalario (cálculo del impacto de rotavirus nosocomial y duración de estancia hospitalaria basado en estudios de Francia, Italia, Polonia, España y Reino Unido)(20-22;72;75;76).

No obstante, se encuentran diferencias en cuanto a los datos de incidencia de la GEA nosocomial por rotavirus dependiendo del país, de la institución sanitaria y de la población estudiada ya que dentro de un mismo estudio prospectivo multicéntrico realizado durante un año en menores de 4 años en el que utilizaban un mismo protocolo de estudio y una misma definición de GEA, realizado en tres países diferentes, se observaron incidencia que oscilaban entre 0,84% en Austria, 1,8% en Suiza y 4,1% en Alemania(20)

En España, los estudios disponibles hasta el momento señalan como de origen nosocomial entre el 20 y el 57% de los episodios de diarrea por rotavirus en niños hospitalizados(53;55;62;77;78) y se ha observado una incidencia de diarrea nosocomial por rotavirus que oscila entre el 0,9% (en menores de 15 años)(79), 3,5% (en menores de 2 años)(55) y 5% (en menores de 2 años)(78)de los niños ingresados.

En cuanto a la prolongación de la estancia hospitalaria en los casos de GEA nosocomial en nuestro medio se ha observado que se encuentra entre 2 y 4 días(78), similar a la descrita en otros países europeos(20).

Se ha de señalar que, de los pocos estudios realizados en España, la mayoría son retrospectivos y utilizan una metodología muy diferente. Así por ejemplo, la diferencia observada en cuanto a la incidencia de infección nosocomial por rotavirus en menores de 2 años en los estudios realizados por Rodríguez et al. y por Román et al., posiblemente sea debida, entre otros factores, a la falta de seguimiento en las 72 horas tras el alta del paciente ya que en el estudio de Román et al. el seguimiento telefónico posterior al alta llega a suponer el 35% de los casos de GEA nosocomial por rotavirus.

Como se ha podido observar, las variaciones en los datos obtenidos se deben a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a distintos parámetros tales como el tamaño de la muestra, la edad estudiada, la definición en tiempo de infección nosocomial (desde 24 a 72 horas tras la hospitalización), que sea estudio prospectivo o retrospectivo, la fecha de estudio, metodología empleada para la detección de rotavirus o la inclusión de casos adquiridos en el hospital pero que comienzan los síntomas en domicilio y obtenidos por encuesta telefónica (ya que pueden suponer entre un 10 a 60%(78;80;81)).

De lo anteriormente expuesto y debido a la relativa escasez de estudios realizados en nuestro medio y a la importancia clínica, epidemiológica y económica que supone la infección nosocomial por rotavirus, se deduce la necesidad de llevar a cabo estudios multicéntricos de calidad y actuales que nos permitan disponer de datos objetivos sobre la situación en nuestro entorno.

1.3-Breve revisión de las características, variabilidad y clasificación de los rotavirus

1.3.1-Síntesis de antecedentes históricos de identificación y caracterización

Los rotavirus humanos, fueron identificados por primera vez en 1973 por la Dra. Ruth Bishop et al. tras la observación al microscopio electrónico de cortes de intestino delgado procedentes de niños con gastroenteritis aguda(82). En el mismo año Flewett et al. también identificaron el rotavirus pero su artículo fue publicado un mes después (83).

Al tener una morfología en forma de rueda, se le denominó rotavirus y en 1979 se estableció como género dentro de la familia *Reoviridae*(84) .

1.3.2-Descripción y características básicas

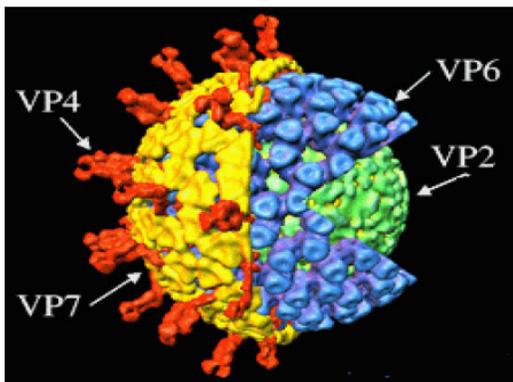


Figura 1. Imagen tridimensional de rotavirus mostrando la cápside externa (en amarillo) formada por la proteínas VP7 y VP4, y la cápside interna (en azul) formada por la VP6.tomado de Mossel)

Son virus no envueltos con morfología icosaédrica y un tamaño que oscila entre 60 y 80 nm.

El virión maduro está compuesto por tres capas proteicas concéntricas: la capa externa, la capa media y la capa interna o “core”.

La capa externa está formada por dos proteínas estructurales VP7 y VP4.

VP7 es una glicoproteína que representa el 30% de la masa viral y tiene capacidad neutralizante. VP4 es una proteína que representa el 2,5% de la masa viral, tiene capacidad neutralizante, es hemaglutinina y la proteína encargada del ataque a la célula mediante su escisión producida por la tripsina(85) en dos subunidades (VP5* y VP8*).

La capa media está formada por la proteína estructural VP6 (la más abundante al constituir el 50% de la masa viral). El papel de la proteína VP6 en la infectividad viral y en el desarrollo de inmunidad protectora, a pesar de ser el polipéptido estructural altamente antigénico, es discutido.

La capa interna o “Core” está formada por la proteína VP2 que rodea al genoma y algunas proteínas involucradas en la replicación viral (VP1,VP3)(86).

El genoma está formado por 11 segmentos de RNA de doble cadena(85) que codifican 6 proteínas estructurales (VP) (VP1-VP4, VP6 y VP7) y 6 proteínas no estructurales (NS) (NSP1- NSP6) (86;87).

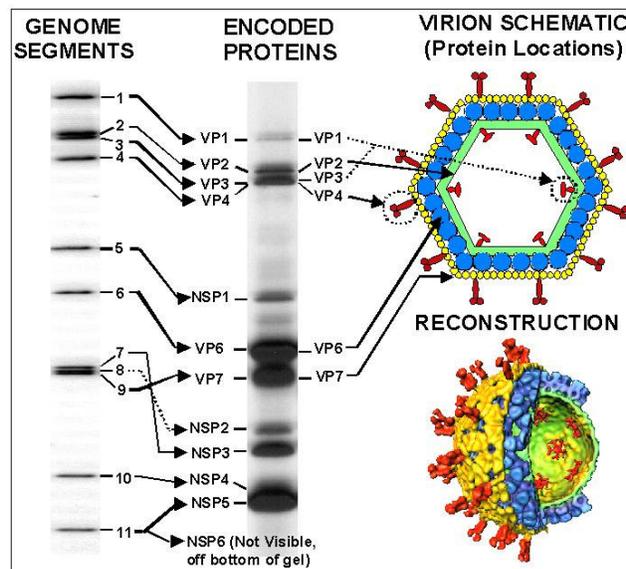


Figura 1.2. Asignación de las proteínas codificadas por el genoma de rotavirus. La imagen muestra el fragmento genético que codifica para cada una de las proteínas y la ubicación en el virión de las proteínas estructurales de rotavirus. (Ref: E. Mossel, M. Estes y F. Raming, <http://www.iah.bbsrc.ac.uk>)

Tabla 1.3. Proteínas de rotavirus. Productos proteicos denominados a propuesta de Mason et al(88) y modificados por Liu et al(89) y Mattion et al(90). Resumen de lo expuesto en : http://www.iah.bbsrc.ac.uk/dsRNA_virus_proteins/Rotavirus.htm

Segmento genómico	Producto proteico	Localización	Características y función
1	VP1	Core	RNA polimerasa, unión al ssRNA, unión a VP3
2	VP2	Core	Unión al dsRNA, requerida para la actividad replicasa de VP1
3	VP3	Core	Guaniltransferasa, metiltransferasa, unión a ssRNA, unión con VP1
4	VP4	Capa externa	Hemaglutinina, antígeno neutralizante, potenciación infectividad por proteasa, virulencia, putativa región de fusión, adhesión a la célula, induce protección
5	NSP1	No estructural	Básica, anillo de Zn, unión al ssRNA
6	VP6	Capa media	Hidrofóbica, trimérica, antígeno de grupo y subgrupo
7	NSP3	No estructural	Ácida, dimérica, unión extremo 3' del mRNA, interacción con el F4G1, inhibe traducción del huésped
8	NSP2	No estructural	Básica, oligomérica, unión al ssRNA, NTPasa
9	VP7	Capa externa	Glicoproteína integrada en la membrana del RER, trimérica, antígeno neutralizante, 2 regiones hidrofóbicas NH ₂ terminales, unión al Ca ⁺² , induce protección
10	NSP4	No estructural	Glicoproteína transmembrana del RER, participa en morfogénesis, enterotoxina, induce protección
11	NSP5	No estructural	Básica, fosfoproteína, unión al ssRNA, proteína quinasa, interacción con NSP2 y NSP6
	NSP6	No estructural	Interacción con NSP5, presente en viroplasmos y en la mayoría de cepas

Una de las principales características de rotavirus es el proceso de reordenamiento (“reassorting” en inglés) es decir, cuando una misma célula es infectada por más de una cepa de rotavirus, éstas pueden, debido a la naturaleza segmentada del RNA, intercambiar fragmentos genéticos, dando lugar a nuevas cepas víricas con lo cual encontramos de forma natural una gran diversidad de cepas(86;87;91;92).

1.3.3-Clasificación

Los rotavirus se clasifican en grupos, subgrupos y, finalmente, serotipos/genotipos según las propiedades antigénicas de las proteínas VP6, VP7 y VP4.

La especificidad de **grupo** es determinada por la proteína VP6, habiéndose constatado hasta el momento 7 grupos (A, B, C, D, E, F, G).

Los rotavirus de los grupos A, B y C se detectan comúnmente en humanos y animales, mientras que los de los grupos D, E, F y G hasta el momento sólo se han detectado en animales. De entre todos, el rotavirus del grupo A es el mejor caracterizado y de mayor repercusión clínica, ya que es mundialmente el agente infeccioso más prevalente en la GEA infantil(87).

El grupo B ha producido epidemias anuales de diarrea en adultos en China(93;94) y en India(95) y brotes de diarrea en recién nacidos en China(96).

Respecto a rotavirus pertenecientes al grupo C, se han detectado en casos esporádicos de niños con diarrea(59;96-100)y en varios brotes(101-103).

Dentro del grupo A, han sido descritos diferentes **subgrupos** atendiendo a la presencia o ausencia de distintos tipos de epitopos inmunorreactivos frente a determinados anticuerpos. Se conocen el SG I, II, I+II, no-I no-II según sean reactivos o no a los anticuerpos monoclonales 255/60 y 631/9(104).

Los rotavirus más comúnmente encontrados en humanos pertenecen al SG II(105-110), mientras que el SG I es más común entre rotavirus que afectan a animales(105;111;112).

Muy recientemente, análisis moleculares han mostrado que hay sólo 2 subgrupos, el SG I y II(105) .

Las proteínas de la cubierta externa (VP7 y VP4) determinan la clasificación de rotavirus en los denominados **serotipos/genotipos** “G” (llamado así debido a que VP7 es una glicoproteína) y “P” (llamado así debido a que VP4 es sensible a proteasas).

Cuando el método de detección es inmunológico (se utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales tipo-específicos) se habla de serotipos, mientras que si el método de detección es molecular (se utiliza la RT-PCR con cebadores específicos de grupo en primer lugar y cebadores tipo-específicos en segundo lugar) se habla de genotipos.

En la actualidad y mundialmente se prefieren utilizar los métodos de biología molecular para la caracterización (genotipado) de cepas circulantes.

Para todos los genotipos G, están disponibles anticuerpos serotipo-específicos y hay una excelente concordancia de resultados entre genotipo y serotipo, es por ello que serotipos y genotipos llevan la misma numeración identificativa. Se han caracterizado 15 serotipos G y 15 genotipos G, de los que diez de ellos afectan al ser humano (G1 a G6, G8 a G10 y G12)(113).

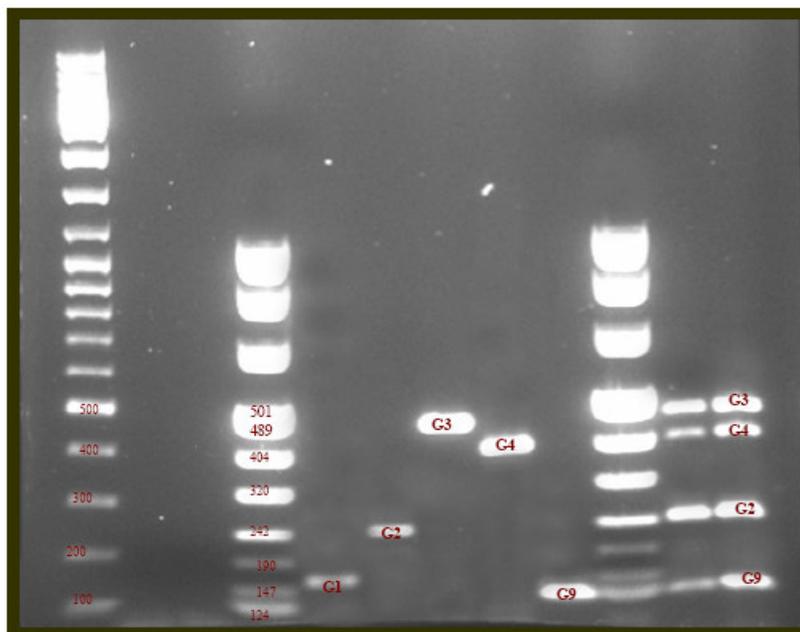


Figura 1.3. Principales genotipos G de rotavirus detectados mediante técnicas moleculares (RT-PCR).

Por el contrario, no están disponibles anticuerpos serotipo-específicos para todos los genotipos P, por lo que se utiliza una nomenclatura doble: los serotipos P se nombran por números arábigos libres, ej. P1A, P2, etc, mientras que los genotipos P se nombran por números arábigos entre corchetes, ej. P[4], P[8], etc.

Para entender lo anterior, permitasenos explicar la composición de la proteína VP4.

La proteína VP4 , mediante su escisión por una proteasa, la tripsina, se divide en dos subunidades VP5* y VP8*(85).

La subunidad VP8* contiene los principales lugares antigénicos para la especificidad serotípica, mientras que la subunidad VP5* contiene lugares responsables de la reacción cruzada entre diferentes VP4(114).

Sólo la variación nucleotídica existente entre los aminoácidos de las posiciones 84 y 180 de la subunidad VP8* ha sido útil para definir los epitopos específicos de P-tipo(115)

La poca disponibilidad de anticuerpos y antisueros que reconocieran específicamente los diferentes serotipos de la proteína VP4, llevó a la necesidad del estudio de sus propiedades basándose en la secuencia nucleotídica del gen que codifica para ésta(86).

Según los últimos datos publicados existen 14 serotipos P, de los que 9 han sido detectados en humanos(11;113;116), y 23 genotipos [P], de los cuales 11 han sido detectados en humanos(117).

Como las proteínas VP6, VP7 y VP4 de rotavirus están codificadas por diferentes segmentos de ARN (segmentos 6, 7-9 (dependiendo de la cepa) y 4, respectivamente), y como los rotavirus pueden tener varias combinaciones de diferentes grupos y tipos (debido a la recombinación de las cepas que coinfectan una misma célula), se ha establecido una nomenclatura consensuada para la designación de las diferentes cepas de rotavirus :

ej. rotavirus A/human/Wa/isol yr/G1P1A[8],
A/simian/RRV/G3P5B[3]

Donde:

A es el grupo de rotavirus

Seguido de la especie huésped donde se aisló (humano, simio, cerdo,etc)

Seguido del nombre de aislado (Wa, RRV, OSU, etc)

Seguido del año de aislamiento si está disponible

Seguido de G tipos (designando ambos, serotipo y genotipo)

Seguido de P tipos (serotipo en números libres, genotipo entre corchetes)(87;118).

1.3.4-Variabilidad molecular

La variabilidad antigénica de los rotavirus ha motivado la realización de múltiples ensayos para identificar los genotipos predominantes en los diferentes países. De esta manera se ha podido comprobar que se detectan importantes variaciones en la distribución de los tipos antigénicos circulantes entre diferentes poblaciones o periodos de tiempo.

Diferentes estudios de epidemiología molecular han permitido determinar que cuatro combinaciones de tipos G/P: P1A[8]G1, P1B[4]G2, P1A[8]G3, P1A[8]G4 representan entre el 88,5-95% de los tipos circulantes en todo el mundo y de ellas P1A[8]G1 es el que se detecta con mayor frecuencia globalmente, aunque como se verá a continuación, los tipos circulantes van cambiando dependiendo del área geográfica y a lo largo del tiempo (61;113;117;119;120).

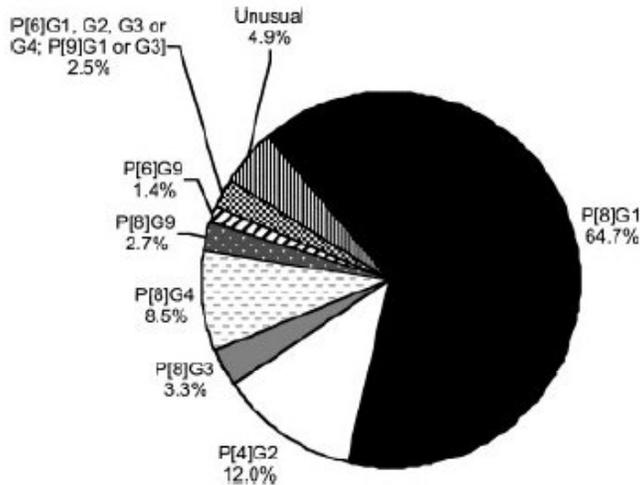


Figura 1.4. Distribución global de tipos G y P de rotavirus del grupo A, revisado de 124 estudios de 52 países pertenecientes a 5 continentes publicados entre 1989 y 2004(113).

Existen diferencias ya que en Norte América, Europa y Australia, las cuatro combinaciones más frecuentes representan el 90% mientras que en Sur América y Asia representan sólo el 68% y en África el 50%. La combinación P1A[8]G1 sola , representa alrededor del 70% de las infecciones por rotavirus en Norte América, Australia y Europa, mientras que representa el 30% en Sur América y Asia y el 23% en África.

Además, el serotipo G9 asociado con P[8] o P[6] está emergiendo con una frecuencia relativa del 4,1% del total de infecciones por rotavirus y en África el serotipo G8 se da con más frecuencia que el G3 o G4(113).

Con respecto al aumento de G9, se ha publicado recientemente un estudio realizado en Ecuador en el que se recogieron un total de 1.656 muestras de heces de pacientes con diarrea y de personas asintomáticas residentes en 22 comunidades remotas del noroeste de Ecuador entre agosto de 2003 y febrero de 2006. Se detectó rotavirus en el 23,4% de los pacientes-caso y en el 3,2% de los controles. Una submuestra de 47 de las 136 muestras positivas a rotavirus fue genotipada: el 72% fue del genotipo G9, y el 62% fue del genotipo P[8]G9. Como comparación se recogieron 29 muestras de heces positivas para rotavirus en un hospital de Quito durante el mes de marzo del 2006 y se genotiparon también: el 86% fueron del genotipo P[8]G9.

Pocos países han notificado tasas de detección de rotavirus P[8]G9 tan altas como las cifras que arroja este estudio(121).

Con respecto a la distribución de tipos de rotavirus en Europa, en la revisión sistemática realizada por U. Desselberger et al. sobre estudios realizados en los últimos 15 años (1994-2005) en Europa (Bélgica, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Irlanda, Italia, Holanda, España, Eslovenia, Suecia, Reino Unido, Austria, Dinamarca, Suiza y Turquía) en niños menores de 5 años, se llega a la conclusión de que los tipos más frecuentes son G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8], aunque la cepa emergente G9 se da en el 0,1-52%, siendo la combinación G9P[8] la más frecuente y otras cepas emergentes como G1 P[4], G2P[8] y G6P[9] se encuentran en un 0-11,3%. En este estudio se pone de manifiesto la gran variabilidad en la distribución de los diferentes tipos en cuanto a las diferentes áreas geográficas y periodos de tiempo, así como en las diferencias en cuanto a resultados obtenidos debido a la gran heterogeneidad en la metodología de los diferentes estudios revisados(117).

En el estudio REVEAL, realizado en más de 2.800 niños menores de 5 años de diferentes países europeos (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) durante octubre 2004 a septiembre 2005 se estima que las cepas predominantes son G1, G2, G3, G4 y G9 suponiendo el 98% del total de genotipos G circulantes, siendo el 2% restante debido a G6, G8, G10 y G12(11).

En un estudio publicado recientemente, los autores describen la emergencia del serotipo G12 del rotavirus (6,9% (67/971) especímenes testados) entre niños hospitalizados por gastroenteritis por rotavirus en Hungría durante el año 2005, lo que pone de manifiesto la gran variabilidad del rotavirus(122).

En España las combinaciones P1A[8]G1, P1B[4]G2, P1A[8]G3, P1A[8]G4 son las más frecuentes seguidas de G9, pero como se muestra en la tabla, encontramos diferencias en las frecuencias de cada una de ellas con respecto a los años de estudio.

Tabla 1.4. Diferencias en las frecuencias de los tipos de rotavirus según año de estudio en España.

Referencia	Años estudio	Orden de frecuencia
Cilla G.2000(57)	1984-1997	G1>G4>G2<G3
Wilhelmi I.1999(61)	1996-1997	G1>G4>G3
Buesa J.2000(119)	1996-1999	G1P[8]>G4P[8]>G2P[4]>G3P[8]
Roman E.2004(78)	1998-1999	G4>G1
	1998-1999	G4>G1>G2
Sánchez A.2004(63)	1998-1999	G4>G1>G9>G2=G3
	1999-2000	G4>G1>G9>G3>G2
	2000-2001	G1>G2>G4=G9
	2001-2002	G1>G2>G9>G3
Sánchez A. 2006(123)	2005	G9>G3>G1,G2,G4

Cabe señalar que en el año 2005 se evidenció en España un cambio importante de genotipo G respecto a años anteriores, siendo el predominante G9 seguido de G3, cocirculando con G1, G2 y G4(123).

Con relación a las cepas nosocomiales y comunitarias se ha demostrado que las cepas nosocomiales son iguales a las comunitarias (74) predominando G1, G2, G3, G4 y G9. Tan solo existe discrepancia entre los diferentes investigadores con respecto a las cepas encontradas en neonatos(73).

Hay que destacar que existen combinaciones G/P consideradas como inusuales que podrían deberse a varios mecanismos como:

- (1) Acumulación de mutaciones puntuales que pueden llevar a cambios antigénicos
- (2) Coinfección por dos o más cepas diferentes de una misma célula
- (3) Recombinaciones entre cepas humanas y animales, o incluso sólo animales procedentes de contagios interespecie , lo que podría provocar que surgiesen virus emergentes que circulen entre los humanos.

Todo ello hace que sea necesaria una vigilancia constante ya que la aparición y predominio de una cepa en una región determinada es imprevisible y puede variar de un año a otro(63).

1.4-Vías de transmisión y factores de riesgo del rotavirus

1.4.1-Vías de transmisión

Se trata de un virus muy contagioso ya que la dosis infectiva es muy pequeña (10UFC/ml) y la cantidad de virus excretada en heces es elevada ($>10^{10}$ UFC/ml)(81;124;125); además, está presente en las heces de la persona infectada antes de que comience la diarrea y su eliminación puede mantenerse como media hasta 10 ó 14 días después de la aparición de los síntomas(126).

La principal vía de transmisión es por tanto, el contacto directo o indirecto por vía fecal-oral principalmente a través de las manos(127;128).

También los vómitos podrían ser otra vía de transmisión, aunque esta alternativa está poco documentada(129).

Complementariamente, se han detectado partículas de rotavirus en orina y secreciones respiratorias altas(130), su papel en la transmisión es controvertida, si bien podría explicar el fallo en el control de la transmisión fecal-oral que se ha presentado en algunas epidemias(73;131-134).

En cualquier caso, la posibilidad de propagación del virus por parte de los portadores asintomáticos, podría estar jugando un papel relevante en el mecanismo de transmisión de la enfermedad(78;135).

Además de lo anterior, ha de señalarse que, al ser un virus relativamente resistente, puede vivir de 1 a 10 días en superficies no porosas y secas (como juguetes en casa y guarderías, instrumentos médicos en centros de salud y hospitales, etc)(73;136;137). Aunque suele adaptarse mejor a superficies con baja humedad (<50%)(138;139), también se ha descrito la detección de rotavirus en agua potabilizada de consumo humano, aguas contaminadas y mariscos cercanos a vertidos de aguas no depuradas(140-142). Todo lo anterior induce a pensar que la falta de higiene ambiental promueve la propagación del rotavirus.

Los factores climáticos también influyen en la incidencia de la enfermedad por rotavirus en las áreas con cambios estacionales marcados ya que es más común en los meses más fríos del año, aunque los picos de la infección pueden variar entre países y anualmente, sin embargo, en países con climas tropicales la enfermedad está presente a lo largo de todo el año(143).

También se ha especulado sobre el papel de los animales como fuente de rotavirus infecciosos para humanos. El hecho de que ciertos rotavirus animales compartan antígenos de neutralización con rotavirus humanos y que cepas animales hayan infectado humanos de forma natural, o que hayan intercambiado material genético con cepas humanas, refuerza esta hipótesis(144), pero la transmisión interespecie parece ser muy rara en la mayor parte del mundo y no se ha contrastado que los animales sean reservorio de cepas de rotavirus humanas(145).

Finalmente comentar que en el caso de contagio de rotavirus a nivel hospitalario (infecciones nosocomiales), se ha identificado al personal sanitario como principal vector de transmisión, seguido de los propios familiares. Por lo tanto, el lavado de manos del personal sanitario y de los familiares es de vital

importancia en la prevención de la enfermedad ya que el rotavirus puede sobrevivir al menos 4 horas en las manos humanas(21;73).

1.4.2-Factores de riesgo

Como se comentó en el punto anterior, el virus se transmite fundamentalmente por vía fecal-oral y es altamente contagioso. Dada esta circunstancia, las medidas higiénicas bloquean sólo parcialmente la transmisión. Por ello, prácticamente la totalidad de los niños se infectan por rotavirus en la primera infancia.

Donde mejor se han documentado los factores de riesgo es en el ámbito hospitalario. Así, encontramos que existe susceptibilidad edad-específica, siendo más propensos los niños pequeños (sobretudo entre 6 y 23 meses). Además el riesgo asociado al rotavirus se incrementa con la prematuridad y el bajo peso del niño al nacer, el tener inmunodeficiencias severas, la malnutrición y otras enfermedades concomitantes como la bronquiolitis o la gripe que suelen coincidir en el mismo periodo en los países templados (octubre a mayo con picos entre diciembre y marzo) (11;21;146).

Desde el punto de vista del manejo clínico, la duración de la hospitalización también influye, ya que el riesgo de tener infección por rotavirus aumenta hasta ser el 70% en estancias hospitalarias superiores a 6 días. Otras variables determinantes a tener en cuenta incluyen las carencias en la infraestructura de los servicios de pediatría y la falta de higiene de las instalaciones y del propio personal sanitario. Además, la limitada disponibilidad de equipamiento y la presencia de demasiados familiares en la habitación donde esté ubicado el niño, también aumentan el riesgo de infección por rotavirus(21;73).

1.5-Diagnóstico

Partiendo de la base de que la GEA por rotavirus es clínicamente indistinguible de otras diarreas víricas (147), el método de referencia en la actualidad para su detección es el **enzimoinmunoanálisis (EIA)** ya sea con anticuerpos policlonales o monoclonales frente a la proteína VP6 del rotavirus. Este método desplazó a la **microscopía electrónica** debido a que disponía de la misma sensibilidad pero era mucho más barato y fácil de utilizar. Sin embargo, el inconveniente de este método es la relativa falta de especificidad, ya que con frecuencia se presentan falsos positivos.

En la práctica clínica una de las alternativas utilizadas es la **aglutinación de látex** debido a que es más rápida y sencilla aunque menos sensible que el enzimoinmunoanálisis y con similares limitaciones de especificidad (145).

Otra alternativa es la **inmunocromatografía**, que es también rápida y sencilla, más sensible que la aglutinación de látex y menos sensible que el enzimoinmunoanálisis, presentando una semejante especificidad, por lo que es la más utilizada en la práctica clínica(148-150).

Otras técnicas como la **electroforesis en gel de poliacrilamida** son utilizadas en investigación. Pero aquí hay que destacar la mayor utilización y factibilidad paulatina de las técnicas de biología molecular, que utiliza la **reacción en cadena de la polimerasa-reacción inversa (PCR-RT)** con cebadores específicos junto con **técnicas de secuenciación**. Con esta técnica, podemos determinar el genotipo del virus y por tanto nos sirve como herramienta para ayudarnos a entender mejor el comportamiento y diseminación del rotavirus(61;119;145;151).

Un punto que es importante señalar es que la cantidad de cepas no tipificables que aparecen en los diferentes estudios depende de la metodología empleada para su determinación. De este modo, si sólo se utilizan técnicas de EIA pueden obtenerse de un 8 a un 46,2% de cepas no tipificables y esto puede ser debido a cepas mutantes que no reconocen los anticuerpos monoclonales o

debido a serotipos atípicos (G5, G6, G8, G10, G12) que no se detectan en los EIA regularmente(113).

La RT-PCR redujo la cantidad de cepas no tipificables, pero también pueden haber mutaciones espontáneas en el lugar de unión al cebador y no poder tipificarse.

En estudios donde se combinan EIA, RT-PCR y **pruebas de hibridación** se reduce el número de cepas no tipificables en 7,8-26,6%, siendo éstas debidas a variaciones genéticas del rotavirus(113).

Recientemente, para mejorar la detección y clasificación de los diferentes rotavirus, se han desarrollado y se están desarrollando otras metodologías, como la **hibridación de los oligonucleótidos por microarray**(152;153) y PCR-ELISA(154). Ambos ensayos son rápidos, fiables y de alta sensibilidad, además emplean múltiples pruebas tipo-específicas que proveen una elevada redundancia en los resultados, por lo que reducirán mucho los resultados erróneos o ambiguos(113).

1.6-Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la GEA causada por rotavirus, en el momento actual no existen fármacos específicos que eliminen el agente etiológico y por tanto eviten la evolución de la enfermedad, por lo que se recurre a medidas paliativas de la enfermedad como la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y el sostenimiento del estado nutricional del niño para evitar su fatal desenlace en algunas circunstancias.

De forma práctica, se recurre a:

-Rehidratación oral: este tratamiento consiste en reponer el agua y las sales minerales, permitiendo al organismo recuperarse, es por tanto, la manera más eficaz, segura y económica de corregir los estados de deshidratación, complicación más grave que puede poner en peligro la vida del niño.

El descubrimiento de las soluciones de rehidratación oral ha sido un gran avance, permitiendo salvar muchas vidas en todo el mundo y especialmente en los países en desarrollo.

Actualmente se prefiere la rehidratación oral a la intravenosa debido a que en general se puede decir que es más fisiológica, menos agresiva, requiere menor tiempo de hospitalización, favorece la alimentación precoz y es más económica pero estará contraindicada en la deshidratación grave(>15%), pérdidas fecales por encima de 10 ml/kg/hora, el íleo paralítico, la disminución del nivel de conciencia, estado séptico o shock hipovolémico y los vómitos intensos, por lo que se recurre a la **rehidratación intravenosa** en aquellos casos graves que llegan a ser hospitalizados(3;155-157).

-Inmunización pasiva: La inmunización pasiva, por lo general, se utiliza en casos de pacientes inmunodeprimidos que no pueden hacer frente a la infección por sí mismos. La administración de anticuerpos antirrotavirus (inmunoglobulinas humanas orales), han sido propuestos en recién nacidos con bajo peso al nacer pero no como uso rutinario debido a discrepancias en los resultados beneficiosos y a su elevado coste(158).

-Esmectita: es un agente adsorbente que actúa a nivel intraluminal. Su acción es hidrófila y tiene poder de fijación de las toxinas víricas del rotavirus produciendo una disminución del número de deposiciones y reduciendo el tiempo de emisión de heces líquidas. Por consiguiente, disminuye la duración de la diarrea pero no de la fiebre y vómitos, por lo que no se considera de gran utilidad(159).

-Racecadotril: es un fármaco antisecretor mediante la inhibición de la encefalinasa, enzima que se encuentra en la mucosa del intestino delgado y se encarga de favorecer la secreción de agua. Se utiliza en todas las diarreas secretoras ya que disminuye el volumen de líquido perdido con las heces, con lo que disminuye el volumen de la diarrea, las necesidades de rehidratación y por tanto, acorta la duración de la diarrea. El uso de este fármaco estaría especialmente indicado en el tratamiento inicial de niños con un elevado

número de deposiciones al día en los que se quiera acortar la duración de la diarrea(160;161).

-Probióticos: Los probióticos son microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios saludables al consumidor.

Las bacterias ácido lácticas como el *Lactobacillus GG* son capaces de sobrevivir una vez atravesado el tracto gastrointestinal y llegar al intestino donde parece ser que producen un aumento específico de células secretoras de IgA, estabilizan la barrera mucosa y refuerzan la microbiota intestinal alterada, todo ello se traduce en una disminución de la duración del episodio diarreico, pero hay diferencias con respecto a los resultados obtenidos en los diferentes trabajos de investigación publicados. Atendiendo a criterios de Medicina Basada en la Evidencia, en líneas generales puede concluirse que todavía son necesarios más estudio, pero algunas cepas probióticas muestran efectos beneficiosos que van de leves a moderados en las diarreas secretoras, como la producida por rotavirus, en lactantes y niños pequeños. El efecto beneficioso está asociado con la dosis administrada (superior con dosis >10⁹-10¹⁰ UFC) y momento de administración que es superior cuando se administra en las primeras 48 horas del inicio de la diarrea(161-168).

1.7-Prevención

Para empezar, es importante señalar la necesidad de promover las **medidas higiénicas** en guarderías y en centros sanitarios además de la educación a los padres para que tomen medidas en el hogar. Así, por ejemplo, en el hospital sería el lavado de manos del personal sanitario con preparados que lleven entre el 60-70% de etanol o isopropanol después de quitarse los guantes entre cada paciente y actividad, la protección personal a través de máscaras y ropa adecuada, la desinfección de superficies, así como del instrumental utilizado, con desinfectantes clorados, el aislamiento de los niños infectados con uso exclusivo de instrumental para ellos y limitar el tráfico de familiares(169-172).

Por consiguiente, parece que el lavado de manos tanto en la comunidad como en el hospital puede tener un papel importante en la disminución de la transmisión del rotavirus, y por tanto previene su infección, pero no hay estudios bien realizados que permitan cuantificar su efecto(173;174).

También son necesarias medidas higiénicas **ambientales** como el saneamiento de materias residuales, tratamiento de aguas y lavado de los alimentos(140-142).

La **leche materna** al llevar anticuerpos anti-rotavirus generados por la madre en infecciones previas, también protege al lactante. Por esta razón entre otras, se podría explicar la protección de los niños menores de 6 meses; parece que sí tiene un efecto protector durante el tiempo en que se está llevando la lactancia materna y básicamente su efecto consistiría en retrasar la aparición de las diarreas. Esto puede evitar hospitalizaciones al afectar las diarreas más severas a niños mayores, con mayor dificultad para deshidratarse, pero los datos existentes en la literatura son contradictorios(175-181).

El consumo de **probióticos** de forma regular como el Lactobacilus GG, L. acidophilus LB, Sacharomyces boulardii, Streptococcus thermophilus lactis, L. acidophilus, L. Bulgaricus, Streptococcus thermophilus y Bifidobacterium bifidum, al colonizar la flora intestinal, la defienden de microorganismos externos, aunque también hay datos conflictivos sobre el tema, por lo que son necesarios más estudios antes de llegar a conclusiones sólidas al respecto. En el momento actual, los datos orientan hacia el beneficio modesto de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en niños, particularmente al utilizar Lactobacilus GG, el cual ha demostrado un efecto consistente en la disminución de la duración de la diarrea. La heterogeneidad clínica y estadística de las intervenciones profilácticas no permite que las pruebas sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de gastroenteritis aguda infecciosa tengan un gran valor. Obviamente no se han observado efectos adversos de los probióticos(162-168;181-183).

Pero sobre todo, lo que prevendría la GEA por rotavirus junto con todas sus complicaciones y gastos sería la utilización de **vacunas** seguras y eficaces.

La vacunación es probablemente, la única medida de control que tendría realmente un impacto significativo en la incidencia de la enfermedad. De entre todos los serogrupos, los rotavirus del grupo A son los más importantes desde el punto de vista de la salud pública, ya que afectan a niños pequeños. El rápido desarrollo de la inmunidad tras la infección natural fue lo que determinó la insistencia en el desarrollo de una vacuna contra el rotavirus(184).

Con respecto a la inmunidad anti-rotavirus, encontramos dos conceptos relevantes en que existe un cierto acuerdo y en los cuales se basa la estrategia de vacunación :

- La infección natural confiere protección contra reinfección, aunque dicha inmunidad no es completa, y es más efectiva contra reinfecciones sintomáticas. Aunque el rotavirus puede infectar a un mismo niño en varias ocasiones, después del primer episodio, que es frecuentemente sintomático, las infecciones siguientes son, en su mayoría, asintomáticas o al menos de menor gravedad. Es probable que las repetidas reexposiciones que ocurren a lo largo de la vida tengan un efecto *booster*, manteniendo activa la inmunidad y evitando así nuevos episodios de infección sintomática.

- Los antígenos virales con capacidad de inducir anticuerpos que neutralizan el crecimiento del virus en líneas celulares y así mismo la infección sintomática en ratones expuestos al virus son VP7 y VP4.

En niños se ha correlacionado la presencia de anticuerpos séricos anti-VP7 con protección contra infección. La protección tiende a ser completa si el individuo presenta altas concentraciones séricas de anticuerpos contra el VP7 que circula en su área geográfica (fenómeno denominado *protección homotípica*).

Los niños con altas concentraciones séricas de anti-VP7 expuestos a un rotavirus de serotipo diferente tendrán una protección parcial (*protección heterotípica*). Estos niños pueden infectarse aunque tienden a tener infecciones leves o asintomáticas. Es posible, aunque poco frecuente, que un niño tenga dos infecciones sintomáticas graves lo cual será más frecuente si el segundo virus es completamente diferente al primero(120).

Las estrategias de desarrollo de vacunas han sido fundamentalmente dos. La primera basada en el uso de una sola cepa de rotavirus (denominada vacuna monovalente) obtenida de animales o humanos, y la segunda basada en el uso de más de una cepa de rotavirus (vacuna multivalente) que incluye varios virus de diferentes serotipos producto de reordenamientos entre virus animales y humanos(145).

Las vacunas monovalentes animales se basan en el concepto de inmunidad heterotípica que supone que la protección conferida por la vacuna permitirá proteger contra el rotavirus humano natural aunque su tipo VP7 y/o VP4 sean diferentes a la vacuna. La protección contra el rotavirus de serotipos diferentes a la vacuna podría estar conferida por la inmunidad inducida contra el componente VP4, en el caso de ser compartido, y/o contra otros epítomos virales no reconocidos hasta la fecha.

De esta manera se desarrollaron las primeras vacunas (RIT4237, WC3, RRV, LLR) basadas en rotavirus obtenidos de vacunos, simios y ovejas. Los estudios de eficacia con estas vacunas no fueron consistentes; se demostró una eficacia protectora aceptable en Finlandia pero no en países en desarrollo. Esta estrategia de desarrollo se ha abandonado y ha sido reemplazada por el uso de virus de procedencia humana y de virus reordenados. Sin embargo, debe mencionarse que existe una vacuna licenciada y en uso en China, con cepa originaria de oveja, producida por el Instituto Linzhou(23;120).

Las vacunas monovalentes humanas se basan en el concepto de que un rotavirus obtenido de un ser humano protegerá más eficazmente contra infección que un virus obtenido de un animal. Entre ellas se encuentra la RIX4414, derivada de la cepa humana G1 (89-12) (Rotarix®)(185) .

También encontramos que rotavirus obtenidos de recién nacidos asintomáticos de variados serotipos, son candidatos a vacunas que se encuentran en diferentes fases de desarrollo (M37, IE32,116E)(120).

Las vacunas multivalentes (RRV-humano: Rotashield®, WC3-humano: Rotateq®, UK-humano) mantienen el concepto de utilizar un virus animal como base (virus simio o bovino) modificado en su VP7 y/o VP4 mediante reordenamiento genético. Los virus seleccionados son quimeras que incluyen 10 segmentos genéticos del virus animal original y un segmento correspondiente a aquel que codifica para la proteína VP7 o VP4 del virus humano. De esta manera las vacunas multivalentes incluyen a cuatro o cinco virus reordenados antigénicamente diferentes, cubriendo así los serotipos predominantes, G1, G2, G3, y G4 en caso de Rotashield® y G1, G2, G3, G4 y P8 en el caso de Rotateq® (120;145;186).

Actualmente se continua en la investigación de nuevas vacunas, algunas de las cuales aparecen en la tabla siguiente:

Tabla 1.5. Vacunas antirotavirus candidatas(120)

Cepa	Serotipo(s)	Institución *	Origen de cepa	Etapa de desarrollo
<i>Virus animales</i>				
LLR	P[12]G10	Inst. Lanzhou, China	Ovejuno	Licenciada en China
NCDV	P6[1]G6	SmithKline	Bovino	Detenido
WC3	P7[5]G6	SmithKline	Bovino	Detenido
RRV	P5B[3]G3	NIH	Simio	Detenido
<i>Virus humanos</i>				
85-12	P1A[8]G1	GSK Rotarix®	Humana atenuada	Licenciada
RV3	P2A[6]G3	U. Melbourne	Neonatal	Fase II
116E	P8 [11]G9	Bharat Biotech, India	Neonatal	Fase I
I-E32	P8[11]G10	Bharat Biotech, India	Neonatal	Fase I
M37	P[3]G1	NIH	Neonatal	Detenido
<i>Virus reordenados</i>				
RRV-humano	G1-G4, P5B[3]	Wyeth Rotashield®	Simio-humano	Retirada
WC-3-humano	G1-G4, G6 P1A[8], P7[5]	MSD RotaTeq®	Bovino-humano	Licenciada
UK-humano	G1-G4, P7[5]	NIH	Bovino-humano	Fase II

* Institución con la cual se identifica el desarrollo de la vacuna; no corresponde necesariamente a la institución en donde se originó la cepa vacinal.

Situación actual de las vacunas

Rotashield®, vacuna recombinante mono rhesus-humana, tetravalente(RRV-TV)(G1-G4), oral, de virus vivos atenuados producida por laboratorios Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics fue la primera vacuna introducida y recomendada frente a las infecciones por rotavirus.

Autorizada en Estados Unidos en agosto de 1998 después de haber realizado ensayos clínicos que aseguraban una elevada seguridad y eficacia, fue recomendada por el comité asesor de vacunas del CDC y por la Academia Americana de Pediatría. Pero después de incluirla en el calendario vacunal en enero de 1999 y de administrarla a más de medio millón de lactantes, en Julio del mismo año el CDC recomendó posponer la vacunación temporalmente , por su posible asociación con invaginación intestinal, para posteriormente, basándose en la información científica disponible, suspender definitivamente su recomendación de empleo en octubre de 1999 al tiempo que se dejó de fabricar.

El riesgo de invaginación intestinal asociado a Rotashield parece menor de lo que originariamente se asumió; en un principio, se estimó un riesgo de invaginación intestinal de 1/2.500-4.300, niños vacunados. Estudios posteriores llegaron al consenso de que el riesgo asociado a invaginación intestinal tras administrar la vacuna era de 1/10.000 y por último de 1/32.000 casos de invaginación por niño vacunado, asumiendo que el riesgo estaba asociado con la edad, ya que la mayor incidencia de invaginación en niños no vacunados se da entre los 4 y 9 meses de edad y el 80% de los casos de invaginación detectados en niños vacunados se dio en los que recibieron la primera dosis a una edad igual o mayor de 3 meses(186-192).

LLR es una vacuna atenuada monovalente de cordero (G10P[12]) comercializada desde 2001 hasta la actualidad en algunas regiones de China aunque no pertenece al programa de inmunizaciones nacional de China ni de ninguna otra parte y de la cual se dispone de poca información sobre su eficacia y seguridad(23;193).

Rotarix® fue autorizada en primer lugar en Méjico en julio de 2004 y comercializada en enero de 2005. Actualmente se comercializa en varios países incluida la Unión Europea donde se aprobó su licencia por la EMEA en febrero de 2006 y comenzó a comercializarse en julio de 2006.

En el ensayo clínico realizado en 11 países de Sur América y en Finlandia se vio una elevada seguridad en general y frente a invaginación intestinal ya que se realizó el estudio de seguridad en 63.225 niños, y una elevada eficacia tanto para GEA (aproximadamente 70%), como frente a GEA grave y hospitalización (85%) y GEA muy grave (100%)(23;120;185;186;194).

Rotateq® está siendo utilizada en varios países como EEUU tras ser autorizada por la FDA en febrero de 2006. También en la Unión Europea, donde se aprobó su licencia por la EMEA en junio de 2006 y comercializada en enero de 2007. En el ensayo clínico realizado en 5 países europeos, Estados Unidos, 5 países de centro y Sur América y Taiwán se observó, tras el estudio realizado en 68.038 niños una elevada seguridad frente a invaginación intestinal, y una elevada eficacia tanto para GEA de cualquier causa (aproximadamente 70%), como frente a GEA grave y hospitalización (98%) y GEA muy grave (100%)(23;120;186;194;195).

Hay que señalar que las escalas de gravedad clínica de GEA utilizadas en cada estudio [escala de 20 puntos de Vesikari en Rotarix® (196) y escala de 24 puntos de Clark en Rotateq®(176;195;197;198)] han sido diferentes. Por tanto, se ha de tener mucha precaución a la hora de comparar los valores de eficacia de ambas vacunas.

En cualquier caso, en los ensayos clínicos realizados, ambas vacunas han demostrado que son seguras y eficaces y que no están relacionadas con la invaginación intestinal.

Por lo tanto, en España disponemos actualmente de las vacunas Rotarix® (julio 2006) y Rotateq® (enero 2007) para prevenir la GEA por rotavirus, vacunas que han demostrado ser seguras y eficaces en sus respectivos ensayos clínicos y, aunque de momento no están incluidas en los calendarios vacunales promovidos por las autoridades del Sistema Nacional de Salud, sí se pueden comprar en las farmacias y administrar a voluntad de los padres tras la recomendación de los pediatras. No obstante, dado que tienen un precio elevado, son necesarios estudios epidemiológicos sobre el rotavirus para la correcta toma de decisiones a la hora de aplicar una política sanitaria adecuada en cuanto a la introducción de la vacuna en el calendario vacunal.

1.8-Coste económico de la GEA por rotavirus

Con respecto al coste de la enfermedad, en una revisión de trabajos publicados en Europa (Escocia, Austria, España, Irlanda, Suecia, Inglaterra, Francia y Finlandia) se estima que el coste médico directo de hospitalización por GEA debida al rotavirus oscila entre 1 y 10 millones de € al año, siendo de 3,6 millones al año en España, encontrando evidentes diferencias en cuanto a los resultados debido a las diferencias en el tamaño de la población y la metodología utilizada en los diferentes estudios revisados(199).

Otra estimación del coste directo de hospitalización en Europa es la realizada por el comité de expertos europeos sobre rotavirus (PROTECT:Pediatric ROTavirus European CommitTee) que calculan un coste medio de 1.417€ por caso con un rango de entre 691 € en Polonia y 1.773 € en España(44).

En el citado estudio europeo REVEAL (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido) se estima que el coste social total por episodio de GEA por rotavirus en niños menores de 5 años (incluyendo coste médico directo, coste médico indirecto y costes indirectos), es de 166-473 € por caso

en atención primaria, 334-770 € por caso en servicios de urgencias y 1.525-2.101 € por caso en hospitalizaciones(200).

En otro estudio reciente realizado en Dinamarca con datos obtenidos desde enero de 1994 a julio de 2005 del registro del sistema nacional de salud danés, se obtienen estimaciones mediante dos diferentes modelos (método de la regresión de Poisson y método indirecto de Brandt), con los que se estiman los ingresos asociados al rotavirus por 1.000 niños y año entre 2,4 y 2,5 para niños menores de 5 años de edad y 4,9 y 5,3 para niños menores de 2 años de edad, lo que representa unos costes médicos directos de 1,7–1,8 millones de dólares americanos por año(201).

Con respecto al coste de la GEA nosocomial por rotavirus, en una revisión realizada sobre trabajos publicados en Europa (Francia, Polonia, Austria y Reino Unido) se estima que puede ser más de 2.500 € por infección. No obstante, la complejidad de evaluar el coste adicional de una infección nosocomial y el hecho de la heterogeneidad en cuanto a la población estudiada, la metodología empleada y los costes evaluados (unos trabajos incluyen únicamente costes médicos directos de hospitalización y otros trabajos incluyen costes directo e indirectos) de los trabajos revisados, lleva a que esta cifra deba ser tomada con precaución (21).

En otro estudio reciente realizado en Francia, se estima mediante un modelo matemático que en ausencia de una vacunación universal por rotavirus, en una cohorte de niños en Francia seguidos desde el nacimiento hasta los 5 años, 336.738 padecerán GEA por rotavirus, de los cuales 33.386 serán hospitalizados, 14 morirán y más de 279.000 días de trabajo serán perdidos por los padres, lo que supondrá un coste de 63 millones de € al sistema nacional de salud, que en el supuesto de incluir costes indirectos puede alcanzar los 117 millones de € (202).

En otro estudio realizado en Uzbekistán sobre coste-eficacia de la vacuna frente a rotavirus se estima que en ausencia de vacunación, el riesgo de hospitalización por infección debida a rotavirus en niños de 5 años es de 10/1.000, con un coste de 406.000 dólares anuales (89% costes médicos directos y 11% costes indirectos y costes no médicos) y una mortalidad de 0,7 por 1.000; con lo que llega a la conclusión de que la vacunación podría reducir en un 91% la tasa de hospitalizaciones y de muertes, y sería coste-efectiva si el precio de la vacuna oscilara entre 2 y 25 dólares por niño(203).

Tabla 1.6. Coste económico de rotavirus en Europa

Publicación	Costes directos	Costes indirectos	Costes directos + costes indirectos
Rheingans et al. revisión 2006(199)	1-10 millones €/ año		
PROTECT revisión 2006(44)	691-1773 €/ caso		
Estudio prospectivo REVEAL 2006(200)			166-473€/ caso en atención primaria 334-770€/ caso en urgencias 1.525-2.101€/caso en hospital
Fischer et al. retrospectivo Dinamarca 2006(201)	1,7-1,8 millones de \$/ año		
Gleizes et al. revisión nosocomial 2006(21)			135-2.602 € adicionales/ caso de GEA nosocomial por rotavirus
Huet et al. estimación Francia 2007(202)	63 millones € en 5 años		117 millones € en 5 años

En España, en una estimación realizada en un estudio basada en datos del CMBD y del SIM del año 2.000 para un total de 2.282 ingresos anuales por esta patología en niños menores de 5 años se estima que el coste directo de hospitalización es de 3,6 millones de € al año(43).

En otro estudio reciente en el que se analiza el coste de hospitalización en menores de 5 años durante un periodo de 5 años (2000-2004) con datos extraídos del CMBD del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y utilizando un modelo del CDC adaptado para países europeos, estima que el coste de hospitalización por rotavirus es de 123.262 € al año(204).

A estos costes directos por el consumo de recursos sanitarios derivados de la hospitalización habría que añadir la asistencia en urgencias y en atención primaria. Así en el estudio REVEAL, los datos que se estiman sobre el coste médico directo, no médico y coste indirecto en España por episodio hospitalizado es de 1.552 €, en servicio de urgencias de 409 € y en atención primaria de 166 €(200).

En un estudio observacional prospectivo realizado durante un año (junio 2003-junio 2004) en niños de 1-14 años en un hospital de Gerona donde ingresaron un total de 393 niños por cualquier causa, 62 por GEA y 18 por rotavirus, se estimó el coste directo de hospitalización por rotavirus utilizando la metodología propuesta por el grupo de trabajo sobre el consumo de recursos de la Unión Catalana de Hospitales. Para el cálculo del coste de cada episodio de gastroenteritis se contabilizaron los días de estancia hospitalaria (media de 3,6 días/episodio) y su consumo de farmacia, las visitas de urgencias y atención primaria relacionadas y las pruebas complementarias realizadas, con lo que se estimó que el coste por episodio es de 773,9 € (IC 95%:638,01-909,81)(205).

En un artículo publicado recientemente sobre un estudio observacional prospectivo en España en el que se miden los costes indirectos de la GEA por rotavirus en niños menores de 2 años, se estima que el total de los costes indirectos (en los que se incluyen coste de viajes, material utilizado como medicinas, horas de trabajo perdidas por los padres, cuidados adicionales, comidas fuera de casa, etc) supone en media 427,6 € por familia; también se realiza una estimación de los costes indirectos en niños menores de 5 años que requieren hospitalización a partir de datos de otras publicaciones españolas, resultando en 3,2 millones de € cada año. (206).

Tabla 1.7. Coste económico de rotavirus en España

Publicación	Costes directos	Costes indirectos	Costes directos +costes indirectos
Gil et al. retrospectivo España 2004(43)	3,6 millones €/ año		
Luquero et al. retrospectivo Hops universitario Valladolid 2000-2004 (204)	123.262 €/ año en un hospital univeristario		
Estudio prospectivo REVEAL en España 2006(200)			166 €/ caso en atención primaria 409 €/ caso en urgencias 1.552 €/ caso en hospital
Parada et al. prospectivo Gerona 2007(205)			773,9 €/ caso
Martinón et al. prospectivo Galicia 2008(206)		427,6 €/ caso 3,2 millones €/ año	

Con los pocos estudios económicos realizados al respecto, se hace muy difícil la estimación precisa tanto de los costes directos médicos o familiares como de los costes indirectos. Además, existe gran variabilidad en la metodología empleada y diferencia de costes entre los diferentes países por lo que se llega a la conclusión de que se deben realizar más análisis coste-efectividad estandarizados si queremos disponer de estimaciones más precisas.

1.9-Justificación y pertinencia del estudio

Como ya se ha visto con anterioridad, la GEA por rotavirus es una enfermedad de una elevada incidencia que, a pesar de tomar medidas preventivas higiénico-sanitarias, sigue presente año tras año ocasionando trastornos de salud principalmente en lactantes en todo el mundo, que en gran número son hospitalizados debido a las complicaciones de la enfermedad como la deshidratación, que ocasiona la pérdida de jornadas laborales de los padres y que incluso puede producir la muerte del niño.

Además, el rotavirus es un virus con una elevada capacidad de variación genética no solo con respecto a las diferentes áreas geográficas, sino que también se produce variación en diferentes periodos de tiempo dentro de una misma área.

Como hemos visto anteriormente, se han realizado estudios sobre la epidemiología de rotavirus en algunos lugares del mundo aunque no en todos, existiendo pocos estudios epidemiológicos con respecto a la GEA nosocomial por rotavirus sin encontrar ninguno conocido hasta la fecha en nuestro medio.

A pesar de la evidencia que se va acumulando, aún no existe suficiente información para determinar cuántos casos de GEA por rotavirus se dan en nuestro entorno y con qué gravedad se dan; no existen datos objetivos sobre cuántos son hospitalizados y cuántos niños van a padecer la enfermedad por estar ingresados en el hospital; y tampoco sabemos cuánto cuesta a la sociedad, tanto a nivel de los padres como de las instituciones sanitarias.

Por nuestra parte llegamos a la conclusión inicial de que, si no disponemos de los datos de cuántos casos se dan, cuándo se producen, cuántos originamos por la hospitalización, cuánto coste económico supone, no podremos tomar las medidas adecuadas para solucionar el problema.

Todo ello nos llevó a la convicción de que son **necesarios** más estudios de investigación epidemiológicos de la GEA por rotavirus para, en primer lugar, estimar nuestra situación y en segundo lugar, poder tomar decisiones adecuadas en las políticas sanitarias. A partir de la motivación subyacente generada, surge este estudio epidemiológico de la GEA por rotavirus con la intención de arrojar luz a las preguntas más importantes a la hora de valorar un problema para poder con posterioridad resolverlo.

2-OBJETIVOS

2.1-Objetivos principales

- Describir la prevalencia estimada de gastroenteritis aguda por rotavirus y su distribución por genotipos, en la población infantil que ingresa en la Unidad de Lactantes de tres hospitales seleccionados representativos de los niveles de atención (uno comarcal, otro provincial y otro terciario) en la provincia de Valencia, durante el periodo de estudio.
- Estimar la incidencia de gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus y su distribución por genotipos, en la misma población de estudio.

2.2-Objetivos específicos

- Caracterizar la contribución de las infecciones por rotavirus al total de casos de gastroenteritis.
- Describir la contribución de otros virus al total de casos de gastroenteritis.
- Estimar la contribución de las infecciones por rotavirus al total de casos de gastroenteritis nosocomial.
- Identificar las características clínicas y epidemiológicas de la GEA por rotavirus.
- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la GEA comunitaria y nosocomial por rotavirus.
- Estimar el coste económico de la GEA comunitaria y nosocomial por rotavirus.

3-MATERIAL Y MÉTODOS

3.1-Definiciones

Para el presente estudio se utilizan las definiciones incluidas a continuación:

Hospitalización

En este estudio, se define como el ingreso en las salas de hospitalización participantes en el estudio.

Gastroenteritis aguda

Una gastroenteritis aguda (GEA) se define como:

- Presencia de, al menos, una deposición líquida o dos deposiciones semilíquidas en un periodo de 24 horas(20).

Los síntomas deben haber ocurrido en los últimos siete días antes de la visita médica, no debe existir un diagnóstico previo de enfermedad crónica del tracto gastrointestinal donde los síntomas sean compatibles con la definición de GEA (ej. enfermedad celíaca, Hirschsprung...) y deben estar precedidos por un periodo sin síntomas de al menos 14 días.

Gastroenteritis por rotavirus

Una gastroenteritis por rotavirus se define como:

- una gastroenteritis aguda (según la definición anterior)
- y
- la determinación de un genotipo de rotavirus o al menos un resultado positivo para rotavirus mediante RT-PCR VP6

Gastroenteritis de origen comunitario

Se define como una gastroenteritis de origen comunitario aquella gastroenteritis cuyos síntomas se inician antes del ingreso hospitalario o en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria.

Gastroenteritis de origen nosocomial

Se define como una gastroenteritis nosocomial aquella gastroenteritis cuyos síntomas se inician tras 48 horas después del ingreso hospitalario y hasta un máximo de 72 horas después del alta hospitalaria(18;20;21;75;81;207;208).

Fecha de inicio de la GEA

Se considera como fecha de inicio de la GEA, el día en que se produce la primera deposición líquida, o semilíquida, siempre y cuando existan, al menos 2 deposiciones de estas características en un plazo de 24 horas.

Fecha de fin de la GEA

Se considera como fecha de fin de la GEA el último día en que se cumple el criterio de GEA o el día anterior a aquel en que se cumple el siguiente criterio: se producen menos de 3 deposiciones blandas ó menos de 2 deposiciones semilíquidas.

Duración de los síntomas

La duración de los síntomas se calcula como la diferencia entre la fecha de fin y la fecha de inicio + 1 día.

3.2-Tipo de estudio / diseño epidemiológico

Se trata de un estudio epidemiológico observacional descriptivo, de corte transversal, con componente de seguimiento prospectivo y multicéntrico, en una población de niños con edades comprendidas entre un mes y 23 meses en el ámbito de la provincia de Valencia.

3.3-Población a estudio

3.3.1-Definición de población diana

La población a estudio está constituida por niños con edades comprendidas entre un mes y 23 meses, ingresados en las unidades de lactantes de centros representativos de los diferentes niveles de atención hospitalaria en la provincia de Valencia durante el periodo de estudio comprendido entre octubre de 2006 y marzo de 2007, ambos inclusive.

3.3.2-Población de accesibilidad muestral

En el marco poblacional arriba especificado y con el objeto de obtener una muestra definida de la citada población diana, se seleccionaron tres centros representativos de los niveles de atención hospitalaria de la provincia de Valencia:

- Comarcal: **Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, València**

Servicio de Pediatría, 4ª planta

Sección lactantes

Ctra Játiva-Silla Km 2, Játiva 46800 (Valencia)

- Provincial: **Hospital Doctor Peset, Valencia**

Servicio de Pediatría, 7ª planta

Avda. Gaspar Aguilar 90, Valencia 46017

- Terciario: **Hospital La Fe, Valencia**

Hospital Infantil.

Sección Infecciosas

Sección de lactantes pediátricos

Sección de lactantes quirúrgicos

Avda Campanar 21, Valencia 46009

3.3.3-Criterios de inclusión

Niños de la población diana que cumplen la definición de caso clínico de gastroenteritis aguda (ver definición de GEA) y las siguientes características:

- desde el punto de vista de ingreso y desarrollo de la afección:
 - ingresan en alguno de los centros participantes con síntomas de GEA tal y como se recoge en la definición de caso clínico
 - desarrollan síntomas de GEA durante el ingreso o en un plazo máximo de hasta 72 h después del alta hospitalaria de alguno de los centros participantes
- sus padres/tutores aceptan firmar el consentimiento informado.

3.3.4-Criterios de exclusión

Complementariamente a lo anterior, y además de la lógica exclusión de los niños que no presenten sintomatología de gastroenteritis:

- se excluyen los niños con diarrea de más de 10 días de evolución, con historia previa de enfermedades gastrointestinales de origen no infeccioso (ej. enfermedad celíaca, Hirschsprung...) o con intoxicaciones clínicamente precisadas.

3.4-Tamaño muestral

Para obtener una muestra representativa de los ingresos de la provincia de Valencia se eligieron por conveniencia tres hospitales representativos de los tres niveles de atención: uno comarcal, uno secundario y otro terciario.

Teniendo en cuenta que los *hospitales-tipo* predeterminados presentan un número de ingresos anuales de 3.150 casos, se previeron aproximadamente 1.575 ingresos en los meses de estudio. Si consideramos que la incidencia de GEA nosocomial en los estudios de referencia se sitúa en torno al 9%(78), con el tamaño de muestra antes citado (1.575 ingresos) estimamos que podríamos llevar a cabo estimaciones con relativa precisión ($\pm 1.5\%$), con un nivel de confianza del 95% (EpiInfo® versión 6).

3.5-Desarrollo del estudio

3.5.1- Procedimiento de inclusión de casos

Nota aclaratoria previa: a continuación se describen los procedimientos utilizados, presentándolos de forma consistente a tiempo presente, tal y como constaba en el protocolo de estudio aunque el trabajo de campo tuvo lugar entre octubre de 2006 y marzo de 2007, tal y como se hizo explícito anteriormente.

A efectos prácticos los niños se agrupan en función del momento en el que se produce su inclusión en el estudio:

- a) Inclusión durante el ingreso: Niños cuyo motivo de ingreso en alguno de los centros hospitalarios participantes es la GEA o niños que desarrollan síntomas de GEA durante su ingreso aunque el motivo de ingreso sea distinto de la GEA.
- b) Inclusión tras el alta: Niños que desarrollan síntomas de GEA en un plazo máximo de 72 horas después del alta hospitalaria.

a) Procedimiento de inclusión de niños ingresados

Con objeto de identificar a las personas susceptibles de ser incluidas en el estudio, el coordinador de cada centro procede a revisar, de lunes a viernes, en el Sistema de Información de Urgencias (SIU) del Hospital, los ingresos a través de urgencias que se produjeron en las 24 horas anteriores.

El lunes se revisan los ingresos de las 0 horas del viernes hasta las 24 horas del domingo inmediatamente anteriores. Esta dinámica de revisión se lleva a cabo durante todo el periodo de estudio. Son excepción los días festivos; después de un festivo se actúa como si fuese un lunes, revisando, además, los ingresos producidos en las 24 horas anteriores al(los) día(s) festivo(s).

Se detecta, a través de los registros del hospital (SIU, historia clínica, registro de enfermería) a los niños que ingresan con GEA (según definición) y a los niños que ingresaron por otra patología pero que desarrollan síntomas de GEA durante el ingreso.

Una vez identificados los casos, se registran en un listado de casos (ver anexo *Listado de casos*). Se ofrece la participación en el estudio a todos aquellos niños que ingresan en alguno de los centros participantes con síntomas de GEA que cumplen la definición clínica de caso, o que desarrollan síntomas de GEA durante la estancia hospitalaria.

Cuando se obtiene el consentimiento informado, se cumplimenta el CRD (ver anexo *Cuaderno de recogida de datos*) accediendo a los registros del hospital (Historia clínica, hoja de registro de enfermería) y se recoge y almacena la muestra de heces del niño.

b) Procedimiento de inclusión de niños tras el alta

Con objeto de recuperar los casos de GEA nosocomial cuyos síntomas se inician tras el alta hospitalaria, se realiza contacto telefónico con todos aquellos niños dados de alta de las unidades participantes.

Previamente al alta hospitalaria se entrega una hoja informativa (ver anexo *Hoja informativa*) a todos los padres o tutores de los niños ingresados con edades comprendidas entre 1 mes y 2 años para informar de la posterior llamada telefónica que se realiza en el estudio.

Diariamente se cumplimenta un formulario con todas las altas hospitalarias (ver anexo *Listado de altas*) que sirve como documento fuente para realizar los contactos telefónicos.

Se realizan un máximo de tres intentos de contacto telefónico para cada paciente, entre el 4º (>72 h tras el alta) y el 6º día tras el alta. Los intentos de contacto telefónico se recogen en un formulario (ver anexo *Listado de llamadas telefónicas*).

Se ofrece la participación en el estudio a aquellos niños que refieren haber presentado síntomas de GEA en las primeras 72 h después del alta. En caso de que los padres deseen participar en el estudio se les solicita una serie de datos por teléfono para cumplimentar un cuestionario (ver anexo *Encuesta telefónica*) y se pide que acudan lo antes posible y con una muestra de heces al hospital donde su hijo estuvo ingresado.

3.5.2- Procedimiento general de recogida de datos

3.5.2.1- Adjudicación del código de identificación del estudio

A todos los niños incluidos en el estudio se les asigna un código de identificación del paciente.

El código de identificación está compuesto por una letra y cuatro cifras correspondientes a:

- Letra referida al Centro Hospitalario:
 - o **F**: H. La Fe
 - o **P**: H. Dr. Peset
 - o **X**: H. Lluís Alcanyís
- 4 cifras que son números correlativos (de 0001 a 9999) referidos a la inclusión y que son adjudicados en orden cronológico.

Ejemplo: |_F_|-|_0_|_0_|_0_|_1_|

Para cada episodio de gastroenteritis se mantiene el mismo código de identificación, y está presente en el listado de casos, el CRD, el tubo de muestra fecal, y la lista de envío de muestras.

Dos episodios de gastroenteritis pueden considerarse como episodios diferentes cuando existe entre ellos un periodo libre de síntomas de al menos 14 días.

En caso de un nuevo episodio en un paciente ya incluido en el estudio, se adjudica un nuevo código de identificación.

3.5.2.2- Instrumentos de recogida de datos

Para cada paciente que cumple los criterios de inclusión se cumplimentan dos cuestionarios:

1- Cuestionario clínico en papel cumplimentado por los investigadores de cada hospital (ver anexo *Cuaderno de recogida de datos*).

2- Cuestionario microbiológico con los resultados del análisis de la muestra en formato excel cumplimentado por los investigadores del CNM del ISCIII.

Cuestionario Clínico

El CRD se cumplimenta tras la inclusión del paciente durante la visita inicial. Este cuestionario incluye las siguientes variables:

Tabla 2.1. Cuestionario clínico

CUESTIONARIO CLÍNICO PARA LOS INVESTIGADORES DEL HOSPITAL:
Factores socio-demográficos <ul style="list-style-type: none">- Fecha de nacimiento- Sexo
Parámetros clínicos <ul style="list-style-type: none">- Fecha de ingreso en el hospital- Fecha de alta en el hospital- Si se trata de un reingreso- Motivo de ingreso- Diagnóstico al alta- Fecha de inicio síntomas de gastroenteritis (diarrea, vómitos, fiebre,...)- Fecha fin de síntomas de gastroenteritis- Tipo de lactancia- Puntuación del grado de severidad con las escalas de gravedad- Tratamientos- Absentismo laboral de los padres

El CRD incluye una etiqueta de identificación con el mismo código de identificación de la etiqueta adhesiva del tubo de muestra.

Cuestionario microbiológico

Tabla 2.2. Cuestionario microbiológico

CUESTIONARIO MICROBIOLÓGICO PARA LOS INVESTIGADORES DEL CNM :
Resultados de las pruebas realizadas en el CNM:
- Detección de Rotavirus, y determinación del genotipo, si aplicable
- Detección de Adenovirus
- Detección de Astrovirus
- Detección de Calicivirus (norovirus y sapovirus)

3.5.3-Proceso de identificación de rotavirus en la muestra

3.5.3.1-Recogida y conservación de la muestra

Se obtiene una muestra de heces (aproximadamente 5 g y no menos de 1,5 g) preferiblemente dentro de las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas y siempre dentro de los primeros 14 días, para la determinación de rotavirus.

No se aceptan muestras recogidas con hisopo rectal.

Se utiliza un tubo seco de 5 ml para recoger toda la cantidad de heces que es posible y es conservado en un congelador a -20°C hasta su envío. Los tubos son identificados mediante una etiqueta adhesiva con el mismo código de identificación que el que aparece en el CRD.

3.5.3.2-Identificación de la muestra

Las muestras de heces son identificadas mediante una etiqueta adhesiva que contiene el código de identificación del paciente.

- se usan para:
 - o Identificación del tubo seco de muestra
 - o Identificación del CRD, lista de envío de muestras, consentimiento informado, listado de casos de GEA
- Nueve etiquetas se conservan en el CNM para identificar los tubos utilizados durante el análisis de la muestra.

3.5.3.3-Transporte de la muestra

Las muestras son enviadas a la atención del coordinador microbiológico en el CNM mediante un transporte especializado que asegura el mantenimiento de la cadena de frío (hielo seco).

Cada envío de muestras va acompañado de una lista con todas las muestras incluidas (ver anexo *Listado de envío de muestras*).

Se realizan 2 envíos de muestras en cada hospital.

3.5.3.4-Análisis de la muestra

Todas las muestras de heces recibidas en el CNM son analizadas para detectar los siguientes virus según el proceso descrito a continuación.

a) Rotavirus

Todas las muestras de heces recibidas son analizadas mediante ELISA para obtener un diagnóstico inicial de rotavirus. Posteriormente las muestras son analizadas de acuerdo con el siguiente diagrama:

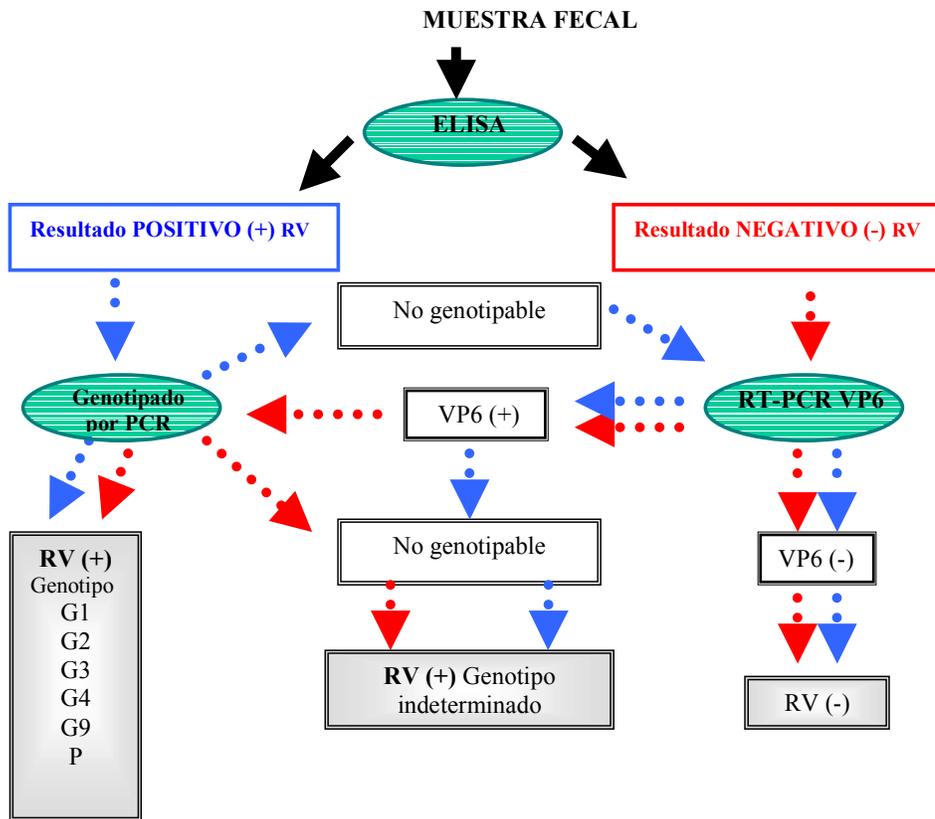


Figura 2.1. Proceso para detección de rotavirus

Al final de este proceso, y con independencia del resultado del diagnóstico inicial obtenido mediante el ELISA, la muestra es clasificada como:

- Rotavirus negativo
- Rotavirus positivo: Estas muestras son clasificadas con más detalle como:
 - o RV positivo, genotipo especificado
 - o RV positivo, genotipo indeterminado

b) Adenovirus

La determinación de adenovirus se realiza mediante enzoinmunoensayo (EIA) y RT-PCR.

c) Astrovirus

La determinación de astrovirus en las muestras fecales se realiza mediante EIA y RT-PCR.

d) Calicivirus

La determinación de calicivirus (norovirus y sapovirus) se realiza mediante EIA y RT-PCR.

3.5.3.5-Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico final de la gastroenteritis se basa en los resultados del análisis viral realizado por el CNM. Las muestras se clasifican como:

- Infección No rotavirus
- Infección por Rotavirus

Y esta a su vez en:

- o Infección única
- o Infección mixta con varios genotipos

3.6-VARIABLES DEL ESTUDIO Y FLUJO DE DATOS

3.6.1-VARIABLES DEL ESTUDIO

La información generada a partir de cuestionarios clínicos y los datos microbiológicos, son recogidos para la inclusión en una base de datos global para su posterior análisis estadístico.

Tabla 2.3. Variables del estudio

VARIABLE	TIPO	COMENTARIO
Fecha de nacimiento	Variable cuantitativa discreta	Sirve para el cálculo de la edad del niño al compararla con la fecha de inicio de la GEA.
Sexo	Variable cualitativa binaria	
¿Paciente incluido tras rescate telefónico?	Variable cualitativa binaria	Indica si el niño que tiene GEA ha sido rescatado por encuesta telefónica o no; esto ayuda a clasificar el tipo de caso y a controlar el seguimiento del estudio
Fecha de ingreso	Variable cuantitativa discreta	Indica la fecha del ingreso actual.
Diagnóstico del motivo de ingreso	Variable cualitativa	Refleja el motivo por el que fue ingresado el paciente. Importante a la hora de evaluar los criterios de inclusión y exclusión y de clasificar el tipo de caso.
Código CIE-9 del diagnóstico motivo de ingreso	Variable cuantitativa discreta	
¿Se trata de un reingreso?	Variable cualitativa binaria	Hace referencia a un alta previa en las últimas 72 horas que puede ser: -en el mismo hospital: lo cual supondría un posible caso nosocomial del propio hospital. -en otro hospital: lo cual supondría un posible caso nosocomial, con infección en otro hospital.
Fecha de alta del ingreso anterior	Variable cuantitativa discreta	Se puede calcular el tiempo transcurrido desde el alta hasta el ingreso actual para poder decidir el tipo de caso de GEA (si es nosocomial o no según el tiempo de incubación de la GEA).

Diagnóstico al alta de ingreso anterior	Variable cualitativa	Ayuda a clarificar si se trata de un caso nosocomial, de un caso de recidiva, de una consecuencia del tratamiento, etc; con lo que ayuda en la clasificación del tipo de caso y en los criterios de inclusión y exclusión.
Fecha de alta ingreso actual	Variable cuantitativa discreta	Indica la fecha de alta del ingreso actual.
Diagnóstico al alta	Variable cualitativa	Indica los diagnósticos al alta reflejados en la historia clínica por orden de importancia.
Código CIE-9 de diagnósticos al alta	Variable cuantitativa discreta	
Presencia de diarrea	Variable cualitativa binaria	Indica la presencia de, al menos, una deposición líquida o dos deposiciones semilíquidas en un periodo de 24 horas.
Fecha de inicio diarrea	Variable cuantitativa discreta	Se considera como fecha de inicio de la diarrea, el día en que se produce la primera deposición líquida, o semilíquida siempre y cuando existen, al menos, 2 deposiciones de estas características en un plazo de 24h
Fecha de fin diarrea	Variable cuantitativa discreta	Se considera como fecha de fin de la diarrea el último día en que se cumple el criterio de diarrea o el día anterior a aquel en que se cumple el siguiente criterio: < 3 deposiciones blandas ó < 2 deposiciones semilíquidas. En caso de que al alta continúe con diarrea se anota en una casilla para que con posterioridad se haga el seguimiento pertinente para poder establecer la fecha de fin de diarrea.

Duración diarrea	Variable cuantitativa continua	La duración de la diarrea en días, se calcula como la diferencia entre la fecha de fin y la fecha de inicio + 1.
Nº máx dep/día	Variable cuantitativa discreta	Número máximo de deposiciones al día. Indica el número máximo de deposiciones que el niño ha llegado a realizar en un día.
Presencia de moco	Variable cualitativa binaria	Variable que ayuda a establecer las características de la GEA por rotavirus o por otros patógenos.
Presencia de mal olor	Variable cualitativa binaria	Variable que ayuda a establecer las características de la GEA por rotavirus o por otros patógenos.
Presencia de sangre	Variable cualitativa binaria	Variable que ayuda a establecer las características de la GEA por rotavirus o por otros patógenos.
Presencia de vómitos	Variable cualitativa binaria	
Fecha de inicio vómitos	Variable cuantitativa discreta	Se considera como fecha de inicio los vómitos, el día en que se produce el primer vómito.
Fecha de fin vómitos	Variable cuantitativa discreta	Se considera como fecha de fin de los vómitos, el día en que se produce el último vómito. En caso de que al alta continúe con vómitos se anota en una casilla para que con posterioridad se haga el seguimiento pertinente para poder establecer la fecha de fin de vómitos.
Duración vómitos	Variable cuantitativa continua	La duración de los vómitos en días, se calcula como la diferencia entre la fecha de fin y la fecha de inicio + 1.
Nº máx vom/día	Variable cuantitativa discreta	Número máximo de vómitos al día. Indica el número máximo de vómitos que el niño ha llegado a realizar en un día.

Presencia de fiebre	Variable cualitativa binaria	Debido a la presencia de dos criterios de fiebre distintos en las dos escalas de gravedad utilizadas se han recogido como: Fiebre 1: > 37°C rectal (Escala de Vesikari) Fiebre 2: > 38°C rectal (Escala de Clark)
Fecha de inicio fiebre	Variable cuantitativa discreta	Se considera como fecha de inicio de la fiebre, el día en que se comienza a cumplir con el criterio de fiebre establecido.
Fecha de fin fiebre	Variable cuantitativa discreta	Se considera como fecha de fin de la fiebre, el último día en que se cumple el criterio de fiebre establecido. En caso de que al alta continúe con fiebre se anota en una casilla para que con posterioridad se haga el seguimiento pertinente para poder establecer la fecha de fin de fiebre según criterio.
Duración fiebre	Variable cuantitativa continua	La duración de la fiebre en días, se calcula como la diferencia entre la fecha de fin y la fecha de inicio + 1.
Tª máx/día	Variable cuantitativa continua	Temperatura máxima al día. Indica la temperatura máxima que el niño ha llegado a tener en un día. En este apartado se ha de indicar si la temperatura ha sido tomada en recto, axila o boca. En los tres hospitales se han tomado temperaturas rectales o axilares, (no habiendo ninguna temperatura oral), pero debido a que las escalas de gravedad valoran la temperatura rectal, se decide aplicar 0,5°C a la temperatura axilar para equipararla a la rectal(209).

Presencia de irritabilidad	Variable cualitativa binaria	
Duración de la irritabilidad en días	Variable cuantitativa continua	
Presencia de apatía	Variable cualitativa binaria	
Duración de la apatía en días	Variable cuantitativa continua	
Presencia de convulsiones	Variable cualitativa binaria	
Duración de las convulsiones en días	Variable cuantitativa continua	
Presencia de deshidratación	Variable cualitativa binaria.	
Porcentaje de deshidratación	Variable cuantitativa discreta	
Gravedad de la deshidratación	Variable cualitativa ternaria	Clasificándose en grave, moderada o leve(210)
Presencia de pérdida de peso	Variable cualitativa binaria	
Peso al ingreso	Variable cuantitativa continua	
Peso mínimo durante la estancia hospitalaria	Variable cuantitativa continua	
Porcentaje de pérdida de peso	Variable cuantitativa continua	
Gravedad de la pérdida de peso	Variable cualitativa ternaria	Clasificándose en grave, moderada o leve(210)
Presencia de rehidratación intravenosa	Variables cualitativa binaria.	
Duración de la rehidratación intravenosa en días	Variable cuantitativa continua	
Presencia de rehidratación oral	Variable cualitativa binaria	
Duración de la rehidratación oral en días	Variable cuantitativa continua	
Fármacos	Variable cualitativa.	
Duración del tratamiento en días con los fármacos utilizados	Variable cuantitativa continua	
Dosis administrada	Variable cuantitativa continua	
Motivo de administración del fármaco	Variable cualitativa	

¿Muestra de heces recogida?	Variable cualitativa binaria	
Fecha de recogida de la muestra	Variable cuantitativa discreta	
¿Se ha realizado análisis microbiológico en el hospital?	Variable cualitativa binaria	
Resultado microbiológico del hospital	Variable cualitativa	<p>En este apartado se informan los resultados de las determinaciones de las heces de los niños realizadas en el hospital.</p> <p>En los tres hospitales se ha utilizado para la detección de rotavirus el mismo método de determinación:</p> <p>Test inmunocromatográfico para la determinación simultánea de rotavirus y adenovirus en heces, basado en la utilización de anticuerpos monoclonales específicos conjugados a partículas de látex coloreadas para cada uno de los virus: Combo adeno/rota 25 test (REAL®).</p>
Tipo de lactancia	Variable cualitativa	<p>Con esta variable se pretende registrar el tipo de leche que toma el lactante y si ha habido un cambio en el tipo de leche durante el proceso de GEA.</p> <p>Tipos de leche el día antes de la GEA, al ingreso y durante el ingreso:</p> <p>Leche materna Leche adaptada Leche de crecimiento Leche de vaca Leche sin lactosa Leche de soja Hidrolizados de proteínas</p>
¿Trabaja la madre?	Variable cualitativa binaria	
¿Ha faltado la madre al trabajo?	Variable cualitativa binaria	

¿ Cuántas horas perdidas madre?	Variable cuantitativa discreta	La jornada laboral se establece en 8 horas diarias, con lo que cuando los padres refieren su absentismo laboral en días se ajusta a 8 horas diarias.
¿ Trabaja el padre?	Variable cualitativa binaria	
¿ Ha faltado el padre al trabajo?	Variable cualitativa binaria	
¿ Cuántas horas perdidas padre?	Variable cuantitativa discreta	La jornada laboral se establece en 8 horas diarias, con lo que cuando los padres refieren su absentismo laboral en días se ajusta a 8 horas diarias.
Escalas de gravedad (VER ANEXO CRD)		
Para evaluar la gravedad se utilizan dos escalas con un sistema de puntuación clínica en las que se valoran la intensidad y duración de los síntomas		
Escala de Clark(197)		
Índice de gravedad	Variable cuantitativa discreta	Consta de 24 puntos.
Categoría	Variables cualitativa ternaria.	Indica si la GEA es leve, moderada o grave. La clasificación de la gravedad se hará según la siguiente interpretación : -Casos con puntuación 1-8 se consideran como clínicamente leves -Casos con puntuación 9-16 como moderados -Casos con puntuación > 16 como graves.
Escala de Vesikari(196)		
Índice de gravedad	Variable cuantitativa discreta	Consta de 20 puntos.
Categoría	Variables cualitativa ternaria	Indica si la GEA es leve, moderada o grave. La clasificación de la gravedad se hará según la siguiente interpretación: -Casos con puntuación 1-6 se consideran leves -Casos con puntuación 7- 10 se consideran como moderados -Casos con puntuación 11-20 como graves.

Tipo de caso	Variable cuantitativa discreta	Se clasifican los diferentes casos en función del inicio de los síntomas de GEA con respecto a la hospitalización: Caso tipo 1: ingresa por GEA Caso tipo 2: GEA en las primeras 24 horas del ingreso Caso tipo 3: GEA tras 24 horas del ingreso (24h-48h-72h) Caso tipo 4: GEA dentro de las 72 horas tras el alta recuperadas tras entrevista telefónica.
Realización de entrevista telefónica	Variable cualitativa binaria	Se indica si se ha realizado tras el alta, la entrevista telefónica a cada uno de los niños ingresados en los hospitales participantes en el estudio. El contacto telefónico para efectuar la entrevista telefónica se realiza transcurridas 72 horas tras el alta hospitalaria, y se establece en 3 intentos de llamada para poder contactar con los familiares del niño.
VARIABLE MICROBIOLÓGICA	TIPO	COMENTARIO
Detección rotavirus	Variable cuantitativa discreta	Aquí se detecta si es positivo para rotavirus, clasificándose en: -0:negativo -1:positivo Rota-G -2:positivo VP6 -3:positivo ELISA
Detección del tipo de rotavirus	Variable cuantitativa discreta	Se determina el tipo de rotavirus: -0:no analizado -1:tipo A -2:tipo B -3:tipo C -4:indeterminado -5:otro

Detección rotavirus genotipo G	Variable cuantitativa discreta	Determina el genotipo G: 0-indeterminado 1-genotipo 1 (G1) 2-G2 3-G3 4-G4 5-G6 6-G8 7-G9 8-G10 9-G12 OTRO-otro genotipo diferente
Detección rotavirus genotipo P	Variable cuantitativa discreta	Se introduce directamente el genotipo P obtenido. Ej: P[8],P[4]
Detección adenovirus	Variable cuantitativa discreta	Se clasifica en: 0-Negativo 1-ELISA positivo 2-PCR 40/41 positivo
Detección genotipado adenovirus	Variable cuantitativa discreta	Se clasifica en: 0-indeterminado 1-genotipo 40 2-genotipo 41
Detección y genotipado astrovirus	Variable cuantitativa discreta	Se clasifica en: 0-negativo 1-genotipo 1 2-2 3-3 4-4 5-5 6-6 7-7 8-8 9-indeterminado 10-otro
Detección calicivirus (norovirus y sapovirus)	Variable cuantitativa discreta	Se clasifica en: 0-negativo 1-positivo JV12Y/13I 2-positivo p289 3-positivo NVE3

Diagnóstico viral	Variable cuantitativa discreta	En este apartado se refleja el o los virus que están presentes en la muestra de heces: 0-Negativo 1-Rotavirus 2-Adenovirus 3-Astrovirus 4-Calicivirus (norovirus, sapovirus)
--------------------------	--------------------------------	--

3.6.2-Flujo de datos

El siguiente diagrama resume el flujo de datos, tanto clínicos como microbiológicos:

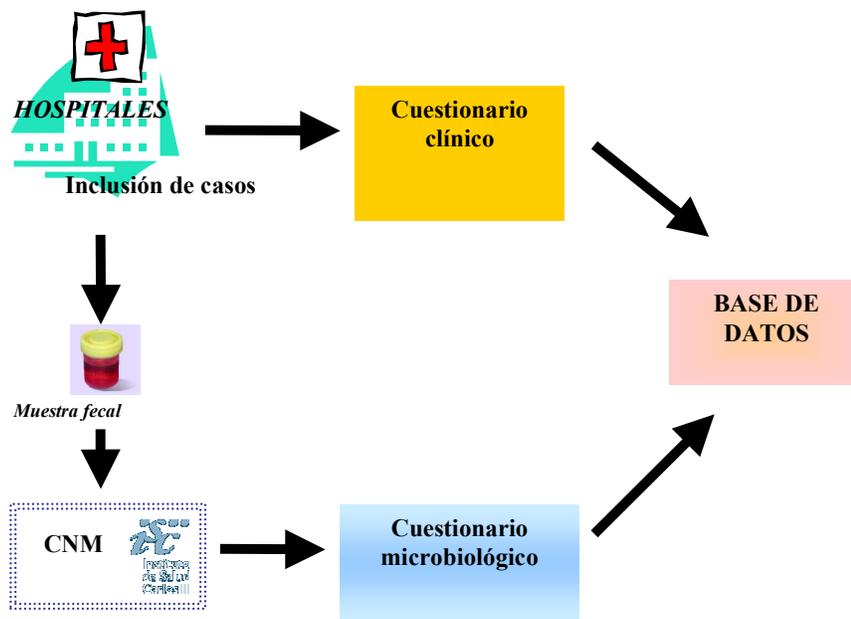


Figura 2.2. Flujo de datos

3.7- Evaluación estadística (análisis de datos)

3.7.1-Gestión de la información recogida y evaluación de las bases de datos

Toda la información se recogió en papel, en cuadernos de recogida de datos, diseñados para tal fin.

El paso de la información a soporte electrónico se realizó a través de un sistema de entrada de datos, diseñado mediante MS Access XP®, que simula el diseño de los cuadernos de recogida de datos para facilitar la localización de los campos y reducir los errores de transcripción.

La base de datos fue diseñada con reglas de coherencia internas y rangos para controlar las incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y la tabulación de los datos. Se efectuó asimismo una doble entrada en el 100% de los casos para detectar posibles errores en la tabulación de los datos. La segunda entrada de datos se realizó por una persona distinta a la que llevó a cabo la primera.

Para la aclaración de dudas referentes a los datos obtenidos durante el estudio se utilizó el MS-ACCESS Query Management System®. Aquellos datos que necesitaron ser aclarados con los médicos del estudio fueron resueltos por éstos a través de preguntas emitidas en formato papel (Queries). Cuando un error se manifestó de manera repetida se formuló una resolución conjunta para todos ellos en formato papel mediante nota de archivo.

Se aplicaron, de manera rutinaria, procedimientos de control interno para asegurar la calidad e integridad de los datos en la base de datos.

3.7.2-Metodología del análisis estadístico

Se recogió la siguiente información sobre los pacientes:

Datos demográficos: fecha de nacimiento y sexo.

Datos clínicos: Diagnóstico del ingreso actual, reingreso, diagnóstico al alta, datos sobre los síntomas (diarrea, vómitos, fiebre, irritabilidad, apatía, convulsiones, deshidratación, pérdida de peso), necesidad de rehidratación IV y oral y tratamiento recibido.

Resultados de laboratorio del Hospital: recogida de heces y resultados microbiológicos.

Resultados de laboratorio del CNM: Detección de Rotavirus, Rotavirus genotipos G, Rotavirus genotipos P y detección de Norovirus y otros virus.

Datos económicos: situación laboral de los padres y datos sobre absentismo laboral producido por la enfermedad del paciente.

Se realizaron análisis descriptivos de las variables mencionadas, tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencia absoluta y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se estudiaron a través de la media, desviación estándar, mediana, percentil 25, percentil 75, mínimo y máximo.

Se llevan a cabo fundamentalmente tres tipos de comparaciones:

- Pacientes con GEA Rotavirus+ vs. pacientes con GEA Rotavirus-.
- Pacientes con Rotavirus+comunitario vs. pacientes con Rotavirus+ nosocomiales.
- Pacientes con Rotavirus+ vs. pacientes con Norovirus+.

Para realizar comparaciones entre grupos se utilizó el test de la t de Student en el caso de variables continuas normalmente distribuidas (o la U de Mann-Whitney, si no se seguían los criterios paramétricos) y el Test ji-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso de variables discretas.

Las **incidencias** calculadas corresponden a las siguientes definiciones:

Incidencias de GEA nosocomial :

Incidencia acumulada (IA) de GEA nosocomial = casos de GEA nosocomial / total pacientes expuestos con seguimiento (al total de pacientes seguidos se le resta el nº de pacientes con GEA comunitaria)

Tasa o densidad de incidencia de GEA nosocomial= casos de GEA nosocomial / días de estancia hospitalaria de pacientes expuestos con seguimiento (días de estancia de niños sin GEA sumándole los días de estancia de los niños con GEA nosocomial antes de aparecer los síntomas de GEA)

Incidencia de GEA nosocomial por rotavirus :

IA de GEA nosocomial por rotavirus= casos de GEA nosocomial por rotavirus / total pacientes expuestos con seguimiento (al total de pacientes seguidos se le resta el nº de pacientes con GEA comunitaria por rotavirus)

Tasa o densidad de incidencia de GEA nosocomial por rotavirus= casos de GEA nosocomial por rotavirus / días de estancia hospitalaria de pacientes expuestos con seguimiento (días de estancia de niños sin GEA por rotavirus sumándole los días de estancia de los niños con GEA nosocomial por rotavirus antes de aparecer los síntomas de GEA)

En el contraste de hipótesis, se calculó el error alfa máximo (probabilidad de encontrar diferencias tan extremas o más extremas que las halladas por mero azar en la distribución, asumiendo que la hipótesis nula de ausencia de diferencias fuera cierta). A partir de ahí, el nivel genérico de significación se estableció en el umbral $\leq 0,05$ para llegar a rechazar la hipótesis nula y concluir plausibilidad de diferencias clínicamente relevantes que no son producidas al mero azar. Todos los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS versión 12.0 para Windows® y el Epidat 3.1® para el cálculo de la incidencia e intervalos de confianza.

3.8- Análisis de costes

El análisis de **costes directos** se ha estimado a partir de los días de estancia media de hospitalización de los pacientes con GEA por rotavirus considerando un coste por día de estancia pediátrica de 477,79 € en la Comunidad Valenciana (valor obtenido a partir de datos de la Conselleria de Sanitat facilitado por expertos economistas. Artículo 173 del texto Refundido de la ley de Tasas de la Generalitat Valenciana. Tarifas por actividad hospitalaria y ambulatoria regulados en DOCV 5670, de 31 de diciembre de 2007).

El análisis de **costes indirectos** se ha estimado a partir de las horas de jornada laboral perdidas por los padres de la siguiente manera:
se anotaron las horas de jornada laboral perdida por la madre y el padre en el cuaderno de recogida de datos; para el cálculo de días perdidos se estableció la jornada laboral en 8h/día y se calculó teniendo en cuenta el salario mínimo interprofesional del año 2006 establecido en el Real Decreto 1613/ 2005, de 30 de Diciembre de 2005, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2006 en 18,03 €/día.

3.9- Tratamiento de la Bibliografía

La información bibliográfica obtenida se ordenó, bajo los requisitos de uniformidad del Grupo de Vancouver (2003), por medio del programa de referencias bibliográficas Reference Manager versión 9®.

3.10-Aspecto éticos del estudio, confidencialidad de datos, consentimiento informado, control de calidad y recursos.

3.10.1-Aspectos éticos del estudio.

Pese a que la evaluación de los estudios epidemiológicos observacionales por los comités de ética no es estrictamente obligatoria, para asegurar la idoneidad del estudio en relación con los objetivos del mismo, que estén justificadas las molestias previsibles para el sujeto y la familia, que el consentimiento informado y el procedimiento para obtenerlo son adecuados y que se garantiza la confidencialidad y respeto a la intimidad de las personas, se solicitó la revisión por los Comités Éticos de los tres hospitales y fue aprobado.

Además el presente estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la última versión de la declaración de Helsinki en su última edición de Edimburgo, las guías de Buenas Prácticas en Epidemiología y los requerimientos locales(211;212).

3.10.2-Confidencialidad de los datos

Todos los datos están protegidos según la Ley 15/99 de Protección Oficial de Datos.

Con motivo de asegurar la confidencialidad, los sujetos participantes han sido identificados únicamente mediante un código de identificación, y su nº de historia clínica.

3.10.3-Consentimiento informado

Los padres/tutores de los niños incluidos en el estudio recibieron una hoja de información (ver Anexo Hoja informativa) explicando el objetivo del estudio y se les preguntó sobre su intención de participar en el mismo. En caso afirmativo se solicitó que al menos uno de los padres/tutores firmara el documento de consentimiento informado, que estaba redactado en castellano (ver Anexo Consentimiento informado).

Los consentimientos informados se firmaron por duplicado (original para el investigador, y copia para el sujeto participante).

3.10.4- Control de calidad

Debido a que se trataba de un estudio multicéntrico con diferentes colaboradores, se realizaron reuniones en las que se unificaron los conceptos y definiciones de las variables a recoger. Se confeccionaron varios talleres en los que se practicó la forma de rellenar los cuestionarios por los pediatras dedicados a esta función.

Para el correcto funcionamiento del estudio, se supervisó el trabajo realizado por los diferentes profesionales sanitarios, cotejando la información recogida en los diferentes listados con las fuentes originales.

También se procedió a realizar la revisión de al menos 20 historias clínicas en cada hospital comprobando que los datos fueran recogidos correctamente.

3.10.5-Recursos humanos, técnicos y económicos

Los recursos humanos y técnicos para la realización de este estudio fueron proporcionados por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina (Universidad de Valencia), por la Asociación para estudios de investigación en pediatría (ASEIP) y por los tres hospitales incluidos en el estudio. Los recursos económicos necesarios fueron subvencionados por la Conselleria de Sanitat a través de una beca de la EVES (Escuela Valenciana de Estudios para la Salud) en la RESOLUCIÓN de 15 de junio de 2006, de la Conselleria de Sanidad, por la que se adjudican becas para proyectos de investigación en programas de salud, prevención y predicción de la enfermedad, para el año 2006. [2006/8028] publicada en el DOGV Núm. 5.303, 14 de julio de 2006 (Ref: 068/2006: "Magnitud e impacto de la Gastroenteritis por Rotavirus en población infantil hospitalizada. Estudio observacional multicéntrico" relacionada con la Orden de 24 de febrero de 2006 de la Conselleria de Sanidad DOGV núm. 4.216 de 10.03.2006), contando complementariamente con el apoyo de Sanofi Pasteur MSD para completar el trabajo de campo y análisis de laboratorio, garantizando a su vez la independencia del estudio y de su equipo investigador.

4-RESULTADOS

4.1-Flujo de pacientes

A continuación se esquematiza el flujo de pacientes (ver Fig 4.1).

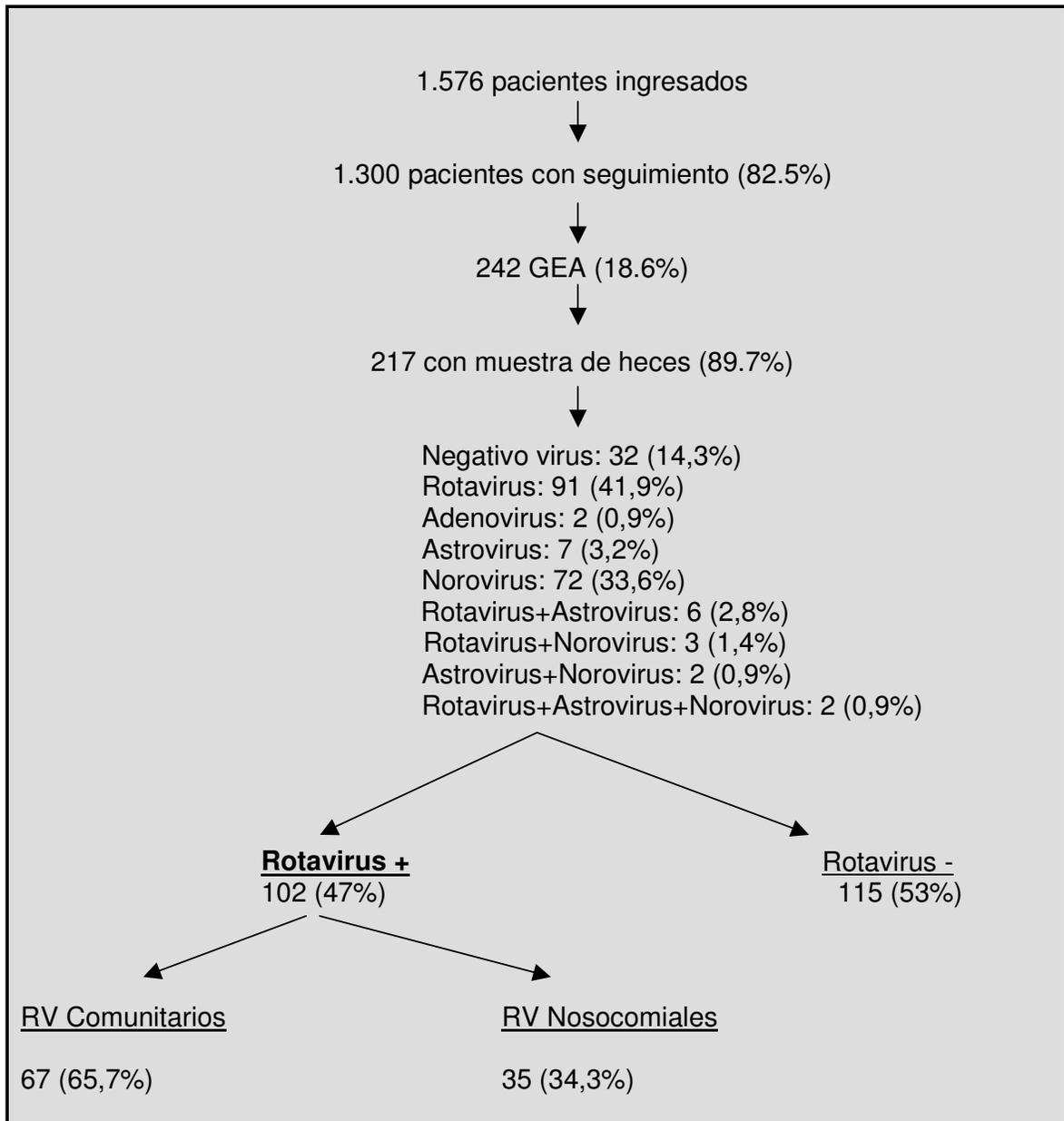


Figura 4.1. Flujo de pacientes

4.2-Descripción de la muestra

Durante el periodo de estudio, de octubre de 2006 a marzo de 2007, tuvimos conocimiento del ingreso de 1.576 pacientes en los tres hospitales de estudio con edades comprendidas entre los 1-23 meses: 1.062 en el H. La Fe, 306 en el H. Dr. Peset y 208 en el H. Lluís Alcanyís.

Tras el alta hospitalaria, se consiguió realizar 1.300 encuestas telefónicas de seguimiento de los pacientes (82.5%). El resto de pacientes ingresados en los que no se hizo el seguimiento fue debido a tres causas, la primera y mayoritaria debida a la no localización de los padres a pesar de efectuar las llamadas correspondientes, la segunda causa debido a la falta de registro de teléfono de contacto por parte del personal sanitario en su base de datos y la tercera causa por no ser registrados en las listas de altas para su posterior llamada telefónica.

Encuesta	Centro						Total	
	H. La Fe		H. Dr. Peset		H. Lluís Alcanyís		Frec.	%
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Sí	906	85,3%	239	78,1%	155	74,5%	1300	82,5%
No	156	14,7%	67	21,9%	53	25,5%	276	17,5%
Ingresados	1062	100,0%	306	100,0%	208	100,0%	1576	100,0%

De estos 1.300 pacientes tuvieron GEA 242 (18,6%) [IC₉₅=(16,46;20,77)] pudiéndose recoger muestra de heces y por tanto analizar en 217 casos (el 89,7% de la muestra total).

Se produjeron 3 reingresos de los cuales 2 fueron debidos a rotavirus y uno a astrovirus y 38 casos de GEA fueron detectados por entrevista telefónica (pudiéndose recoger muestra en 26 de ellos), lo que supone el 15,7% (38/242) [IC₉₅=(10,91;20,49)] del total de GEAs detectadas en este estudio.

De estos 38 casos de GEA detectados por entrevista telefónica, 30 casos fueron GEA nosocomial, los 8 casos de GEA restantes se clasificaron como

GEA comunitaria al no cumplir el criterio de GEA nosocomial establecido en este estudio (GEA >48h del ingreso y ≤72h tras el alta) debido a que habían ingresado un solo día y comenzaban la GEA el mismo día del alta o al día siguiente antes de las 48 horas del ingreso.

Por lo tanto, de un total de 69 casos totales de GEA clasificada como nosocomial, 30 casos se recuperaron por entrevista telefónica (lo que supone el 43,5% del total de casos de GEA nosocomial); 7 de ellos empezaron los síntomas de GEA las primeras 24 horas tras el alta, 22 casos en el segundo día y solo 1 caso en el tercer día tras el alta. Se obtuvo muestra de heces en 20 casos (3 del primer día, 16 del segundo día y 1 del tercer día) resultando rotavirus positivo en 12 casos (1RV+ del primer día, 10 RV+ del segundo día y 1 RV+ del tercer día), lo que representa un 34.3% (12/35) [IC₉₅=(17,13;51,44)] del total de GEA nosocomial RV+, es decir, un elevado porcentaje de GEA nosocomial por rotavirus que comienza los síntomas tras el alta hospitalaria.

Los diagnósticos de las 217 muestras de heces recogidas son los siguientes:

Diagnóstico microbiológico CNM. A continuación se refleja en la tabla 4.2 los resultados microbiológicos obtenidos.

Tabla 4.2. Diagnóstico microbiológico CNM							
	Origen				Total		
	Comunitario		Nosocomial		Frec.	%	IC ₉₅
	Frec.	%	Frec.	%			
Negativo	28	17,7%	4	6,8%	32	14,7%	9,80-19,70
Rotavirus	63	39,9%	28	47,5%	91	42%	35,14-48,73
Adenovirus	1	0,6%	1	1,7%	2	0,92%	0,11-3,29
Astrovirus	6	3,8%	1	1,7%	7	3,2%	0,64-5,81
Norovirus	55	34,8%	17	28,8%	72	33,2%	26,68-39,68
Rotavirus+Astrovirus	1	0,6%	5	8,5%	6	2,7%	0,35-5,18
Rotavirus+Norovirus	3	1,9%			3	1,4%	0,29-3,99
Astrovirus+Norovirus	1	0,6%	1	1,7%	2	0,92%	0,11-3,29
Rotav.+Astrov.+Norov.			2	3,4%	2	0,92%	0,11-3,29
Total	158	100,0%	59	100,0%	217	100,0%	

Por consiguiente, la **prevalencia de GEA por rotavirus** en niños de 1 a 23 meses de edad en los que se realizó el seguimiento, ingresados en las unidades de lactantes de los tres hospitales participantes, durante el periodo de estudio es del **7,8%** (102/1.300) [IC₉₅=(6,35;9,35)], suponiendo la **GEA por rotavirus el 47%** (102/217) [IC₉₅=40,13;53,88] **del total de GEA** con muestra recogida.

Los datos que se describen a continuación hacen referencia al **total de casos de GEA** (242 casos): 132 pacientes en el H. La Fe (55%), 63 pacientes H. Dr. Peset (26%) y 47 pacientes en el H. Lluís Alcanyís (19%) con independencia del resultado microbiológico, con el fin de tener una percepción global de las GEA obtenidas en el estudio.

La edad de los pacientes reclutados está comprendida entre los 1-23 meses siendo la edad media de 9,8 meses. Los datos no siguen una distribución multinomial ($p < 0.001$). Hay, significativamente, mayor número de pacientes en el grupo de 1-6 meses y menor número de pacientes en el grupo de 19-23 meses.

Tabla 4.3. Edad pacientes									
		Edad							
		Frec.	%	Media	DT	P25	P75	Mín.	Máx.
Grupos de edad	1-6 meses	538	41,4%	3,0	1,7	1,0	4,3	1	6
	7-12 meses	305	23,5%	9,3	1,7	8,0	11,0	7	12
	13-18 meses	245	18,8%	15,5	1,7	14,0	17,0	13	18
	19-23 meses	212	16,3%	21,1	1,5	20,0	22,0	19	23
Total		1300	100,0%	9,8	7,0	3,0	16,0	1	23
									P<0,001
Nota: Test ji-cuadrado									

Dentro del grupo de 1 a 6 meses hay, significativamente, mayor número de pacientes en el de 1-3 meses y menor número de pacientes en el de 4-6 meses.

Tabla 4.4. Edad pacientes 1-6 meses									
		Edad							
		Frec.	%	Media	DT	P25	P75	Mín.	Máx.
Grupos de edad	1-3 meses	337	62,7%	1,8	,8	1,0	2,5	1	3
	4-6 meses	201	37,3%	5,0	,8	4,0	6,0	4	6
Total 1-6 meses		538	100%	3,0	1,7	1,0	4,3	1	6
P<0,001									
Nota: Test ji-cuadrado									

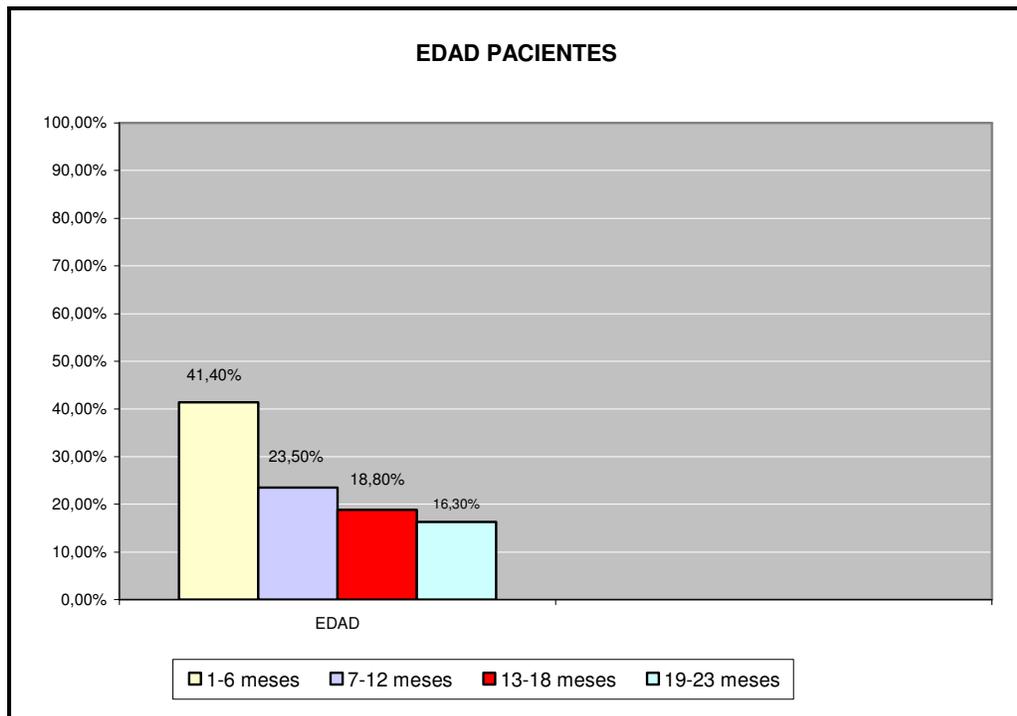


Figura 4.1 Edad pacientes

Atendiendo al sexo, la muestra se compone de 132 niños (54,5%) y 110 niñas (45,5%).

Con respecto a los síntomas clínicos, todos los pacientes presentan diarrea, con una duración media de 5,6 días. El número máximo de deposiciones diarias es, en media, de 6,8. El 43,1% de los pacientes presentaron moco, el 36,8% mal olor y el 7,5% sangre en heces.

Atendiendo a la estacionalidad, el 55,1% de los casos de GEA se presentan entre la semana 49 de 2006 y la semana 4 de 2007.

El 60,3% de los pacientes presentan vómitos, con una duración media de 3,4 días. El número máximo de vómitos diarios es, en media, de 4,1.

En cuanto a la presencia de fiebre, se considera ésta cuando la temperatura rectal es superior a 38°C. El 64,2% de los pacientes presentaron fiebre, con una duración media de 3,7 días. La temperatura máxima diaria es, en media, de 39,4°C.

Otros síntomas recogidos son: irritabilidad (16% de los pacientes con una duración media de 2,6 días), apatía (24,3% de los pacientes con una duración media de 2,4 días), convulsiones (8,1%) y pérdida de peso (31,4%).

Del total de pacientes con GEA, el 17,3% presentaron deshidratación, rehidratándose de forma IV al 100% de ellos y de forma oral al 67,7%. El porcentaje de deshidratación medio fue del 6%, considerándose grave en un 15,4% de los pacientes.

Por otra parte, se administró solución IV al 61,7% de los pacientes (durante 2,3 días, en media).

En cuanto al tratamiento antibiótico, el 45% de los pacientes recibieron antibiótico, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), de modo que el porcentaje de pacientes con GEA nosocomial que recibió antibiótico es superior al de GEA comunitaria (62,3% vs. 38,2% respectivamente).

El antibiótico administrado con más frecuencia es amoxicilina-clavulánico, seguido de ceftriaxona y cefuroxima.

Tabla 4.5. Frecuencia de antibióticos utilizados									
	GEA						Total		
	Comunitaria			Nosocomial			Frec.	% ¹ n=109	% ² n=242
	Frec.	% ¹ n=66	% ² n=173	Frec.	% ¹ n=43	% ² n=69			
Amoxicilina - Clavulánico	21	31,8	12,1%	16	37,2	23,2%	37	33,9	15,3%
Amoxicilina	3	4,5	1,7%	4	9,3	5,8%	7	6,4	2,9%
Ampicilina	5	7,6	2,9%	1	2,3	1,4%	6	5,5	2,5%
Azitromicina	3	4,5	1,7%				3	2,8	1,2%
Cefixima				1	2,3	1,4%	1	,9	0,4%
Cefotaxima	5	7,6	2,9%	1	2,3	1,4%	6	5,5	2,4%
Ceftazidima	1	1,5	0,6%	2	4,7	2,9%	3	2,8	1,2%
Ceftriaxona	9	13,6	5,2%	4	9,3	5,8%	13	11,9	5,4%
Cefuroxima	6	9,1	3,5%	5	11,6	7,2%	11	10,1	4,5%
Cloxacilina	1	1,5	0,6%				1	,9	0,4%
Eritromicina	7	10,6	4,0%	1	2,3	1,4%	8	7,3	3,3%
Gentamicina	5	7,6	2,9%	2	4,7	2,9%	7	6,4	2,9%
Tobramicina				1	2,3	1,4%	1	,9	0,4%
Trimetoprim - Sulfametoxazol				4	9,3	5,8%	4	3,7	1,7%
Vancomicina				1	2,3	1,4%	1	,9	0,4%
Total	66	100%	38,2%	43	100%	62,3%	109	100,0	45,0%

¹ Porcentaje sobre el total de antibióticos administrados

² Porcentaje sobre el total de pacientes

La gravedad de la GEA se midió mediante dos escalas: escala de Clark y de Vesikari. Según la escala de Clark, el 30,1% de los casos de GEA recogidos es leve, el 63,8% moderada y el 6,1% grave. Según la escala de Vesikari, el 25,5% de los casos es leve, el 31,2% moderada y el 43,3% grave. Se encuentra concordancia entre las escalas, aunque débil.

Tabla 4.6. Concordancia Escalas de Gravedad					
		Vesikari			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Clark	Leve	44	21	2	67
	Moderada	13	49	79	141
	Grave	0	0	14	14
Total		57	70	95	222
κ=0,227					P<0,001
Nota: Kappa. En 20 pacientes falta la clasificación al menos en una de las escalas.					

Por último, faltan al trabajo el 65,2% de las madres que trabajan fuera de casa (duración media del absentismo: 31 horas) y el 39,6% de los padres que trabajan fuera de casa (duración media del absentismo: 18,4 horas).

4.3-Comparación de GEA rotavirus+(RV+) frente a GEA rotavirus-(RV-)

En este análisis, la muestra está formada por 217 pacientes, 102 con RV+ (47%) y 115 con RV- (53%) que conforman los grupos sobre los que se realizan las comparaciones.

Los resultados más relevantes encontrados indican que en la GEA por Rotavirus se presenta:

- Menor número de pacientes con presencia de sangre en heces: 1% frente al 13,9% en el grupo con RV-.
- Mayor presencia de pacientes con vómitos: 72,5% frente al 53% en el grupo con RV-
- Menor temperatura máxima diaria: 39,3°C frente a 39,6°C en el grupo con RV-.
- Mayor presencia de pacientes con apatía: 32,4% frente al 18,3% en el grupo de RV-.
- Mayor porcentaje de pacientes con pérdida de peso: 41,5% frente al 23,6% de pacientes con RV-.
- Mayor gravedad medida a través de la escala de Vesikari.

A continuación se presentan las tablas de los diferentes resultados obtenidos.

Edad. La distribución de la edad de los pacientes es del 21,2% para el grupo de 1-3 meses de edad, 18,9% para el grupo de 4-6 meses y 59,9% para el grupo superior a 6 meses. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la edad entre los pacientes con RV+ y RV- ($p=0,840$).

Tabla RV 4.7. Edad Rotavirus positivo y negativo							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Grupos de edad	1-3 meses	20	19,6%	26	22,6%	46	21,2%
	4-6 meses	19	18,6%	22	19,1%	41	18,9%
	>6 meses	63	61,8%	67	58,3%	130	59,9%
Total		102	100,0%	115	100,0%	217	100,0%
p=0,840							
Nota: Test ji-cuadrado.							

A continuación se detalla la **distribución de la edad de los pacientes con GEA por RV+**

La edad media de los pacientes es de 9,3 meses [RIC=(5,0;14,0)]. Las edades están comprendidas entre 1-23 meses. Los datos no siguen una distribución multinomial ($p=0,001$). Hay, significativamente, mayor número de pacientes en el grupo 1-6 meses y menor número de pacientes en el grupo de 19-23 meses.

Tabla RV 4.8. Edad Rotavirus									
		Edad							
		Frec.	%	Media	DT	P25	P75	Mín.	Máx.
Grupos de edad	1-6 meses	39	38,2%	3,5	1,8	2,0	5,0	1	6
	7-12 meses	30	29,4%	8,6	1,7	7,0	10,0	7	12
	13-18 meses	23	22,5%	14,9	1,7	13,0	16,0	13	18
	19-23 meses	10	9,8%	21,0	1,4	19,8	22,0	19	23
Total		102	100,0%	9,3	6,1	5,0	14,0	1	23
p=0,001									
Nota: Test ji-cuadrado									

Sexo. No se observan diferencias entre los dos grupos, siendo en ambos casos ligeramente superior en niños que en niñas sin que existan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla RV 4.9. Sexo									
		Rotavirus +				Rotavirus -		Total	
		Comunitaria		Nosocomial					
		Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
Sexo	Niño	36	53.7%	20	57.1%	76	54.3%	132	54.5%
	Niña	31	46.3%	15	42.9%	64	45.7%	110	45.5%
Total		67	100%	35	100%	140	100%	242	100%

p=0,917

Nota: Test ji-cuadrado

Diarrea. Todos los pacientes presentaron diarrea, con una duración media de 5,7 días [RIC=(4,0; 7,0)]. Esta variable se calculó mediante las fechas de inicio y fin de la diarrea (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD).

No se encuentran diferencias en la duración de la diarrea entre los pacientes con RV+ y RV-(p=0,982).

Tabla RV 4.10. Duración de la diarrea									
		Duración de la diarrea (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	102	5,5	2,2	5,0	4,0	7,0	2	13
	Rotavirus -	115	5,8	3,1	5,0	3,0	7,0	2	17
Total		217	5,7	2,7	5,0	4,0	7,0	2	17

p=0,982

Nota: Test de Mann-Whitney.

El número máximo de deposiciones diarias es, en media, de 6,9 [RIC=(4,0; 8,0)] sin que se encuentren, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con GEA RV+ y RV- (p=0,933).

Tabla RV 4.11. Número máximo de deposiciones diarias									
		Diarrea: Nº máx. de deposiciones/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	102	6,9	4,4	6,0	4,0	8,0	2	35
	Rotavirus -	114	6,9	4,2	6,0	4,0	8,0	1	20
Total		216	6,9	4,3	6,0	4,0	8,0	1	35

p=0,933

Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 1 paciente.

Se observó presencia de moco en el 43,8% de los pacientes, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,068$).

Tabla RV 4.12. Presencia de moco							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Moco	Sí	38	37,3%	57	49,6%	95	43,8%
	No	64	62,7%	58	50,4%	122	56,2%
Total		102	100,0%	115	100,0%	217	100,0%
$p=0,068$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Se observó presencia de mal olor en el 35% de los pacientes sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,837$).

Tabla RV 4.13. Presencia de mal olor							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Mal olor	Sí	35	34,3%	41	35,7%	76	35,0%
	No	67	65,7%	74	64,3%	141	65,0%
Total		102	100,0%	115	100,0%	217	100,0%
$p=0,837$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Se observó presencia de sangre en el 7,8% de los casos. La presencia de sangre en heces es estadísticamente superior en pacientes con RV- que en aquellos con RV+ (13,9% vs 1% respectivamente; $p<0,001$).

Tabla RV 4.14. Presencia de sangre							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Sangre	Sí	1	1,0%	16	13,9%	17	7,8%
	No	101	99,0%	99	86,1%	200	92,2%
Total		102	100,0%	115	100,0%	217	100,0%
$P<0,001$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Vómitos. El 62,2% de los pacientes presentaron vómitos. La presencia de vómitos es significativamente superior en los pacientes con RV+ que con GEA RV-, el 72,5% frente al 53% respectivamente ($p=0,003$).

Tabla RV 4.15. Presencia de vómitos							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Vómitos: presencia	Sí	74	72,5%	61	53,0%	135	62,2%
	No	28	27,5%	54	47,0%	82	37,8%
Total		102	100,0%	115	100,0%	217	100,0%
$p=0,003$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Sin embargo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración media de los vómitos de cada grupo ($p=0,775$). La duración de los vómitos se calculó a través de sus fechas de inicio y fin (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD).

Tabla RV 4.16. Duración de los vómitos									
		Duración de los vómitos (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
		GEA	Rotavirus +	74	3,5	1,8	3,0	2,0	4,0
Rotavirus -	61		3,4	1,7	3,0	2,0	4,5	1	8
Total		135	3,4	1,7	3,0	2,0	4,0	1	11
$p=0,775$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 135 pacientes con vómitos.									

Tampoco se encuentran diferencias en el número máximo de vómitos diarios ($p=0,973$).

Tabla RV 4.17. Número máximo de vómitos diarios									
		Nº máx. de vómitos/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
		GEA	Rotavirus +	73	4,0	2,5	3,0	2,0	6,0
Rotavirus -	60		4,1	2,8	3,5	2,0	6,0	1	15
Total		133	4,0	2,6	3,0	2,0	6,0	1	15
$p=0,973$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 135 pacientes con vómitos. Se desconoce este dato en 2 pacientes.									

Fiebre. Se considera fiebre a la temperatura rectal superior a 38°C. El 67% de los pacientes tuvo fiebre, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,694$).

Tabla RV 4.18. Presencia de fiebre rectal > 38°C							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Fiebre: presencia	Sí	69	68,3%	75	65,8%	144	67,0%
	No	32	31,7%	39	34,2%	71	33,0%
Total		101	100,0%	114	100,0%	215	100,0%
$p=0,694$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 2 pacientes.							

La duración de la fiebre se calculó a través de sus fechas de inicio y fin (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración de la fiebre en los grupos ($p=0,576$).

Tabla RV 4.19. Duración de la fiebre									
		Duración de la fiebre (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	69	3,9	2,9	3,0	2,0	5,0	1	13
	Rotavirus -	75	3,8	2,3	3,0	2,0	5,0	1	11
Total		144	3,8	2,6	3,0	2,0	5,0	1	13
$p=0,576$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 144 pacientes con fiebre.									

Sin embargo, la temperatura máxima diaria es significativamente superior en grupo con RV- que en el grupo con RV+ (39,6°C vs. 39,3°C respectivamente; $p=0,005$).

Tabla RV 4.20. Temperatura máxima diaria									
		Temperatura máx/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	69	39,3	,6	39,1	39,0	39,6	38,1	41,5
	Rotavirus -	75	39,6	,7	39,5	39,0	40,0	38,2	41,0
Total		144	39,4	,7	39,5	39,0	39,9	38,1	41,5
$p=0,005$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 144 pacientes con fiebre.									

Irritabilidad. El 14,8% de los pacientes presentó irritabilidad, el 11,9% en el grupo con RV+ y el 17,4% en el grupo de GEA RV-, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,255$).

Tabla RV 4.21. Presencia de irritabilidad							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Irritabilidad: presencia	Sí	12	11,9%	20	17,4%	32	14,8%
	No	89	88,1%	95	82,6%	184	85,2%
Total		101	100,0%	115	100,0%	216	100,0%
$p=0,255$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

Tampoco se encuentran diferencias en la duración media de la irritabilidad ($p=0,816$).

Tabla RV 4.22. Duración de la irritabilidad									
		Duración de la irritabilidad (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	6	2,7	1,2	2,0	2,0	3,5	2	5
	Rotavirus -	17	2,6	1,3	2,0	2,0	3,5	1	6
Total		23	2,6	1,2	2,0	2,0	3,0	1	6
$p=0,816$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N=32 pacientes con irritabilidad. Se desconoce este dato en 9 pacientes									

Apatía. Se observa apatía con más frecuencia en el grupo con RV+ que con RV- (32,4% vs. 18,3% respectivamente; $p=0,017$).

Tabla RV 4.23. Presencia de apatía							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Apatía: presencia	Sí	33	32,4%	21	18,3%	54	24,9%
	No	69	67,6%	94	81,7%	163	75,1%
Total		102	100,0%	115	100,0%	217	100,0%
$p=0,017$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Sin embargo, su duración media (2,4 días) es similar entre los grupos (p=0,083).

Tabla RV 4.24. Duración de la apatía									
		Duración de la apatía (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	24	2,1	,9	2,0	1,0	3,0	1	4
	Rotavirus -	18	2,7	1,0	3,0	2,0	3,3	1	4
Total		42	2,4	1,0	2,0	1,8	3,0	1	4
p=0,083									
Nota: Test de Mann-Whitney. N=54 pacientes con irritabilidad. Se desconoce este dato en 12 pacientes									

Convulsiones. El 8,4% de los pacientes presentó convulsiones, el 5,9% en el grupo con RV+ y el 10,6% en el grupo de GEA RV-, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,218).

Tabla RV 4.25. Presencia de convulsiones							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Convulsiones: presencia	Sí	6	5,9%	12	10,6%	18	8,4%
	No	95	94,1%	101	89,4%	196	91,6%
Total		101	100,0%	113	100,0%	214	100,0%
p=0,218							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 3 pacientes.							

Deshidratación. El 17,7% de los pacientes presentan deshidratación, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,065).

Tabla RV 4.26. Presencia de deshidratación							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Deshidratación: presencia	Sí	23	22,8%	15	13,2%	38	17,7%
	No	78	77,2%	99	86,8%	177	82,3%
Total		101	100,0%	114	100,0%	215	100,0%
p=0,065							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 2 pacientes.							

Tampoco se encuentran diferencias en el porcentaje de deshidratación ($p=0,987$), siendo del 5,9% para la muestra completa.

Tabla RV 4.27. Porcentaje de deshidratación									
		Porcentaje de deshidratación							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	23	5,8	2,5	5,0	4,0	7,0	3	11
	Rotavirus -	14	6,1	3,1	5,0	4,8	7,0	3	15
Total		37	5,9	2,7	5,0	4,0	7,0	3	15
$p=0,987$									
Nota: Mann-Whitney. N=38 pacientes con deshidratación. Se desconoce este dato en 1 paciente.									

En cuanto a la gravedad de la deshidratación, tampoco se encuentran diferencias entre los grupos ($p=0,988$). El 13,9% de los pacientes presentan deshidratación grave, el 44,4% deshidratación moderada y el 41,7% leve.

Tabla RV 4.28. Gravedad de la deshidratación							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Deshidratación: Gravedad	Grave	3	13,6%	2	14,3%	5	13,9%
	Moderada	10	45,5%	6	42,9%	16	44,4%
	Leve	9	40,9%	6	42,9%	15	41,7%
Total		22	100,0%	14	100,0%	36	100,0%
$p=0,988$							
Nota: Test ji-cuadrado. N=23 pac con deshidratación. Se desconoce este dato en 2 pac.							

Peso. La pérdida de peso es superior en los pacientes con GEA RV+ que en los pacientes con GEA RV- (41,5% vs. 23,6% respectivamente; $p=0,007$).

Tabla RV 4.29. Pérdida de peso							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Pérdida de peso: presencia	Sí	39	41,5%	25	23,6%	64	32,0%
	No	55	58,5%	81	76,4%	136	68,0%
Total		94	100,0%	106	100,0%	200	100,0%
$p=0,007$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 17 pacientes.							

Rehidratación IV. Los pacientes con GEA RV+ y RV- fueron rehidratados en igual medida ($p=0,432$).

Tabla RV 4.30. Rehidratación IV							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Rehidratación IV: presencia	Sí	50	51,0%	52	45,6%	102	48,1%
	No	48	49,0%	62	54,4%	110	51,9%
Total		98	100,0%	114	100,0%	212	100,0%
$p=0,432$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 5 pacientes.							

También la duración de la rehidratación es similar en los dos grupos ($p=0,166$).

Tabla RV 4.31. Duración de la rehidratación IV									
		Duración de la rehidratación IV (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	45	2,4	1,2	2,0	2,0	3,0	1	6
	Rotavirus -	48	2,3	1,9	2,0	1,0	3,0	1	12
Total		93	2,3	1,6	2,0	1,0	3,0	1	12
$p=0,166$									
Nota: Mann-Whitney. N=102 pacientes con rehidratación IV. Se desconoce este dato en 9 pacientes.									

Rehidratación oral. En cambio, sí se encuentran diferencias en cuanto a la rehidratación oral ($p=0,034$). El 51,7% de los pacientes con GEA RV+ recibieron rehidratación oral frente al 36,4% de los pacientes con GEA RV-.

Tabla RV 4.32. Rehidratación oral							
		GEA				Total	
		RV+		RV-		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Rehidratación oral: presencia	Sí	46	51,7%	36	36,4%	82	43,6%
	No	43	48,3%	63	63,6%	106	56,4%
Total		89	100,0%	99	100,0%	188	100,0%
$p=0,034$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 29 pacientes.							

Sin embargo, no hay diferencias significativas en la duración de la rehidratación oral ($p=0,732$).

Tabla RV 4.33. Duración de la rehidratación oral									
		Duración de la rehidratación oral (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	37	2,9	2,3	3,0	1,0	4,0	1	13
	Rotavirus -	32	2,8	2,2	2,0	1,0	3,8	1	10
Total		69	2,8	2,3	2,0	1,0	4,0	1	13
$p=0,732$									
Nota: Mann-Whitney. N=82 pacientes con rehidratación oral. Se desconoce este dato en 13 pacientes.									

Gravedad de la GEA.

Escala de Clark. Atendiendo a la escala de Clark de forma cualitativa, la gravedad de los pacientes con GEA RV+ y RV- es similar ($p=0,180$). Cuantitativamente tampoco se aprecian estas diferencias ($p=0,335$).

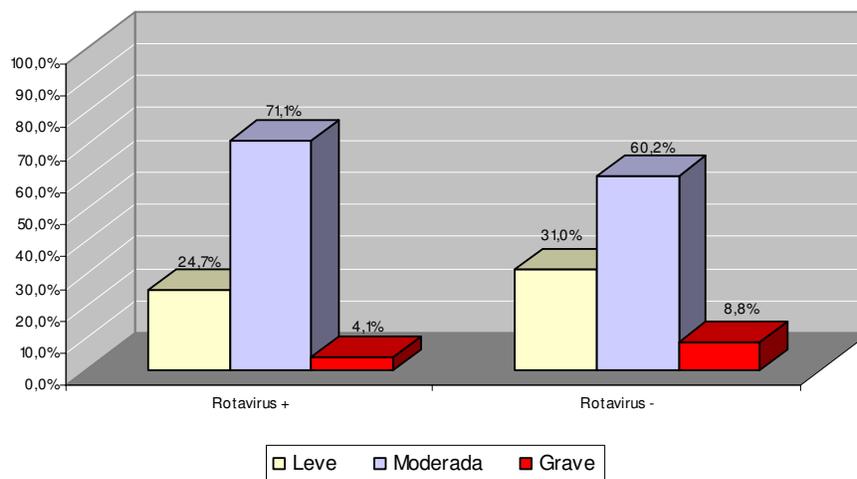


Figura RV 4.3. Gravedad GEA RV+/RV-. Escala Clark

Tabla RV 4.34. Puntuación gravedad Escala Clark									
		Puntuación Escala Clark							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	90	10,7	3,7	11,0	8,0	13,3	3	18
	Rotavirus -	105	10,4	4,2	11,0	7,0	13,0	3	20
Total		195	10,5	4,0	11,0	7,0	13,0	3	20
$p=0,335$									
Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 22 pacientes.									

Escala de Vesikari. Sin embargo, según la de Vesikari, los pacientes con GEA RV+ están más graves que los pacientes con GEA RV- (54% frente a 34,9% respectivamente; $p=0,013$). Cuantitativamente también se aprecia esta diferencia ($p=0,023$).

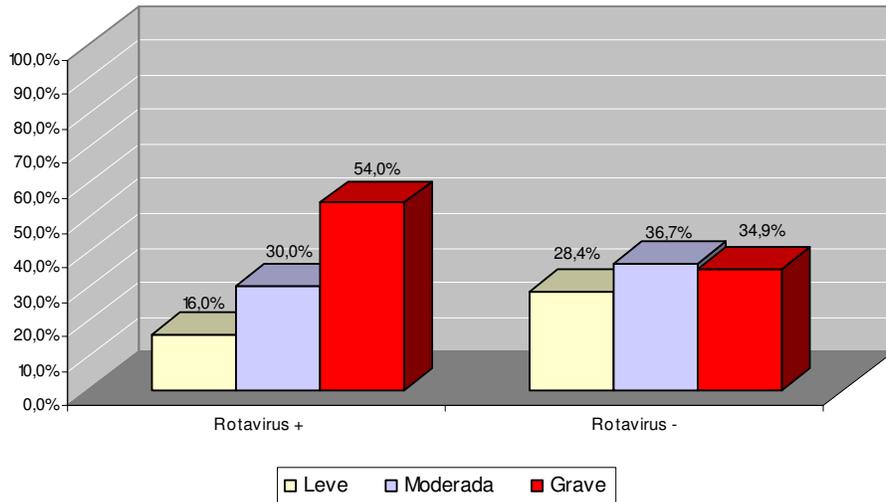


Figura RV4. 4. Gravedad GEA RV+/RV-. Escala Vesikari

		Puntuación Escala Vesikari							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	82	9,8	3,7	10,0	7,0	13,0	2	17
	Rotavirus -	97	8,6	3,7	8,0	6,0	11,0	2	18
Total		179	9,2	3,7	9,0	6,0	12,0	2	18

$p=0,023$

Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 38 pacientes.

La concordancia entre las escalas es significativa ($p=0,002$) pero débil ($\kappa=0,227$).

		Vesikari			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Clark	Leve	34	21	2	57
	Moderada	12	47	73	132
	Grave	0	0	14	14
Total		46	68	89	203

$\kappa=0,227$ $p=0,002$

Nota: Kappa. En 14 pacientes falta la clasificación al menos en una de las escalas.

4.4- Comparación de GEA rotavirus+ comunitaria frente a GEA rotavirus+ nosocomial

Se recogieron muestras de heces en 217 pacientes, el 89,7% de la muestra total.

De ellos, presentaban rotavirus positivo 102 pacientes, que conforman la muestra sobre la que se realizan los siguientes análisis, comparando pacientes con RV+ comunitarios (67 pacientes) frente a pacientes con RV+ nosocomiales (35 pacientes).

Los resultados más relevantes encontrados indican que en la GEA por Rotavirus de origen nosocomial se presenta:

- Menor duración de la diarrea: 4,8 días frente a 5,9 días en el grupo con RV+ comunitaria.
- Menor presencia de vómitos: 51,4% frente al 83,6% en el grupo comunitario.
- Mayor temperatura máxima diaria: 39,6°C frente a 39,1°C en el grupo comunitario.
- Menor apatía: 11,4% frente al 43,3% en el caso comunitario.
- Menor porcentaje de pacientes con deshidratación: 0% frente al 34,8% de pacientes con GEA comunitaria.
- Menor porcentaje de pacientes con pérdida de peso: 24,2% frente al 50,8% en los pacientes comunitarios.
- Menor gravedad tanto mediante la escala de Clark como la de Vesikari.

A continuación se presentan las tablas de los diferentes resultados obtenidos.

Edad. La distribución de la edad de los pacientes es del 19,6% de 1-3 meses, 18,6% de 4-6 meses y 61,8% superior a 6 meses. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la edad entre los pacientes con RV+ comunitario y nosocomial ($p=0,958$).

Tabla RV 4.37. Edad por GEA RV+ en 3 categorías							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Grupos de edad	1-3 meses	13	19,4%	7	20,0%	20	19,6%
	4-6 meses	12	17,9%	7	20,0%	19	18,6%
	>6 meses	42	62,7%	21	60,0%	63	61,8%
Total		67	100,0%	35	100,0%	102	100,0%
p=0,958							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Analizando las diferencias en 4 categorías tampoco se encuentra diferencia en la distribución de la edad entre los pacientes con GEA RV+ comunitaria y nosocomial (p=0,753).

Tabla RV 4.38. Edad por GEA RV+ en 4 categorías										
			Edad							
			Frec.	%	Media	DT	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	1-6 meses	25	24,5%	3,4	1,8	2,0	5,0	1	6
		7-12 meses	20	19,6%	8,5	1,7	7,0	9,8	7	12
		13-18 meses	14	13,7%	14,8	1,7	13,0	15,3	13	18
		19-23 meses	8	7,8%	20,6	1,3	19,3	22,0	19	22
		Total	67	65,7%	9,3	6,2	5,0	14,0	1	22
	Nosocomial	1-6 meses	14	13,7%	3,6	1,9	2,0	6,0	1	6
		7-12 meses	10	9,8%	9,0	1,6	7,8	10,0	7	12
		13-18 meses	9	8,8%	15,1	1,9	13,0	17,0	13	18
		19-23 meses	2	2,0%	22,5	,7	22,0	.	22	23
		Total	35	34,3%	9,2	5,9	4,0	13,0	1	23
p=0,753										
Nota: Test ji-cuadrado										

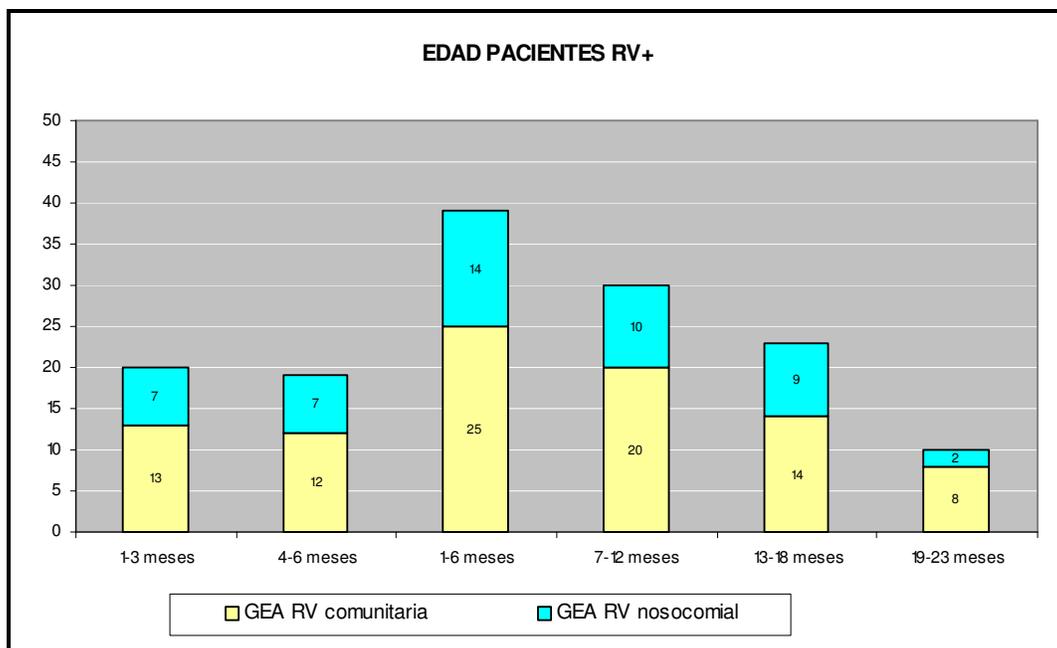


Figura 4.5 Edad pacientes con GEA RV+

Diarrea. Todos los pacientes presentaron diarrea, con una duración media de 5,5 días [RIC=(4,0; 7,0)]. Esta variable se calculó mediante las fechas de inicio y fin de la diarrea (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD).

La duración media de la diarrea en los pacientes con GEA RV+ comunitaria es de 5,9 días mientras que en los pacientes con GEA RV+ nosocomial es de 4,8 días. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,036$).

		Duración de la diarrea (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	67	5,9	2,3	5,0	4,0	7,0	2	13
	Nosocomial	35	4,8	1,7	5,0	3,0	6,0	2	8
Total		102	5,5	2,2	5,0	4,0	7,0	2	13

$p=0,036$

Nota: Test de Mann-Whitney.

El número máximo de deposiciones diarias es, en media, de 6,9 [RIC=(4,0; 8,0)] sin que se encuentren, en este caso, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con GEA RV+ comunitaria y nosocomial ($p=0,406$).

Tabla RV 4.40. Número máximo de deposiciones diarias									
		Diarrea: N° máx. de deposiciones/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	67	7,3	5,1	6,0	4,0	9,0	2	35
	Nosocomial	35	6,1	2,7	6,0	4,0	7,0	2	15
Total		102	6,9	4,4	6,0	4,0	8,0	2	35
$p=0,406$									
Nota: Test de Mann-Whitney.									

Se observó presencia de moco en el 37,3% de los pacientes, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,202$).

Tabla RV 4.41. Presencia de moco							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Moco	Sí	22	32,8%	16	45,7%	38	37,3%
	No	45	67,2%	19	54,3%	64	62,7%
Total		67	100,0%	35	100,0%	102	100,0%
$p=0,202$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Se observó presencia de mal olor en el 34,3% de los pacientes sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,657$).

Tabla RV 4.42. Presencia de mal olor							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Mal olor	Sí	24	35,8%	11	31,4%	35	34,3%
	No	43	64,2%	24	68,6%	67	65,7%
Total		67	100,0%	35	100,0%	102	100,0%
$p=0,657$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Se observó presencia de sangre en el 1% de los casos (1 caso con GEA RV+ comunitaria) sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,468$).

Tabla RV 4.43. Presencia de sangre							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Sangre	Sí	1	1,5%			1	1,0%
	No	66	98,5%	35	100,0%	101	99,0%
Total		67	100,0%	35	100,0%	102	100,0%
$p=0,468$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Vómitos. El 72,5% de los pacientes presentaron vómitos. La presencia de vómitos es significativamente superior en los pacientes con GEA RV+ comunitaria que con GEA RV+ nosocomial, el 83,6% frente al 51,4% respectivamente ($p=0,001$).

Tabla RV 4.44. Presencia de vómitos							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Vómitos: presencia	Sí	56	83,6%	18	51,4%	74	72,5%
	No	11	16,4%	17	48,6%	28	27,5%
Total		67	100,0%	35	100,0%	102	100,0%
$p=0,001$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

La duración de los vómitos se calculó a través de sus fechas de inicio y fin (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración media de los vómitos de cada grupo ($p=0,969$).

Tabla RV4.45. Duración de los vómitos									
		Duración de los vómitos (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	56	3,5	1,8	3,0	2,0	4,0	1	11
	Nosocomial	18	3,4	1,7	3,0	2,0	4,0	1	9
Total		74	3,5	1,8	3,0	2,0	4,0	1	11
p=0,969									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 74 pacientes con vómitos.									

El número máximo vómitos diarios es, en media 4 vóm/día. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,559).

Tabla RV 4.46. Número máximo de vómitos diarios									
		Nº máx. de vómitos/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	55	4,2	2,8	3,0	2,0	6,0	1	15
	Nosocomial	18	3,4	1,5	3,0	3,0	4,3	1	6
Total		73	4,0	2,5	3,0	2,0	6,0	1	15
p=0,559									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 74 pacientes con vómitos. Se desconoce este dato en 1 paciente.									

Fiebre. Se considera fiebre a la temperatura rectal superior a 38°C. El 68,3% de los pacientes tuvo fiebre, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,144).

Tabla RV 4.47. Presencia de fiebre rectal > 38°C							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Fiebre: presencia	Sí	49	73,1%	20	58,8%	69	68,3%
	No	18	26,9%	14	41,2%	32	31,7%
Total		67	100,0%	34	100,0%	101	100,0%
p=0,144							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

La duración de la fiebre se calculó a través de sus fechas de inicio y fin (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración de la fiebre en los grupos ($p=0,109$).

Tabla RV 4.48. Duración de la fiebre									
		Duración de la fiebre (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	49	3,6	2,9	3,0	2,0	4,0	1	13
	Nosocomial	20	4,5	2,7	3,0	2,0	6,8	1	10
Total		69	3,9	2,9	3,0	2,0	5,0	1	13
$p=0,109$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 69 pacientes con fiebre.									

La temperatura máxima diaria es, en media, 39,3°C siendo significativamente superior en grupo de GEA RV+ nosocomial que en el grupo de GEA RV+ comunitaria (39,6°C vs. 39,1°C respectivamente; $p=0,008$).

Tabla RV 4.49. Temperatura máxima diaria									
		Temperatura máx/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	49	39,1	,6	39,0	38,7	39,5	38,1	41,5
	Nosocomial	20	39,6	,5	39,5	39,0	40,0	38,9	40,4
Total		69	39,3	,6	39,1	39,0	39,6	38,1	41,5
$p=0,008$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 69 pacientes con fiebre.									

Irritabilidad. El 11,9% de los pacientes presentó irritabilidad, 14,9% en el grupo de GEA RV+ comunitaria y 5,9% en el grupo de GEA RV+ nosocomial, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,184$).

Tabla RV 4.50. Presencia de irritabilidad							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Irritabilidad: presencia	Sí	10	14,9%	2	5,9%	12	11,9%
	No	57	85,1%	32	94,1%	89	88,1%
Total		67	100,0%	34	100,0%	101	100,0%
$p=0,184$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

La duración media de la irritabilidad es de 2,7 días.

Tabla RV 4.51. Duración de la irritabilidad									
		Duración de la irritabilidad (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	5	2,2	,4	2,0	2,0	2,5	2	3
	Nosocomial	1	5,0	.	5,0	5,0	5,0	5	5
Total		6	2,7	1,2	2,0	2,0	3,5	2	5
p=N/A									
Nota: N=12 pacientes con irritabilidad. Se desconoce este dato en 6 pacientes									

Apatía. El 32,4% de los pacientes mostró apatía, 43,3% en el grupo de GEA RV+ comunitaria y 11,4% en el grupo de GEA RV+ nosocomial, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Tabla RV 4.52. Presencia de apatía							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Apatía: presencia	Sí	29	43,3%	4	11,4%	33	32,4%
	No	38	56,7%	31	88,6%	69	67,6%
Total		67	100,0%	35	100,0%	102	100,0%
p=0,001							
Nota: Test ji-cuadrado.							

La duración media de la apatía es de 2,1 días, sin que se encuentren, en este caso, diferencias significativas entre los grupos ($p=0,680$).

Tabla RV 4.53. Duración de la apatía									
		Duración de la apatía (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	21	2,1	,9	2,0	1,0	3,0	1	4
	Nosocomial	3	2,3	1,2	3,0	1,0	.	1	3
Total		24	2,1	,9	2,0	1,0	3,0	1	4
p=0,680									
Nota: Test de Mann-Whitney. N=33 pacientes con irritabilidad. Se desconoce este dato en 9 pacientes									

Convulsiones. El 5,9% de los pacientes presentó convulsiones, 4,5% en el grupo de GEA RV+ comunitaria y 8,8% en el grupo de GEA RV+ nosocomial, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,383$).

Tabla RV 4.54. Presencia de convulsiones							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Convulsiones: presencia	Sí	3	4,5%	3	8,8%	6	5,9%
	No	64	95,5%	31	91,2%	95	94,1%
Total		67	100,0%	34	100,0%	101	100,0%
$p=0,383$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

Deshidratación. Los pacientes con GEA RV+ comunitaria presentan deshidratación en mayor medida que los pacientes con GEA RV+ nosocomial, 34,8% frente a ninguno respectivamente. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Tabla RV 4.55. Presencia de deshidratación							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Deshidratación: presencia	Sí	23	34,8%			23	22,8%
	No	43	65,2%	35	100,0%	78	77,2%
Total		66	100,0%	35	100,0%	101	100,0%
$P<0,001$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

El porcentaje de deshidratación en el grupo comunitario es el 5,8%.

Tabla RV 4.56. Porcentaje de deshidratación									
		Porcentaje de deshidratación							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	23	5,8	2,5	5,0	4,0	7,0	3	11
	Nosocomial
Total		23	5,8	2,5	5,0	4,0	7,0	3	11
$p=N/A$									
Nota: N=23 pacientes con deshidratación.									

El 13,6% de los pacientes presentan deshidratación grave, el 45,5% deshidratación moderada y el 40,9% leve.

Tabla RV 4.57. Gravedad de la deshidratación							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Deshidratación: Gravedad	Grave	3	13,6%	.	.	3	13,6%
	Moderada	10	45,5%	.	.	10	45,5%
	Leve	9	40,9%	.	.	9	40,9%
Total		22	100,0%	.	.	22	100,0%
p=N/A							
Nota: N=23 pacientes con deshidratación. Se desconoce este dato en 1 paciente							

Peso. El porcentaje de pacientes con pérdida de peso es superior en el grupo con GEA RV+ comunitaria que en los pacientes con GEA RV+ nosocomial (50,8% vs. 24,2%; $p=0,013$).

Tabla RV 4.58. Pérdida de peso							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Pérdida de peso: presencia	Sí	31	50,8%	8	24,2%	39	41,5%
	No	30	49,2%	25	75,8%	55	58,5%
Total		61	100,0%	33	100,0%	94	100,0%
p=0,013							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 8 pacientes.							

Rehidratación IV. El 62,7% de los pacientes con GEA RV+ comunitaria recibieron rehidratación IV frente al 25,8% de los pacientes con GEA RV+ nosocomial, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Tabla RV 4.59. Rehidratación IV							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Rehidratación IV: presencia	Sí	42	62,7%	8	25,8%	50	51,0%
	No	25	37,3%	23	74,2%	48	49,0%
Total		67	100,0%	31	100,0%	98	100,0%
p=0,001							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 4 pacientes.							

La duración de la rehidratación es significativamente superior en el grupo de pacientes con GEA RV+ nosocomial, 3,4 días frente a los 2,1 días en el grupo comunitario, con un nivel de significación $p=0,010$.

Tabla RV 4.60. Duración de la rehidratación IV									
		Duración de la rehidratación IV (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	37	2,1	1,0	2,0	1,0	3,0	1	5
	Nosocomial	8	3,4	1,3	3,0	2,3	4,0	2	6
Total		45	2,4	1,2	2,0	2,0	3,0	1	6
$p=0,010$									
Nota: Mann-Whitney. N=50 pacientes con rehidratación IV. Se desconoce este dato en 5 pacientes.									

Rehidratación oral. El 60,7% de los pacientes con GEA RV+ comunitaria recibieron rehidratación oral frente a 36,4% de los pacientes con GEA RV+ nosocomial, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,026$)

Tabla RV 4.61. Rehidratación oral							
		GEA RV+				Total	
		Comunitaria		Nosocomial		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Rehidratación oral: presencia	Sí	34	60,7%	12	36,4%	46	51,7%
	No	22	39,3%	21	63,6%	43	48,3%
Total		56	100,0%	33	100,0%	89	100,0%
$p=0,026$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 13 pacientes.							

La duración de la rehidratación oral es de 2,9 días, sin que se encuentren diferencias significativas entre los grupos ($p=0,144$).

Tabla RV 4.62. Duración de la rehidratación oral									
		Duración de la rehidratación oral (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	28	3,3	2,6	3,0	1,0	4,8	1	13
	Nosocomial	9	1,9	,9	2,0	1,0	3,0	1	3
Total		37	2,9	2,3	3,0	1,0	4,0	1	13
$p=0,144$									
Nota: Mann-Whitney. N=46 pacientes con rehidratación oral. Se desconoce este dato en 9 pacientes.									

Gravedad de la GEA.

Escala de Clark. Atendiendo a la escala de gravedad de Clark de forma cualitativa, los pacientes con GEA RV+ comunitaria están significativamente más graves que los pacientes nosocomiales ($p=0,045$). Cuantitativamente también se aprecia esta diferencia ($p=0,013$).

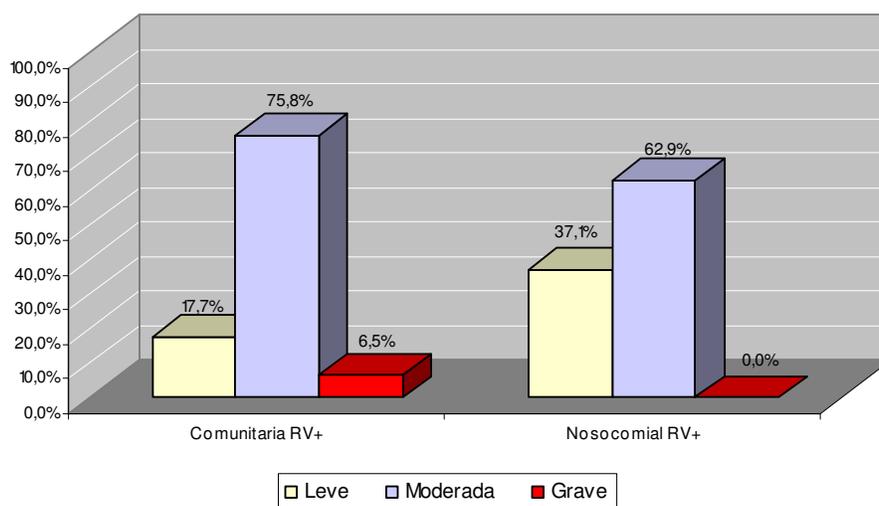


Figura RV4. 6. Gravedad GEA RV comunitaria/nosocomial. Escala Clark

Tabla RV 4.63. Puntuación gravedad Escala Clark									
		Puntuación Escala Clark							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	56	11,6	3,5	11,5	10,0	14,0	4	18
	Nosocomial	34	9,4	3,8	11,0	6,8	12,0	3	16
Total		90	10,7	3,7	11,0	8,0	13,3	3	18
$p=0,013$									
Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 12 pacientes.									

Escala de Vesikari. Atendiendo a la escala de gravedad de Vesikari los resultados son coherentes con la escala Clark. Cualitativamente, los pacientes con GEA RV+ comunitaria están significativamente más graves que los pacientes con GEA RV+ nosocomial ($p=0,001$). Cuantitativamente también se aprecia esta diferencia ($p=0,001$).

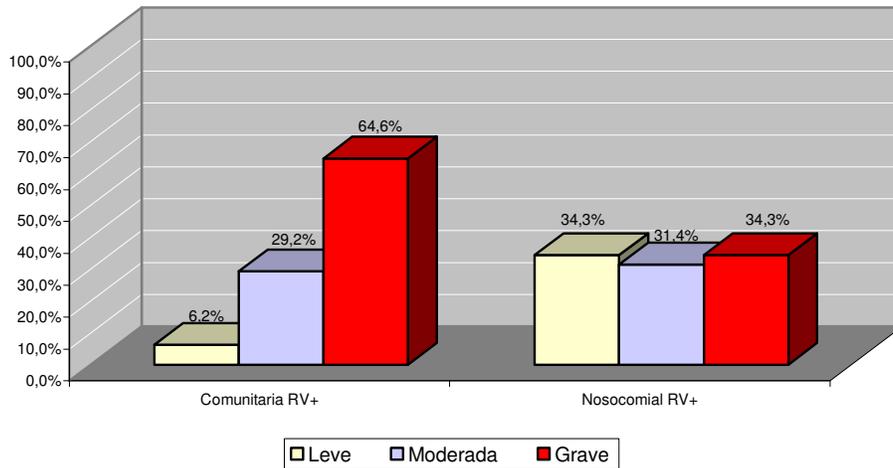


Figura RV 4.7. Gravedad GEA RV comunitaria/nosocomial. Escala Vesikari

Tabla RV 4.64. Puntuación gravedad Escala Vesikari									
		Puntuación Escala Vesikari							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	51	10,9	3,3	11,0	8,0	14,0	5	17
	Nosocomial	31	7,9	3,7	8,0	4,0	11,0	2	14
Total		82	9,8	3,7	10,0	7,0	13,0	2	17
$p=0,001$									
Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 20 pacientes.									

La concordancia entre las escalas es significativa ($p=0,002$) pero pobre ($\kappa=0,144$).

Tabla RV 4.65. Concordancia Escalas de Gravedad					
		Vesikari			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Clark	Leve	13	9	1	23
	Moderada	3	19	46	68
	Grave	0	0	4	4
Total		16	28	51	95
$\kappa=0,144$					$p=0,002$
Nota: Kappa. En 7 pacientes falta la clasificación al menos en una de las escalas.					

4.5- Comparación de GEA rotavirus +(RV+) frente a GEA norovirus +(NV+)

Debido al elevado porcentaje encontrado en la detección de norovirus en la muestra, se pensó en introducir la comparación de estos con los rotavirus para ver si se encontraba alguna diferencia a pesar de no aparecer en los objetivos iniciales.

Se recogieron muestras de heces en 217 pacientes, el 89,7% de la muestra total.

La distribución de los resultados es la siguiente: 97 pacientes (44,7%) presentaban rotavirus, 74 pacientes (34,1%) norovirus, 5 pacientes (2,3%) rotavirus+norovirus y 41 pacientes (18,9%) ni rotavirus ni norovirus.

La muestra a analizar la componen los 97 pacientes con RV+ y los 74 pacientes con NV+ que conformarán los dos grupos sobre los que se realizan las comparaciones.

Los resultados más relevantes encontrados indican que en la GEA por Rotavirus se presenta:

- Menor número de pacientes con presencia de sangre en heces: 1% frente al 9,5% en el grupo con NV+.
- Menor temperatura máxima diaria: 39,3°C frente a 39,5°C en el grupo con NV+.
- Mayor presencia de pacientes con apatía: 32% frente al 16,2% en el grupo de NV+.
- Mayor porcentaje de pacientes con pérdida de peso: 42,7% frente al 27,1% de pacientes con NV+.

A continuación se presentan las tablas de los diferentes resultados obtenidos.

Edad. La distribución de la edad de los pacientes es del 21,1% en el grupo de 1-3 meses, 17,5% en grupo de 4-6 meses y 61,4% en el grupo superior a 6 meses. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la edad entre los pacientes con GEA RV+ y GEA NV+ ($p=0,697$).

Tabla RvNv 4.66. Edad RV/NV							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Grupos de edad	1-3 meses	19	19,6%	17	23,0%	36	21,1%
	4-6 meses	19	19,6%	11	14,9%	30	17,5%
	>6 meses	59	60,8%	46	62,2%	105	61,4%
Total		97	100,0%	74	100,0%	171	100,0%
p=0,697							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Diarrea. Todos los pacientes presentaron diarrea, con una duración media de 5,6 días [RIC=(4,0; 7,0)]. Esta variable se calculó mediante las fechas de inicio y fin de la diarrea (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD).

La duración media de la diarrea en los pacientes con GEA RV+ es de 5,5 días mientras que en los pacientes con GEA NV+ es de 5,7 días. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0,846).

Tabla RvNv 4.67. Duración de la diarrea									
		Duración de la diarrea (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	97	5,5	2,2	5,0	4,0	7,0	2	13
	Norovirus +	74	5,7	2,9	5,0	4,0	7,0	2	17
Total		171	5,6	2,5	5,0	4,0	7,0	2	17
p=0,846									
Nota: Test de Mann-Whitney.									

El número máximo de deposiciones diarias es, en media, de 6,8 [RIC=(4,0; 8,0)] sin que se encuentren, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con GEA RV+ y GEA NV+ (p=0,753).

Tabla RvNv 4.68. Número máximo de deposiciones diarias									
		Diarrea: Nº máx. de deposiciones/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	97	6,9	4,5	6,0	4,0	8,0	2	35
	Norovirus +	73	6,7	4,0	6,0	4,0	9,0	1	20
Total		170	6,8	4,3	6,0	4,0	8,0	1	35
p=0,753									
Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 1 paciente.									

Se observó presencia de moco en el 40,9% de los pacientes, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,245$).

Tabla RvNv 4.69. Presencia de moco							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Moco	Sí	36	37,1%	34	45,9%	70	40,9%
	No	61	62,9%	40	54,1%	101	59,1%
Total		97	100,0%	74	100,0%	171	100,0%
$p=0,245$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Se observó presencia de mal olor en el 34,5% de los pacientes sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,634$).

Tabla RvNv 4.70. Presencia de mal olor							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Mal olor	Sí	32	33,0%	27	36,5%	59	34,5%
	No	65	67,0%	47	63,5%	112	65,5%
Total		97	100,0%	74	100,0%	171	100,0%
$p=0,634$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Se observó presencia de sangre en el 4,7% de los casos, siendo significativamente superior en el grupo con GEA NV+ que en el de GEA RV+ (9,5% vs. 1% respectivamente, $p=0,010$).

Tabla RvNv 4.71. Presencia de sangre							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Diarrea: Presencia de Sangre	Sí	1	1,0%	7	9,5%	8	4,7%
	No	96	99,0%	67	90,5%	163	95,3%
Total		97	100,0%	74	100,0%	171	100,0%
$p=0,010$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

Vómitos. El 66,1% de los pacientes presentaron vómitos. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,110$).

Tabla RvNv 4.72. Presencia de vómitos							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Vómitos: presencia	Sí	69	71,1%	44	59,5%	113	66,1%
	No	28	28,9%	30	40,5%	58	33,9%
Total		97	100,0%	74	100,0%	171	100,0%

$p=0,110$

Nota: Test ji-cuadrado.

La duración de los vómitos se calculó a través de sus fechas de inicio y fin (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración media de los vómitos de cada grupo ($p=0,638$).

Tabla RvNv 4.73. Duración de los vómitos									
		Duración de los vómitos (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	69	3,5	1,8	3,0	2,0	4,0	1	11
	Norovirus +	44	3,3	1,8	3,0	2,0	4,8	1	8
Total		113	3,4	1,8	3,0	2,0	4,0	1	11

$p=0,638$

Nota: Test de Mann-Whitney. N = 113 pacientes con vómitos.

El número máximo vómitos diarios es, en media 4,1 vóm/día. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,719$).

Tabla RvNv 4.74. Número máximo de vómitos diarios									
		Nº máx. de vómitos/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	68	4,0	2,5	3,0	2,3	6,0	1	15
	Norovirus +	43	4,4	3,1	4,0	2,0	6,0	1	15
Total		111	4,1	2,7	3,0	2,0	6,0	1	15

$p=0,719$

Nota: Test de Mann-Whitney. N = 113 pacientes con vómitos. Se desconoce este dato en 2 pacientes.

Fiebre. Se considera fiebre a la temperatura rectal superior a 38°C. El 67,5% de los pacientes tuvo fiebre, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,936).

Tabla RvNv 4.75. Presencia de fiebre rectal > 38°C							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Fiebre: presencia	Sí	65	67,7%	49	67,1%	114	67,5%
	No	31	32,3%	24	32,9%	55	32,5%
Total		96	100,0%	73	100,0%	169	100,0%
p=0,936							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 2 pacientes.							

La duración de la fiebre se calculó a través de sus fechas de inicio y fin (no se utilizó la variable directa recogida en el CRD). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la duración de la fiebre en los grupos (p=0,521).

Tabla RvNv 4.76. Duración de la fiebre									
		Duración de la fiebre (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	65	4,0	2,9	3,0	2,0	5,5	1	13
	Norovirus +	49	4,0	2,4	3,0	2,0	5,5	1	11
Total		114	4,0	2,7	3,0	2,0	5,3	1	13
p=0,521									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 114 pacientes con fiebre.									

La temperatura máxima diaria es, en media, 39,4°C siendo significativamente superior en grupo de GEA NV+ que en el grupo de GEA RV+ (39,5°C vs. 39,3°C respectivamente; p=0,028).

Tabla RvNv 4.77. Temperatura máxima diaria									
		Temperatura máx/día							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	65	39,3	,6	39,2	39,0	39,7	38,1	41,5
	Norovirus +	49	39,5	,6	39,5	39,1	40,0	38,2	41,0
Total		114	39,4	,7	39,5	39,0	39,8	38,1	41,5
p=0,028									
Nota: Test de Mann-Whitney. N = 114 pacientes con fiebre.									

Irritabilidad. El 16,5% de los pacientes presentó irritabilidad, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,112$).

Tabla RvNv 4.78. Presencia de irritabilidad							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Irritabilidad: presencia	Sí	12	12,5%	16	21,6%	28	16,5%
	No	84	87,5%	58	78,4%	142	83,5%
Total		96	100,0%	74	100,0%	170	100,0%
$p=0,112$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

La duración media de la irritabilidad es de 2,3 días. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,360$).

Tabla RvNv 4.79. Duración de la irritabilidad									
		Duración de la irritabilidad (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
		GEA	Rotavirus +	6	2,7	1,2	2,0	2,0	3,5
Norovirus +	13		2,2	,8	2,0	2,0	2,5	1	4
Total		19	2,3	,9	2,0	2,0	3,0	1	5
$p=0,360$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N=28 pacientes con irritabilidad. Se desconoce este dato en 9 pacientes									

Apatía. El 25,1% de los pacientes mostró apatía, el 32% en el grupo de GEA RV+ y el 16,2% en el grupo de GEA NV+, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$).

Tabla RvNv 4.80. Presencia de apatía							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Apatía: presencia	Sí	31	32,0%	12	16,2%	43	25,1%
	No	66	68,0%	62	83,8%	128	74,9%
Total		97	100,0%	74	100,0%	171	100,0%
$p=0,019$							
Nota: Test ji-cuadrado.							

La duración media de la apatía es de 2,3 días, sin que se encuentren, en este caso, diferencias significativas entre los grupos ($p=0,353$).

Tabla RvNv 4.81. Duración de la apatía									
		Duración de la apatía (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	23	2,2	,9	2,0	1,0	3,0	1	4
	Norovirus +	9	2,4	,7	3,0	2,0	3,0	1	3
Total		32	2,3	,9	2,0	2,0	3,0	1	4
$p=0,353$									
Nota: Test de Mann-Whitney. N=43 pacientes con irritabilidad. Se desconoce este dato en 11 pacientes									

Convulsiones. El 7,1% de los pacientes presentó convulsiones, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,261$).

Tabla RvNv 4.82. Presencia de convulsiones							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Convulsiones: presencia	Sí	5	5,2%	7	9,7%	12	7,1%
	No	91	94,8%	65	90,3%	156	92,9%
Total		96	100,0%	72	100,0%	168	100,0%
$p=0,261$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 3 pacientes.							

Deshidratación. El 20% de los pacientes presentan deshidratación, sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,279$).

Tabla RvNv 4.83. Presencia de deshidratación							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Deshidratación: presencia	Sí	22	22,9%	12	16,2%	34	20,0%
	No	74	77,1%	62	83,8%	136	80,0%
Total		96	100,0%	74	100,0%	170	100,0%
$p=0,279$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 1 paciente.							

El porcentaje de deshidratación medio es del 5,8%. En este caso, tampoco se encuentran diferencias significativas entre los grupos ($p=0,557$)

Tabla RvNv 4.84. Porcentaje de deshidratación									
		Porcentaje de deshidratación							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máy.
GEA	Rotavirus +	22	5,9	2,6	5,0	3,8	7,3	3	11
	Norovirus +	11	5,6	3,3	5,0	4,0	5,0	3	15
Total		33	5,8	2,8	5,0	4,0	7,0	3	15
$p=0,557$									
Nota: Test ji-cuadrado. N=34 pacientes con deshidratación. Se desconoce este dato en 1 paciente.									

El 12,5% de los pacientes presentan deshidratación grave, el 43,8% deshidratación moderada y el 43,8% leve, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,667$)

Tabla RvNv 4.85. Gravedad de la deshidratación							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Deshidratación: Gravedad	Grave	3	14,3%	1	9,1%	4	12,5%
	Moderada	10	47,6%	4	36,4%	14	43,8%
	Leve	8	38,1%	6	54,5%	14	43,8%
Total		21	100,0%	11	100,0%	32	100,0%
$p=0,667$							
Nota: Test ji-cuadrado. N=34 pac con deshidratación. Se desconoce este dato en 2 pac.							

Peso. El porcentaje de pacientes que presentan pérdida de peso es superior en el grupo con GEA RV+ que con GEA NV+ (42,7% vs. 27,1% respectivamente; $p=0,042$).

Tabla RvNv 4.86. Pérdida de peso							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Pérdida de peso: presencia	Sí	38	42,7%	19	27,1%	57	35,8%
	No	51	57,3%	51	72,9%	102	64,2%
Total		89	100,0%	70	100,0%	159	100,0%
$p=0,042$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 12 pacientes.							

Rehidratación IV. El 48,8% de los pacientes recibieron rehidratación IV, sin que se encuentren diferencias entre los grupos ($p=0,970$).

Tabla RvNv 4.87. Rehidratación IV							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Rehidratación IV: presencia	Sí	46	48,9%	36	48,6%	82	48,8%
	No	48	51,1%	38	51,4%	86	51,2%
Total		94	100,0%	74	100,0%	168	100,0%
$p=0,970$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 13 pacientes.							

Tampoco hay diferencias en la duración de la rehidratación IV: 2,4 días ($p=0,270$)

Tabla RvNv 4.88. Duración de la rehidratación IV									
		Duración de la rehidratación IV (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	41	2,4	1,2	2,0	2,0	3,0	1	6
	Norovirus +	32	2,4	2,1	2,0	1,0	3,0	1	12
Total		73	2,4	1,6	2,0	1,0	3,0	1	12
$p=0,270$									
Nota: Mann-Whitney. N=82 pacientes con rehidratación IV. Se desconoce este dato en 9 pacientes.									

Rehidratación oral. El 45,9% de los pacientes recibió rehidratación oral. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,134$)

Tabla RvNv 4.89. Rehidratación oral							
		GEA				Total	
		RV+		NV+		Frec.	%
		Frec.	%	Frec.	%		
Rehidratación oral: presencia	Sí	44	51,2%	24	38,7%	68	45,9%
	No	42	48,8%	38	61,3%	80	54,1%
Total		86	100,0%	62	100,0%	148	100,0%
$p=0,134$							
Nota: Test ji-cuadrado. Se desconoce este dato en 23 pacientes.							

La duración de la rehidratación oral media es de 2,8 días. Tampoco es estadísticamente diferente entre los grupos ($p=0,471$).

Tabla RvNv 4.90. Duración de la rehidratación oral									
		Duración de la rehidratación oral (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	36	3,0	2,4	3,0	1,0	4,0	1	13
	Norovirus +	22	2,5	1,8	2,0	1,0	3,3	1	7
Total		58	2,8	2,2	2,0	1,0	4,0	1	13
$p=0,471$									
Nota: Mann-Whitney. N=68 pacientes con rehidratación oral. Se desconoce este dato en 10 pacientes.									

Gravedad de la GEA.

Escala de Clark. Atendiendo a la escala de Clark de forma cualitativa, la gravedad mostrada por los pacientes con GEA RV+ y GEA NV+ no difiere ($p=0,206$), siendo mayoritariamente ‘moderada’. Cuantitativamente tampoco se encuentran diferencias ($p=0,790$).

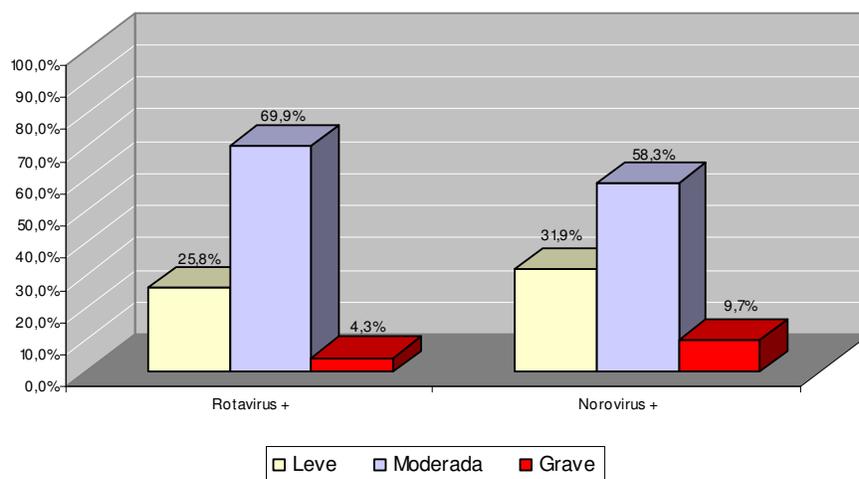


Figura RvNv 4.8. Gravedad GEA RV/NV. Escala Clark

Tabla RvNv 4.91. Puntuación gravedad Escala Clark									
		Puntuación Escala Clark							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	86	10,7	3,8	11,0	8,0	13,3	3	18
	Norovirus +	67	10,5	4,3	11,0	6,0	13,0	3	19
Total		153	10,6	4,0	11,0	7,0	13,0	3	19
p=0,790									
Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 18 pacientes.									

Escala de Vesikari. En cuanto a la escala cualitativa de Vesikari tampoco se encuentran diferencias entre los grupos ($p=0,097$), aunque muestra, en general, una gravedad mayor que la escala de Clark. Cuantitativamente tampoco se aprecian diferencias ($p=0,256$).

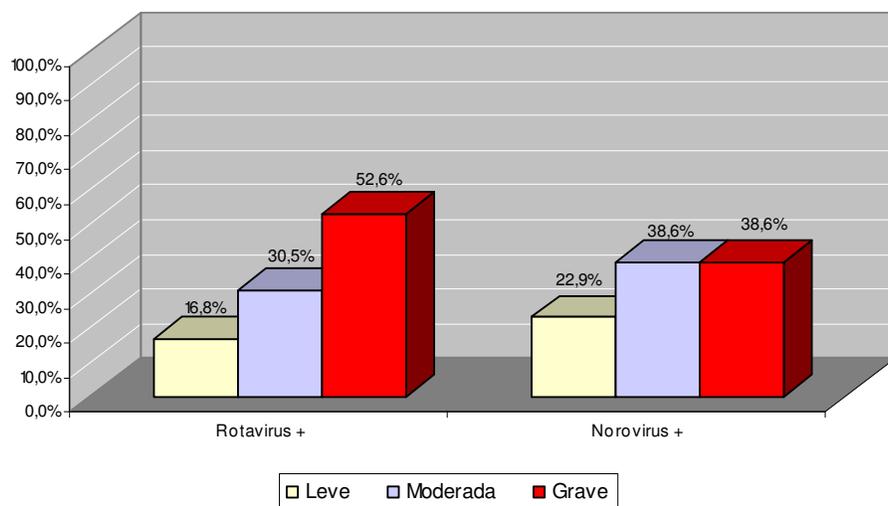


Figura RvNv 4.9. Gravedad GEA RV/NV. Escala Vesikari

Tabla RvNv 4.92. Puntuación gravedad Escala Vesikari									
		Puntuación Escala Vesikari							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA	Rotavirus +	78	9,7	3,7	10,0	7,0	13,0	2	17
	Norovirus +	62	9,0	3,8	9,0	6,0	12,0	2	18
Total		140	9,4	3,7	9,0	7,0	12,8	2	18
p=0,256									
Nota: Test de Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 31 pacientes.									

La concordancia entre las escalas es significativa ($p < 0,001$) pero débil ($\kappa = 0,230$).

Tabla RvNv 4.93. Concordancia Escalas de Gravedad					
		Vesikari			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Clark	Leve	26	17	2	45
	Moderada	5	38	61	104
	Grave	0	0	11	11
Total		31	55	74	160
$\kappa = 0,230$					$p < 0,001$
Nota: Kappa. En 11 pacientes falta la clasificación al menos en una de las escalas.					

4.6-Diagnósticos al ingreso de los pacientes con GEA por rotavirus nosocomial

Los diagnósticos al ingreso en pacientes con GEA por rotavirus nosocomial son los siguientes:

Tabla 4.94. Diagnósticos al ingreso en pacientes con GEA RV+nosocomial		
	Total	
	Frec.	%
Convulsión	3	8,6%
Patología nefrourológica	5	14,3%
Patología Respiratoria	18	51,4%
Otros	9	25,7%
Total	35	100,0%

Nota: Los diagnósticos al ingreso se recodificaron de la siguiente manera:

- Convulsión : incluye exclusivamente convulsiones.
- Patología nefrourológica: incluye pielonefritis aguda, infecciones del tracto urinario y nefrosis.
- Patología respiratoria: incluye neumonía, bronquiolitis, bronquitis y asma.

La mayoría de los niños con GEA nosocomial por rotavirus ingresan por patología respiratoria, en especial bronquiolitis debida principalmente al virus respiratorio sincitial.

4.7-Duración de la estancia hospitalaria

La duración media de la estancia hospitalaria en **pacientes con GEA** fue de 7,3 días, con una mediana de 5 días. Si diferenciamos entre GEA comunitaria y nosocomial, la duración de la estancia es estadísticamente superior en el grupo con GEA nosocomial ($p < 0,001$). Se presentan 6 casos outlier.

Tabla 4.95. Duración de la estancia hospitalaria									
		Duración de la estancia hospitalaria (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máy.
GEA	Comunitaria	173	4,8	2,8	4,0	3,0	6,0	0	16
	Nosocomial	69	13,6	22,5	8,0	4,5	11,5	2	142
Total		242	7,3	12,8	5,0	3,0	7,3	0	142
$P < 0,001$									
Nota: Test de Mann-Whitney. Hay 6 casos outlier									

Eliminando los casos outlier, la duración media de la estancia hospitalaria es de 5,6 días, con una mediana de 5 días. La duración de la estancia es estadísticamente superior en el grupo con GEA nosocomial ($p < 0,001$).

Tabla 4.96. Duración de la estancia hospitalaria (sin outliers)									
		Duración de la estancia hospitalaria (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máy.
GEA	Comunitaria	173	4,8	2,8	4,0	3,0	6,0	0	16
	Nosocomial	63	8,0	5,2	7,0	4,0	11,0	2	29
Total		236	5,6	3,8	5,0	3,0	7,0	0	29
$P < 0,001$									
Nota: Test de Mann-Whitney.									

De los 158 pacientes con **GEA comunitaria**, 67 tienen RV+ y 91 RV-.

No se encuentran diferencias en la duración media de la estancia hospitalaria entre los grupos ($p = 0,761$)

Tabla 4.97. Duración de la estancia hospitalaria GEA comunitaria RV+RV-									
		Duración de la estancia hospitalaria GEA comunitaria (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA Comunitaria	RV+	67	5,0	2,9	5,0	3,0	6,0	1	16
	RV-	91	5,1	2,7	5,0	3,0	6,0	1	15
Total		158	5,0	2,8	5,0	3,0	6,0	1	16
p=0,761									
Nota: Test de Mann-Whitney.									

La duración media de la estancia hospitalaria en **pacientes con GEA por rotavirus** es de 8 días, con una mediana de 5 días. La duración de la estancia es estadísticamente superior en el grupo con GEA por RV+ nosocomial ($p < 0.001$). Se presentan 3 casos outlier.

Tabla RV 4.98. Duración de la estancia hospitalaria GEA RV+ comunitaria/nosocomial									
		Duración de la estancia hospitalaria (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	67	5,0	2,9	5,0	3,0	6,0	1	16
	Nosocomial	35	13,7	24,5	8,0	5,0	11,0	2	142
Total		102	8,0	15,0	5,0	3,0	8,0	1	142
P<0,001									
Nota: Test de Mann-Whitney. Hay 3 casos outlier									

Eliminando los casos outlier, la duración media de la estancia hospitalaria es de 5,8 días, con una mediana de 5 días. La duración de la estancia es estadísticamente superior en el grupo con GEA por RV+ nosocomial ($p = 0,001$).

Tabla RV 4.99. Duración de la estancia hospitalaria GEA RV+ comunitaria/nosocomial (sin outliers)									
		Duración de la estancia hospitalaria (días)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	67	5,0	2,9	5,0	3,0	6,0	1	16
	Nosocomial	32	7,5	3,7	7,0	5,0	10,0	2	15
Total		99	5,8	3,4	5,0	3,0	7,0	1	16
p=0,001									
Nota: Test de Mann-Whitney.									

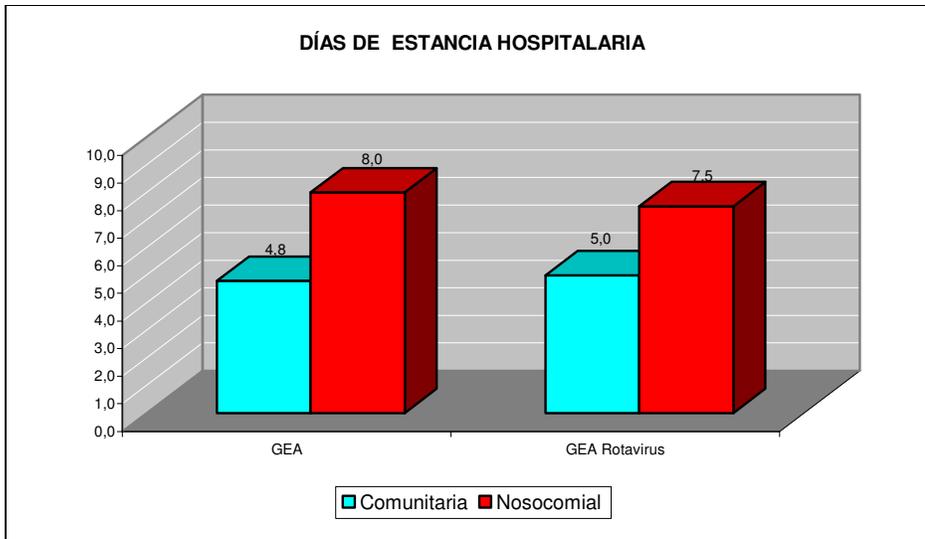


Figura 4.10. Días de estancia hospitalaria

4.8-Estacionalidad de las GEA

Estacionalidad GEA comunitaria

Atendiendo únicamente a los ingresos por GEA comunitaria, se observa que entre la semana 49 de 2006 y la semana 4 de 2007, la distribución de ingresos por GEA y por GEA debida a Rotavirus presentan una forma similar.

Antes de la semana 49 de 2006 y tras la semana 4 de 2007, la distribución de ingresos por GEA es similar a las GEAs debidas a Norovirus.

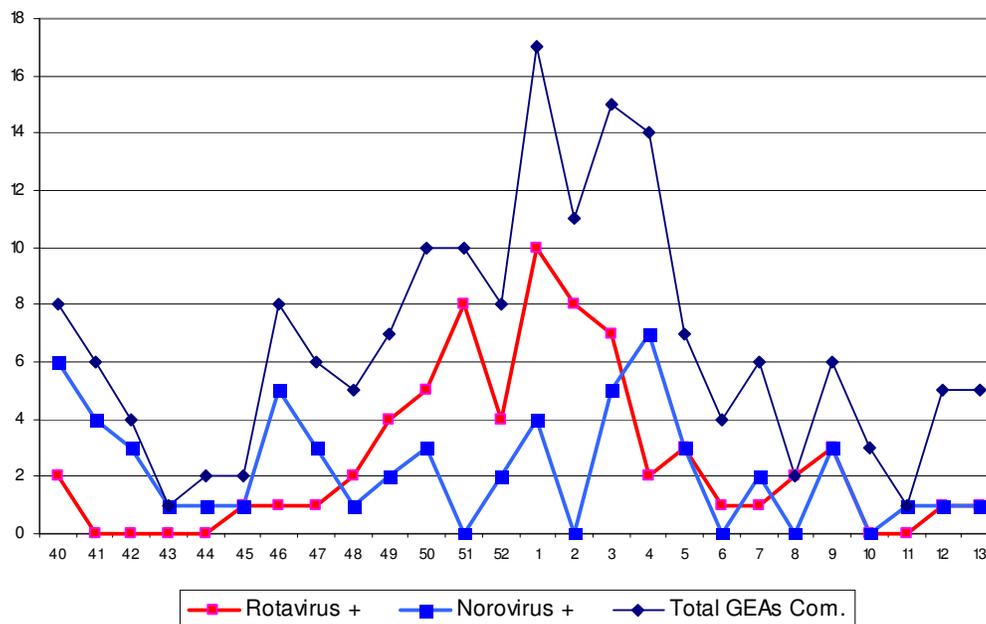


Figura4.11. Estacionalidad GEA comunitaria (frecuencias)

Estacionalidad GEA nosocomial

Atendiendo únicamente a los pacientes con GEA de origen nosocomial, se observan resultados similares que en el caso comunitario. En la zona central del periodo de estudio, la distribución de los pacientes con GEA y con GEA debida a Rotavirus presentan una forma similar.

En los extremos del periodo de estudio, la distribución de pacientes con GEA es similar a la de GEAs debidas a Norovirus.

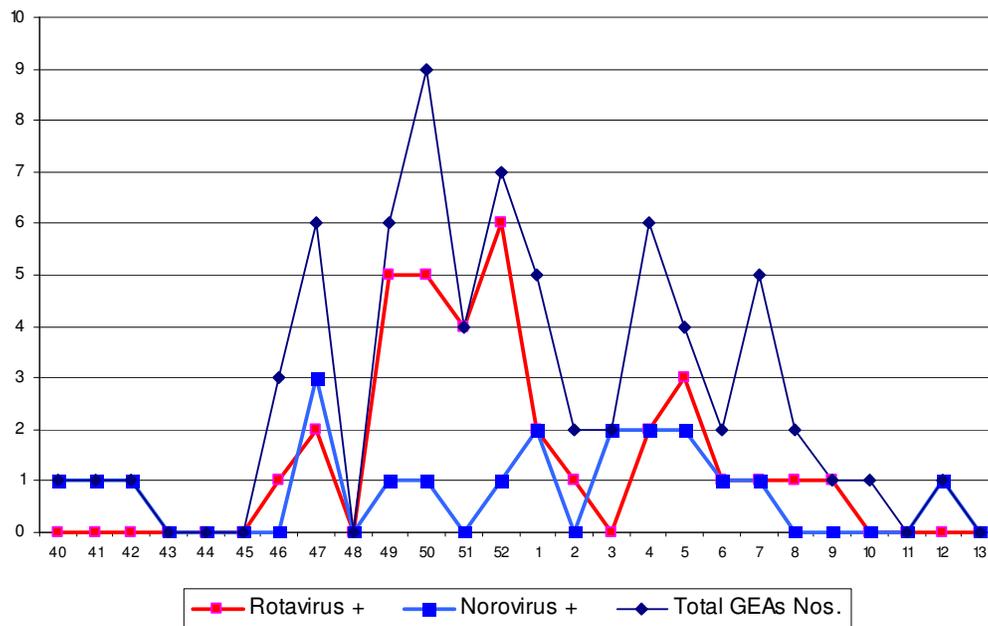


Figura 4.12. Estacionalidad GEA nosocomial (frecuencias)

Estacionalidad RV+

La distribución temporal de la GEA por rotavirus, distinguiendo si son de origen comunitario o nosocomial, se muestra en la siguiente tabla. El 67,7% de las GEA producidas por Rotavirus se encuentran entre la semana 49 de 2006 y la semana 3 de 2007.

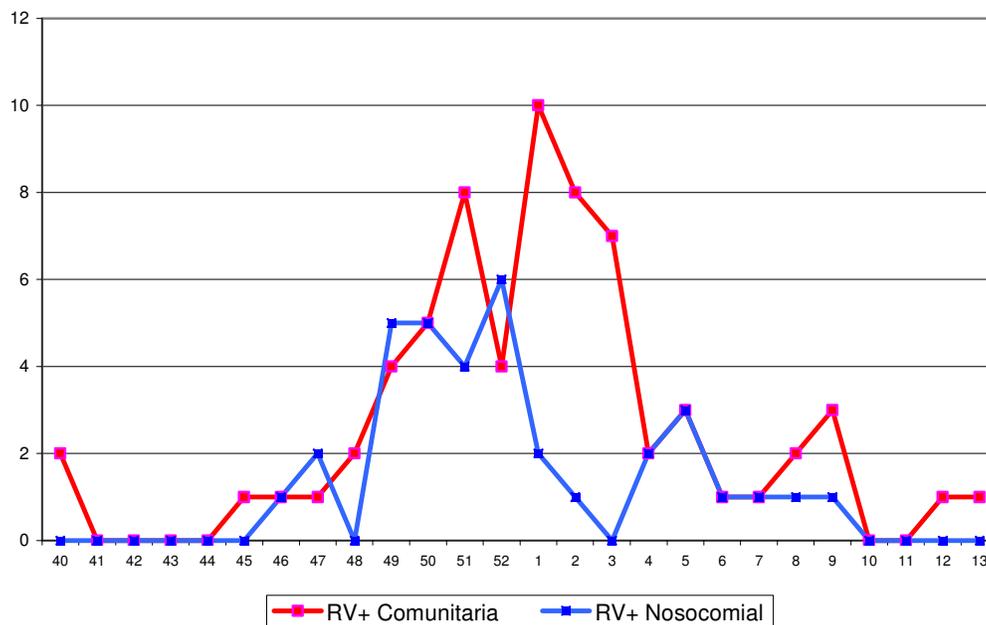


Figura 4.13. Estacionalidad GEA por Rotavirus (frecuencias)

4.9-Incidencia de GEA nosocomial por rotavirus

Los resultados de incidencia de GEA nosocomial y de GEA nosocomial por rotavirus se expresan en términos de:

Incidencia acumulada (IA)= casos de GEA nosocomial / total pacientes expuestos (niños ingresados sin GEA comunitaria con seguimiento)

Densidad o tasa de incidencia (DI)= casos de GEA nosocomial / días de estancia hospitalaria de pacientes expuestos (días de estancia de niños con seguimiento sin GEA y de niños con GEA nosocomial antes de aparecer los síntomas de GEA).

Tabla 4.100. Incidencia GEA nosocomial

Nº casos nuevos	Total población riesgo	Suma tiempos todos los pacientes	Suma tiempo pacientes sin GEA	Suma tiempo GEA nosocomiales hasta aparición GEA	Suma tiempos GEA nosocomiales	Suma tiempo GEA comunitarias
69	1.300	7.763	5.993	605	939	831

IA= $\frac{\text{nº casos nuevos}}{\text{total población riesgo}}$	$\frac{69}{(1300-173)}=$	6,12	IC=(4,68; 7,57)
DI= $\frac{\text{nº casos nuevos}}{\text{suma de tiempos de pacientes en riesgo}}$	$\frac{69}{(5993+605)}=$	1,05	IC=(0,80; 1,29)

Si aplicamos la definición de GEA nosocomial (69 casos) al total de casos de GEA (242 casos) se obtiene una incidencia acumulada de 6,12 casos/ 100 pacientes ingresados [IC₉₅=(4,68; 7,57)] ,con una densidad o tasa de incidencia de 1.05 casos/ 100 días de estancia hospitalaria [IC₉₅ =(0,80; 1,20)].

Tabla 4.101. Incidencia GEA nosocomial por rotavirus

Nº casos nuevos	Total población riesgo	Suma tiempos todos los pacientes	Suma tiempo pacientes sin GEA por RV	Suma tiempo GEA nosocomiales hasta aparición GEA por RV	Suma tiempos GEA por RV nosocomiales	Suma tiempo GEA por RV comunitarias
35	1.300	7.763	6.950	267	478	335

IA= $\frac{\text{nº casos nuevos}}{\text{total población riesgo}}$	$\frac{35}{(1300-67)}=$	2,84	IC=(1,90; 3,78)
DI= $\frac{\text{nº casos nuevos}}{\text{suma de tiempos de pacientes en riesgo}}$	$\frac{35}{(6950+267)}=$	0,48	IC=(0,32; 0,65)

La incidencia acumulada de GEA nosocomial por rotavirus durante el periodo de estudio fue de 2,84 casos/ 100 pacientes ingresados [IC₉₅=(1.90;3.78)] con una tasa o densidad de incidencia de 0,48/ 100 días de estancia hospitalaria [IC₉₅ =(0.32;0.65)].

4.10-Genotipos de rotavirus

Relación Genotipos G/P. En la siguiente tabla se muestra la relación entre Genotipos G y P de Rotavirus.

Tabla 4.102. Genotipos G/P en GEA por RV							
		Genotipos P			Total		
		Ind.	P4	P8	Frec	%	IC ₉₅
Genotipos G	Ind.	6	0	1	7	6,86%	1,47 -12,26
	G1	0	0	11	11	10,78%	4,28-17,29
	G2	0	4	1	4	3,92%	1,08- 9,74
	G3	0	1	4	5	4,90%	1,61-11,07
	G9	1	0	69	70	68,63%	59,13 -78,12
	G1+G9	0	0	4	4	3,92%	1,08-9,74
	G3+G12	0	0	1	1	0,98%	0,03- 5,34
Total		7	5	91	102	100%	
102 de 217 muestras de heces analizadas							

El genotipo hallado en **mayor proporción** es el **G9P[8]** encontrándose en el 69% de las muestras (**72,4%** si sumamos 4 casos de genotipo mixto con G1), seguido por el G1P[8] con el 11% (14,7% si sumamos 4 casos de genotipo mixto con G9). Después le sigue el G3P[8] con un 4% y el G2P[4] con otro 4%. También encontramos 1 caso de G2P[8], otro caso de G3P[4], hallando además la combinación de 2 genotipos siempre unidos a P[8], 4 casos de G1+G9 (4%) y un caso de G3+G12(1%).

Como rotavirus positivo pero con genotipo indeterminado se obtuvieron 7 casos (6.86%), siendo en 6 casos indeterminado tanto para genotipo G como para genotipo P, y solo en un caso fue indeterminado para G, siendo genotipo P[8].

Relación Genotipos G/P comunitario y nosocomial. En las siguientes tablas se muestra la relación entre Genotipos G y P de Rotavirus, distinguiendo entre casos Comunitarios y Nosocomiales.

Tabla 4.103. Genotipos G/P en GEA por RV Comunitaria							
		Genotipos P			Total		
		Ind.	P4	P8	Frec	%	IC ₉₅
Genotipos G	Ind.	2	0	0	2	2,99%	0,36-10,37
	G1	0	0	8	8	11,94%	3,43- 20,45
	G2	0	1	1	2	2,99%	0,36- 10,37
	G3	0	0	4	4	5,97%	1,65- 14,59
	G9	1	0	47	48	71,64%	60,10- 83,18
	G1+G9	0	0	3	3	4,48%	0,93- 12,53
Total		3	1	63	67	100%	
67 de 217 muestras de heces analizadas							

Tabla 4.104. Genotipos G/P en GEA por RV Nosocomial							
		Genotipos P			Total		
		Ind.	P4	P8	Frec	%	CI ₉₅
Genotipos G	Ind.	4	0	1	5	14,29%	4,81-30,26
	G1	0	0	3	3	8,57%	1,80- 23,06
	G2	0	2	0	2	5,71%	0,70- 19,16
	G3	0	1	0	1	2,86%	0,07- 14,92
	G9	0	0	22	22	62,86%	45,42- 80,29
	G1+G9	0	0	1	1	2,86%	0,07- 14,92
	G3+G12	0	0	1	1	2,86%	0,07- 14,92
Total		4	3	28	35	100%	
35 de 217 muestras de heces analizadas							

No existen diferencias en la distribución de los diferentes genotipos encontrados a nivel comunitario y nosocomial.

4.11-Coste económico

El análisis de **coste económico directo** se ha estimado a partir de los días de estancia media de hospitalización de los pacientes con GEA por rotavirus, considerando un coste por día de estancia pediátrica de 477,79 € en la Comunidad Valenciana (valor obtenido a partir de datos de la Conselleria de Sanitat facilitado por expertos economistas. Artículo 173 del texto Refundido de la ley de Tasas de la Generalitat Valenciana. Tarifas por actividad hospitalaria y ambulatoria regulados en DOCV 5670, de 31 de diciembre de 2007):

Coste de hospitalización de la GEA **comunitaria** por rotavirus:

Dado que la media de estancia hospitalaria en pacientes con GEA comunitaria por rotavirus es de $5 \pm 2,9$ días obtenemos que:

$5 \text{ días} \times 477,79 \text{ €} = \mathbf{2.388,95 \text{ € por caso}}$ de GEA comunitaria por rotavirus

por lo que en un total de 67 casos de GEA comunitaria por rotavirus el coste supondría 160.059,65 €.

Coste de hospitalización de la GEA **nosocomial** por rotavirus:

Para calcular el tiempo que prolonga la estancia hospitalaria en los niños que adquieren la GEA nosocomial debida a rotavirus, se ha asumido que dado que un elevado porcentaje de niños ingresan por una bronquiolitis debida al VRS y teniendo en cuenta que la estancia hospitalaria media debida a esta patología en la Comunidad Valenciana es de 5,8 días(213) y que la media de estancia hospitalaria en pacientes con GEA por rotavirus es de $7,5 \pm 3,7$ días, suponemos que la GEA nosocomial por rotavirus prolonga la estancia hospitalaria en 1,7 días, suponiendo:

$1,7 \text{ días} \times 477,79 \text{ €} = \mathbf{812,24 \text{ € por caso}}$ de GEA nosocomial por rotavirus

por lo que en un total de 35 casos de GEA nosocomial por rotavirus el coste supondría 28.428,4 €.

El análisis de **coste económico indirecto** se ha estimado a partir de las horas de jornada laboral perdidas por los padres.

Se anotaron las horas de jornada laboral perdida por la madre y el padre en el cuaderno de recogida de datos obteniéndose los siguientes resultados:

Absentismo laboral de los padres de niños con GEA por rotavirus comunitaria y nosocomial

Atendiendo exclusivamente a los pacientes en los que faltan al trabajo al menos uno de los padres (N=49) y sumando las horas de absentismo laboral, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,926).

Tabla RV 4.105. Duración del absentismo laboral RV ambos padres									
		Duración absentismo laboral (horas)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	38	27,0	20,1	17,0	16,0	34,0	8	80
	Nosocomial	9	25,6	14,4	16,0	14,0	40,0	10	48
Total		47	26,7	19,0	16,0	16,0	40,0	8	80
p=0,926									
Nota: Test Mann-Whitney. N=49 casos. Se desconoce este dato en 2 pacientes.									

Si se calcula el absentismo laboral sobre el total de la muestra (N=102) asignando cero a la duración del absentismo en los padres que no trabajan o no faltan, la duración media del absentismo laboral en el grupo comunitario (15,8 horas) es superior que en el grupo nosocomial (6,6 horas), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,004).

Tabla RV 4.106. Duración del absentismo laboral RV ambos padres (N=102)									
		Duración absentismo laboral (horas)							
		N	Media	DT	Mediana	P25	P75	Mín.	Máx.
GEA RV+	Comunitaria	65	15,8	20,3	8,0	,0	22,5	0	80
	Nosocomial	35	6,6	13,3	,0	,0	10,0	0	48
Total		100	12,6	18,6	,0	,0	16,0	0	80
p=0,004									
Nota: Test Mann-Whitney. Se desconoce este dato en 2 pacientes.									

Para el cálculo de días perdidos se estableció la jornada laboral en 8h/día. De los 102 casos de GEA por rotavirus, la media de horas de jornada laboral perdidas de los padres de niños con GEA comunitaria por rotavirus es de 15,8 horas (supone 1.98 días por caso) y de 6.6 horas (supone 0,83 días por caso) en el caso de GEA nosocomial por rotavirus.

Aplicando el salario mínimo interprofesional del año 2006 (establecido en el Real Decreto 1613/2005, de 30 de Diciembre de 2005) en 18,03 €/día se obtiene que:

- gasto económico indirecto por caso de GEA RV+ comunitaria = 35,7 €
- gasto total GEA RV+ comunitaria (N=67) = 2.391,9 €
- gasto económico indirecto por caso de GEA RV+ nosocomial = 15 €
- gasto total GEA RV+ nosocomial(N=35) = 525 €

El **coste económico total** estimado en un total de 1.300 pacientes hospitalizados, de los que 102 ha tenido GEA debida a rotavirus es de 191.404,95 €.

Tabla 4.107. Coste económico GEA rotavirus

	Coste económico GEA rotavirus		
	Comunitaria	Nosocomial	TOTAL
Costes directos	2.388,95 €/caso 160.059,65 €	812,24 €/caso 28.428,4 €	188.488,05 €
Costes indirectos	35,7 €/caso 2.391.9 €	15 €/caso 525€	2.916,9 €
TOTAL	2.424,65 €/caso 162.451,55 €	827,24 €/caso 28.953,4 €	191.404,95 €

5-DISCUSIÓN

El planteamiento de este estudio surgió de la necesidad de estimar el impacto de la GEA por rotavirus y en especial de la GEA nosocomial por rotavirus en nuestro medio. La motivación subyacente es contribuir a aportar fundamentos objetivos que puedan facilitar el proceso de toma de decisiones a la hora de aplicar una política sanitaria adecuada en cuanto a la introducción de la vacuna frente al rotavirus en el calendario vacunal.

En España se han realizado algunos estudios sobre la gastroenteritis aguda por rotavirus en atención primaria(68) y también en atención especializada(43; 46-50;51-58;60-66). Sin embargo, quedan aún múltiples aspectos pendientes de dilucidar. Este es el primer estudio epidemiológico sobre la incidencia de gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus en la Comunidad Valenciana y de los pocos estudios centrados en este tema realizados en España(78). En consecuencia, este estudio pretende aportar datos objetivos sobre la epidemiología del rotavirus en nuestro entorno.

5.1-Diseño y metodología del estudio

Para minimizar el impacto de los posibles sesgos, en el diseño se tuvieron en cuenta aquellos factores que podían influir en la validez del estudio.

El carácter transversal, con componente prospectivo del estudio, se diseñó buscando garantizar su homogeneidad y objetividad.

El tamaño muestral se ajustó lo más posible al estimado para disminuir los errores atribuibles al azar y aumentar la precisión, para así dotar de suficiente potencia estadística al estudio.

Para ello se eligieron tres hospitales representativos de los tres niveles de atención de la provincia de Valencia.

Para los hospitales Dr. Peset y Lluís Alcanyís, se eligieron dos pediatras adscritos al propio hospital encargados de la detección y registro de los casos, además de la cumplimentación de los datos necesarios para el estudio, incluyendo el cuaderno de recogida de datos.

En el hospital La Fe, debido a la inclusión de tres secciones de lactantes y por el elevado número de niños ingresados, se dedicó un pediatra exclusivamente a esta función.

Para evitar la variabilidad en la detección de casos y en la cumplimentación de las diferentes listas y del CRD, se hicieron reuniones para unificar criterios y solucionar dudas. Además se mantuvo un contacto constante y fluido entre los coordinadores e investigadores durante todo el periodo de estudio. También se monitorizaron los casos y los registros solucionando los errores detectados. En todas estas tareas participó de forma activa y a tiempo completo la persona que somete este trabajo a consideración.

Con respecto al seguimiento de los niños ingresados en los tres hospitales, pasadas 72 horas tras el alta se llamó por teléfono a los familiares efectuando hasta tres llamadas en caso de no contestar. De esta forma se detectaron casos nuevos de GEA tras el alta y se confirmaron los casos de GEA declarados durante el ingresos. En caso de ser un diagnóstico no registrado se le tomaban los datos correspondientes y se le pedía que llevara una muestra de heces al hospital. De esta forma se intentó perder el mínimo número de casos, consiguiendo un elevado porcentaje de seguimiento y con ello el poder asumir que los resultados obtenidos son representativos de la población estudiada. Pese a ese esfuerzo, se es consciente de que algunas pérdidas son inevitables con lo que es posible una infraestimación del número de casos.

La definición de la GEA en la literatura es muy variable, desde la simple observación de una modificación en el tránsito intestinal (permitiendo así la inclusión de casos con muy poca sintomatología), a patologías muy importantes (más de 6 deposiciones líquidas por días)(128). Se han utilizado pues, muchas definiciones distintas(214), aunque parece que el cálculo de la incidencia no se ve afectado de forma trascendental por la elección de una u otra definición(215).

A su vez, la definición de GEA nosocomial por rotavirus varía también en la literatura, basándose en el periodo de incubación del rotavirus (entre 1 y 3 días) los autores utilizan diferentes criterios dependiendo del día de aparición de la diarrea: el rango incluye entre 1 día(21;80;216;217;218), 2 días (18;75;81;207;208;219) y 3 días(62;72;77;78;173;220-223). Hjelt et al. consideran que si definimos la GEA nosocomial cuando los síntomas comienzan tras 72 horas de la hospitalización, un tercio de las GEAs

nosocomiales por rotavirus no serán diagnosticadas(218). Este hecho se confirma con los datos recogidos en este estudio, ya que si la definición de GEA nosocomial fuera entre 24 horas tras el ingreso y hasta 72 horas tras el alta, supondría no tener en cuenta hasta el 32% de los casos de GEA nosocomial por rotavirus, siendo sin embargo del 14,2% cuando el criterio es de 48 horas tras el ingreso y hasta 72 horas tras el alta. Este es el criterio utilizado en este estudio. En definitiva, por todo lo anterior se decidió utilizar una definición de GEA nosocomial que, siendo rigurosa incluyera la mayoría de los casos: presencia de, al menos, una deposición líquida o dos deposiciones semilíquidas en un periodo de 24 horas, que comienza tras las 48 horas del ingreso hospitalario y hasta un máximo de 72 horas después del alta hospitalaria.

En este estudio se observó que los casos de GEA de aparición tras el alta comenzaban o bien el mismo día o hasta dos días después y sólo en un caso se dio el tercer día. Por ello una definición que incluyera los casos que inician la diarrea tras 48 horas del ingreso y hasta 48 horas tras el alta, sería consistente con el criterio clínico más aceptado, conllevando una muy escasa pérdida de sensibilidad.

5.2-Descripción de la muestra

De un total de 1.576 pacientes ingresados en el periodo de estudio, se ha conseguido el seguimiento telefónico del 82,5%. Se detectaron por entrevista telefónica 38 casos de GEA de los 242 casos (15,7%) y se recogió muestra fecal del 89,7% de los casos de GEA detectados, hechos que se cree indican la buena praxis de todo el personal participante en este estudio.

El 34,3% de los casos de GEA nosocomial por rotavirus se producen tras el alta hospitalaria, cifra que concuerda con la literatura en la que se describe que puede representar un tercio del total de GEAs nosocomiales por rotavirus(78;81;224), lo que justifica el seguimiento de los niños tras el alta en este tipo de estudios.

Atendiendo a los **diagnósticos microbiológicos** obtenidos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, laboratorio con una extensa experiencia y calidad en la detección y genotipado de virus productores de gastroenteritis, se confirma el elevado porcentaje de Rotavirus [47% de los casos con muestra (102/217)]. Estas cifras son similares a las propias de otros estudios españoles en niños menores de 3 años, en los que se encontró un promedio del 46%(46), en niños menores de 2 años, donde se observó el 42%(55) y en menores de 4 años, donde la estimación se fijó en el 45%(61). También son datos consistentes con los reflejados en otras publicaciones(4-7;21). Pero además, se ha de destacar el elevado porcentaje de Norovirus (familia Calicivirus) encontrado en este estudio, que llega a suponer el 36,4% (79/217) de los casos, dato ya destacado por Gleizes et al. según los cuales puede llegar a suponer entre el 17 y el 46% de los casos, cifras infraestimadas en muchos estudios debido a la limitación en las técnicas de diagnóstico utilizadas(21). Esto ha motivado que se considere oportuna la inclusión de su análisis en este estudio a pesar de no figurar dentro de los objetivos iniciales.

En cuanto a la administración de antibióticos, cabe destacar una mayor administración de los mismos en los pacientes que comienzan la GEA en el propio hospital; El hecho de que solo el 6,8% de las GEA comenzadas tras 48 horas del ingreso sean negativas para virus, puede hacernos pensar que se está produciendo un excesivo uso de los antibióticos.

El hecho de analizar la gravedad de la GEA mediante dos escalas diferentes surgió de la utilización de las mismas en los ensayos clínicos que evaluaron la seguridad y eficacia de las dos vacunas que se encuentran actualmente disponibles en el mercado; la escala de gravedad utilizada para evaluar Rotateq®(195) es la denominada escala de Clark(197) y la utilizada para evaluar Rotarix®(185) es la denominada escala de Vesikari(196).

La eficacia y seguridad de las vacunas se puede contrastar mediante la revisión de los ensayos clínicos publicados, que permiten valorar si son o no comparables los resultados en función de las escalas de gravedad utilizadas; con este fin y sin encontrar estudios previos que comparen ambas escalas de

gravedad, se ha intentado comparar la gravedad estimada para los mismos casos detectados en este estudio mediante las dos escalas. Se encuentra concordancia entre las escalas, aunque débil. En general tiende a encontrarse más casos leves y moderados en la escala de Clark y más casos graves y moderados en la de Vesikari. Entre otros motivos que pueden explicar esta diferencia, destacar que dentro de los criterios de evaluación de la gravedad en la escala de Vesikari esté el ingreso hospitalario, característica no recogida en la escala de Clark. Todo esto hace que debamos concluir en la idea de que las comparaciones han de llevarse a cabo con la debida precaución.

5.3-GEA por rotavirus

Entre todas las GEA detectadas en niños menores de 2 años hospitalizados, el 47% han sido debidas al rotavirus. Este dato es comparable a otros estudios españoles en los que se han estudiado franjas de edad similares, ya sea en menores de 3 años (46%)(46) o en menores de 2 años (42,6%)(55). En la mayoría de los estudios se recogen datos de menores de 5 años, lo que implica que no podamos comparar completamente los resultados ya que la franja de edad elegida en este estudio es aquella en la que se da la GEA por rotavirus con mayor frecuencia(11;44), llegando a suponer como mínimo el 74,2% de las GEA por rotavirus en niños con edades comprendidas entre los 6 y los 23 meses (24). En cualquier caso, se observan cifras similares en este tipo de investigaciones, como por ejemplo el 45% encontrado en un estudio reciente en el Reino Unido en menores de 5 años(225), el 40% en menores de 5 años estimado en la revisión del Comité Europeo de Expertos del Rotavirus(44) y el 40,6% observado en el estudio prospectivo multicéntrico europeo REVEAL (24).

5.3.1-Comparación de GEA Rotavirus+(RV+) frente a GEA Rotavirus-(RV-)

Las características clínicas de las GEA no permiten (si no se llevan a cabo las pertinentes pruebas de laboratorio) su diagnóstico etiológico, aunque hay síntomas que podrían orientarlo. Clásicamente se ha considerado la presencia de sangre y moco en las heces como un indicador de diarrea enteroinvasora, generalmente de origen bacteriano. Sin embargo, su presencia no descarta la posibilidad etiológica de rotavirus. A pesar de haber observado menor número de pacientes con presencia de sangre en heces obtenido en la GEA por rotavirus, resultado ya descrito en la literatura(226), en algunos casos hay sangre en heces. No obstante, no se ha analizado la coexistencia de bacterias y virus, por lo que cabría la posibilidad de coinfección aunque hemos de tener en cuenta que la mayoría de las diarreas enteroinvasoras como la salmonelosis son más frecuentes fuera del periodo de estudio(227).

Otros signos que se presentan con mayor frecuencia en la diarrea con rotavirus son muy inespecíficos y no permiten su uso diagnóstico. Citamos aquí la presencia de vómitos, característica conocida aunque no exclusiva de esta patología, o la fiebre. Respecto a ésta, a pesar de encontrar una menor temperatura máxima diaria en los casos de rotavirus, se acompaña de una mayor apatía y porcentaje de pacientes con pérdida de peso. En conjunto, la sintomatología se expresa como de mayor gravedad según la escala de Vesikari, hecho que explica la elevada hospitalización de niños por rotavirus(41).

5.3.2- Comparación de GEA Rotavirus+ comunitaria frente a GEA Rotavirus+ nosocomial

Del total de casos de GEA por rotavirus analizados el 65,7% fueron adquiridos en la comunidad y el 34,3% adquiridos en el hospital, dato que entra dentro del intervalo estimado de 5%-51% (21% de media) en la revisión realizada en Europa por el PROTECT(44), también entraría dentro del intervalo de 14,3% a 50,8% (33% de media) de la revisión realizada por Chandran et al.(73) y también dentro del intervalo de 31%-87% (59% de media) de los casos

descritos en la revisión de Gleizes et al. Sería asimismo concordante con el intervalo de 20%-57% que se observa en los diferentes estudios realizados en España (53;62;77;78), teniendo siempre en cuenta que se trata de revisiones de estudios tanto prospectivos como retrospectivos en diferentes rangos de edad, y con diferente metodología empleada. Esto quizá explique que los rangos sean tan amplios. De cualquier modo, llama la atención la elevada proporción de GEA nosocomiales debidas a rotavirus ya que supone el 59,3% (35/59) del total de GEAs nosocomiales. Estas elevadas estimaciones son consistentes con las del estudio de Frühwirth et al. realizado en menores de 4 años(20) donde supone el 58,3%. Del mismo modo, aunque ligeramente menores, también son consistentes con las halladas en el estudio de Román et al. en menores de 2 años, donde la GEA nosocomial por rotavirus llega a representar el 65,4% del total de las GEA nosocomiales(78).

En cuanto a los resultados más relevantes obtenidos en la comparativa de la GEA por rotavirus comunitaria y nosocomial cabe destacar que no se aprecian diferencias en la edad. La media de edad de GEA comunitaria por rotavirus es de $9,3 \pm 6,2$ meses y de GEA nosocomial es de $9,2 \pm 5,9$ meses, resultados que difieren con los observados por Frühwirth et al. donde la GEA nosocomial se da en niños con edad media de 5,4 (2,8-7,4) meses y comunitaria de 16,6 (14,9-16,7) meses. También difiere de los resultados observados por Roman et al. donde la media de edad en GEA nosocomial por rotavirus es de $7,76 \pm 5,15$ meses. En síntesis, la mayoría de estudios realizados con anterioridad sugieren que los niños con infecciones por rotavirus adquiridas en el hospital son menores que aquellos con infecciones adquiridas en la comunidad(21;22;128;218;222;228). Incluso se ha descrito que un 75%(22) de las GEA nosocomiales por rotavirus se dan en menores de 6 meses (en nuestro estudio se dan en aproximadamente un 40%), a diferencia de las GEA comunitarias que predominan en niños mayores(17-19;21). Estos estudios tenderían a señalar que, aunque la vacuna no protegerá a los menores de 6 meses de la infección nosocomial, tendrá un impacto indirecto positivo al introducir menos niños mayores con rotavirus en el hospital.

En contraste con lo expuesto, en este estudio no se observan diferencias significativas con respecto a la edad, probablemente debido a que no se han incluido los casos asintomáticos de infección nosocomial que podrían suponer entre el 18% y el 39% de las infecciones nosocomiales por rotavirus(78;80;128) y a que la población hospitalizada en menores de 6 meses es muy elevada en este estudio, aportando mayor porcentaje a los casos de GEA comunitaria debida a rotavirus en este rango de edad.

Con respecto a la comparación de aspectos clínicos entre GEA nosocomial y comunitaria por rotavirus, hay que señalar la menor duración de la diarrea en la GEA nosocomial con una diferencia de aproximadamente 1 día; también se observa menor presencia de vómitos, de apatía, menor número de pacientes con pérdida de peso y ningún paciente con deshidratación en las GEA nosocomiales. Todo ello se traduce en una menor gravedad de la GEA nosocomial medida por ambas escalas con respecto a la GEA comunitaria. Estos hechos podrían ser debidos a la aplicación rápida del tratamiento adecuado a nivel hospitalario manteniendo la homeostasis y evitando la deshidratación. Sin embargo, se observa mayor temperatura máxima diaria en la GEA nosocomial (diferencia de 0,5°C). Esta diferencia se puede explicar desde dos puntos de vista muy diferentes: el primero sería el hecho de que el total del registro de temperaturas de las GEA nosocomiales se ha efectuado por personal de enfermería en el propio hospital y por tanto se puede decir que es un registro homogéneo. Sin embargo el registro de las temperaturas de la GEA comunitaria se ha recogido por los padres en casa y por el personal de enfermería, por lo que es un registro heterogéneo en el que se puede haber tomado la temperatura tanto de forma axilar, bucal como rectal y con diferentes aparatos de medida. El segundo punto de vista sería aquel que, partiendo de un mismo registro de temperaturas en ambos casos, fuera realmente más elevada en las GEA nosocomiales debido a que el niño tiene una patología de base además de la GEA nosocomial.

5.3.3- Comparación de GEA por rotavirus (RV+) frente a GEA por Norovirus (NV+)

Debido al elevado porcentaje encontrado en la detección del norovirus en la muestra (36,4%), se decidió analizar este grupo de pacientes a pesar de no ser un objetivo inicial.

Al comparar los niños con GEA debida al rotavirus y los niños con GEA debida al norovirus, no hubo diferencias respecto a la edad, pero sí se encontraron diferencias con respecto a algunos aspectos clínicos como la presencia de sangre en heces y la temperatura máxima diaria, que fueron mayores en el grupo de norovirus. Sin embargo, en el grupo de norovirus fue menor la apatía y la pérdida de peso.

El hecho de encontrar pocas diferencias entre ambos grupos hace que sea muy difícil diferenciar la GEA a través de aspectos clínicos o demográficos (como se comentó anteriormente). Además, se han encontrado 5 pacientes (2,3% de las GEA) con diagnóstico concomitante de rotavirus y norovirus. Se han hallado datos similares en un estudio reciente realizado en Italia en niños menores de 3 años hospitalizados, donde el norovirus llega a suponer el 48,4% de las GEA detectadas, con el 19,6% de infección mixta con rotavirus(229) Este hecho hace que sea imprescindible su determinación microbiológica (principalmente a través de técnicas de biología molecular) para determinar qué virus la produce.

5.4-Diagnósticos al ingreso de los pacientes con GEA por rotavirus nosocomial

Con respecto a los diagnósticos de ingreso de los pacientes que tuvieron GEA nosocomial por rotavirus cabe destacar que hubo 3 pacientes que ingresaron por convulsiones (8,6% de los pacientes con GEA nosocomial por rotavirus) y que posteriormente comenzaron con diarrea; se ha descrito el hallazgo de rotavirus en localizaciones extraintestinales, detectándose, en los últimos años, ARN de rotavirus en LCR de niños con distintos procesos neurológicos (encefalitis, crisis convulsivas, etc), así como antígeno de rotavirus en suero de niños con GEA. Estos hallazgos, han sido documentados principalmente a través de series de casos encontrándose ARN de rotavirus en sangre y líquido cefalorraquídeo en algunos de ellos (31-37). Todo ello podría explicar la asociación entre convulsiones y GEA debida a rotavirus, pero no deja de ser una hipótesis ya que en este estudio no se ha realizado la determinación de rotavirus en LCR.

Otro diagnóstico de ingreso relativamente frecuente fue la patología nefrourológica, patología común entre los lactantes. Sin embargo, la mayoría de los niños con GEA nosocomial por rotavirus ingresaron por patología respiratoria, en especial bronquiolitis debida principalmente al virus respiratorio sincitial. El VRS y el rotavirus coinciden durante los meses fríos, comenzando a finales de otoño y terminando a principios de la primavera (222). El hecho de que ambas patologías coincidan(81;230), supone un elevado porcentaje de pacientes pediátricos hospitalizados en la misma época, lo que provoca la sobrecarga asistencial y el hacinamiento de los niños y sus familiares en los servicios de pediatría. Todo ello conduce a un mayor riesgo de contagio entre los niños hospitalizados.

5.5-Duración de la estancia hospitalaria

El tiempo medio de estancia hospitalaria para los pacientes con **GEA por rotavirus** es de $5,8 \pm 3,4$ días. Este dato es mayor que la media aproximada obtenida de 4 días en el estudio REVEAL, donde por otra parte, se observa una gran variabilidad en los criterios de ingreso y de alta de los diferentes hospitales y países, reflejándose en hospitalizaciones que doblan en duración a las de otros hospitales siendo de 2,5 días en Suecia a 5 en Alemania(29).

Con respecto al aumento de la estancia hospitalaria debido a la **GEA nosocomial por rotavirus**, encontramos en la literatura diferentes resultados aumentando de 2 a 7 (media de 4,3) los días de hospitalización en el estudio de revisión del PROTECT(44), o aumentando de 1,7 a 5,9 días en la revisión de Gleizes et al.(21). En España se ha observado que se encuentra entre 2 y 4 días(78) similar a la descrita en otros países europeos(20). No obstante, es muy difícil determinar con precisión la prolongación de la estancia hospitalaria debida a la GEA nosocomial por rotavirus debido a que ésta depende de múltiples factores como la patología de base con la que ingresa, su gravedad o el estado inmunitario del niño. La gran mayoría de los pacientes en los que se detectó la GEA nosocomial por rotavirus ingresaron por bronquiolitis principalmente debida al VRS cuya estancia hospitalaria es de aproximadamente 5,8 días(213;231). Si tenemos en cuenta este hecho podemos estimar que, dado que 7,5 días es la media de estancia hospitalaria debida a GEA nosocomial por rotavirus, los 1,7 días de más observados en el presente estudio podrían ser debidos a esta causa.

5.6-Estacionalidad de la GEA por rotavirus

Los factores climáticos parecen influir en la incidencia de la enfermedad por rotavirus en aquellas áreas con cambios estacionales marcados. En esta zona es más común en los meses más fríos del año, aunque los picos de la infección pueden variar entre países y anualmente. Sin embargo, en países con climas tropicales la enfermedad está presente a lo largo de todo el año(45;143;232).

En España, las infecciones por rotavirus tienen un carácter marcadamente estacional, sucediendo las epidemias en el periodo comprendido entre finales de otoño y principios de primavera(57). Por este motivo, el estudio se limitó a los meses en los que según la literatura, se producen con mayor frecuencia las GEA por rotavirus. En este estudio se observa que dentro del periodo comprendido entre octubre 2006 y marzo 2007, el 68% de los casos de rotavirus se producen entre la semana 49 de 2006 y la semana 3 de 2007. En la ventana de tiempo entre la semana 49 y la semana 8, el porcentaje aumenta hasta el 84,3%, detectándose sólo 2 casos en octubre, otros 2 casos en marzo y 8 casos en noviembre. Es decir, la mayoría de los casos de rotavirus se dan entre diciembre y febrero con un pico a finales de diciembre (40% de los casos). Por otro lado, en el estudio de Díez-Domingo et al.(68) sobre la GEA comunitaria por rotavirus en atención primaria, realizado durante el periodo comprendido entre diciembre de 2003 y noviembre 2004 y desarrollado en Valencia, se observó que el 80% de los casos se produjeron entre enero y marzo con un pico en febrero sin que se detectaran casos entre mayo y octubre. Todos estos datos apoyan la representatividad de los resultados observados en otros trabajos, aunque pueden existir pequeñas diferencias debidas a cambios climáticos entre los diferentes años de estudio.

Otro aspecto observado es que no existen diferencias en cuanto a la estacionalidad entre la GEA nosocomial y la comunitaria, coincidiendo la infección nosocomial con el pico estacional de la infección por rotavirus adquirida en la comunidad, lo que confirma los datos encontrados en la literatura(20;21).

5.7-Incidencia de GEA nosocomial por rotavirus

La incidencia acumulada de GEA nosocomial por rotavirus fue de 2,84 casos/100 niños hospitalizados durante el periodo de estudio, con una tasa de incidencia de 4,8 casos/1.000 días de estancia hospitalaria; esta incidencia se encuentra dentro del intervalo de 2,5% a 11,8% estimado en la revisión del PROTECT(44), también dentro del intervalo de 0,97%-27,7% encontrada en la revisión de Chandran et al. (73) y dentro del intervalo de 0,3%-27,7% estimado en la revisión de Gleizes et al. en el que se calcula además una tasa de incidencia de 1,6-15,8 casos/1.000 días de estancia hospitalaria(21). No obstante, es necesario comentar que las revisiones anteriormente citadas ofrecen un rango muy amplio en la estimación de la incidencia debido a la gran variabilidad de los estudios revisados.

Al analizar los datos obtenidos en este estudio con otros estudios similares se observan discrepancias. Un ejemplo es el de Biscardi et al.(22), donde obtienen en niños menores de 2 años una incidencia acumulada de 13,6% y una densidad de incidencia de 22 casos/1.000 días de estancia hospitalaria. Este resultado diferente llama la atención ya que se utiliza un criterio de GEA nosocomial muy similar al del presente estudio (inicio de diarrea >48h del ingreso hospitalario), no se realiza seguimiento tras el alta e incluye cuatro unidades de lactantes siendo la mayoría habitaciones individuales. Probablemente las diferencias se deban a que Biscardi et al. incluyen el periodo de estudio que va desde noviembre a febrero durante 4 años sucesivos y en el presente estudio se incluyen 2 meses más (octubre y marzo) en los que la aparición de casos es escasa. Otra explicación podría ser la diferencia en los criterios de hospitalización del sistema sanitario francés con respecto al español.

También se encuentran diferencias con otros estudios españoles en menores de 2 años, ya que muestran incidencias mayores, como en el caso del estudio de Rodríguez et al. donde se obtiene una incidencia de 3,5%(55) o la diferencia observada con respecto al estudio prospectivo en menores de 2 años realizado por Román et al.(78), en el que se observa un 5% de incidencia acumulada.

Este mayor porcentaje obtenido por Román et al. se da a pesar de una menor proporción de seguimiento telefónico posterior al alta (69%), utilizando un criterio de GEA nosocomial más estricto (desde 72 h del ingreso y hasta 72 h tras el alta) y también una duración del estudio de un año. Lo expuesto con anterioridad sugiere la existencia de variabilidad de rotavirus con respecto a los años estudiados (junio 1998-mayo 1999 en Román et al. y octubre 2006-marzo 2007 en este estudio). También hace pensar en la diferente gravedad de las cepas circulantes, o en la distribución de las diferentes camas dentro de la unidad de lactantes de cada hospital. En el presente estudio el máximo de camas en una misma habitación es de 3 y el mínimo de 1. Probablemente parte de la explicación se derive del hecho de que en el hospital Severo Ochoa de Madrid el número de camas por habitación era de 6, y aunque intentaban agrupar las GEA en una de las salas, no siempre era posible (comunicación personal de E. Román) provocando una mayor diseminación del virus.

Las diferencias observadas en la incidencia de la GEA nosocomial por rotavirus en la literatura pueden ser debidas a múltiples causas, principalmente a la variabilidad en la metodología empleada para realizar los diferentes estudios epidemiológicos. Se encuentran diferencias en los rangos de edad estudiados, en el tipo de población estudiada, en la definición de GEA empleada, así como en los criterios de GEA nosocomial empleados. También se observan diferencias en la distribución de las camas en las unidades de pediatría, en las medidas de prevención adoptadas en cada hospital y país, en la duración del estudio y periodo estudiado, así como también en la determinación o no de portadores asintomáticos de rotavirus.

5.8-Genotipos de rotavirus

El genotipo hallado en con mayor frecuencia fue el G9P[8] encontrándose en el 72,5% de las muestras, seguido por el G1P[8] con el 14,7% y el G3P[8] y el G2P[4] ambos con un 4% respectivamente.

Los genotipos de rotavirus circulantes más frecuentes según datos recogidos a partir de estudios realizados entre 1989 y 2004 son G1 P[8], G2 P[4], G3 P[8] y

G4P[8] representando entre el 88,5% y el 95% de los tipos circulantes en todo el mundo. De ellos, G1P[8] es el que se detecta con mayor frecuencia globalmente(113). Este dato concuerda con los genotipos detectados en Europa en una revisión de estudios europeos publicados entre 1994 y 2005(117).

No obstante existe variabilidad en las cepas de rotavirus circulantes con respecto a los países y a los periodos de tiempo estudiados(233). Así, en estudios realizados en el mismo periodo de tiempo (1997-1998) dentro de Europa (con niños hospitalizados dentro de la misma franja de edad (0-4 años) y en el que se utilizaba la RT-PCR para genotipar las cepas circulantes), se han llegado a encontrar diferencias en las cepas circulantes productoras de GEA en países tan próximos como Francia y Austria: en el primer país, se observó hasta el 84% de G1P[8] seguido de un 9% de G4P[8] (234), mientras que en Austria G4 fue el genotipo circulante mayoritario con un 60% de los casos analizados seguido de G1 con el 29%(219).

También se ha observado variabilidad dentro de una misma región a lo largo del tiempo. Un ejemplo es el de Eslovenia, donde entre 1988 y 1994 como genotipo mayoritario en niños hospitalizados se observó el G4, mientras en 1999 fue el G1. Con posterioridad, en el periodo de 2001-2002, a pesar de que continuaba siendo mayoritario el G1 con el 37,4%, le seguía en frecuencia el G9 con el 28,3% de los casos detectados, apareciendo por primera vez como cepa emergente. Por otro lado, en el mismo periodo de estudio en adultos con diarrea en Suecia, se llegó a observar el 42,9% de G9(235), y también se detectó en un estudio realizado durante 3 años (2000-2003) en niños hospitalizados en Hungría, donde G9 llegó a suponer el 34,4% de los casos(236).

De forma similar se ha puesto de manifiesto la variabilidad en cuanto a frecuencia del G9 con los años en un estudio Belga realizado desde 1999 hasta 2003, donde pasa de suponer el 5% en 1999-2000, al 45% en 2000-2001 y 53% en 2002-2003(237). El fenómeno de crecimiento del genotipo G9 también se ha observado en otros lugares del mundo como Estados Unidos, Australia o Japón(113).

En el presente estudio se ha encontrado hasta el 72,5% de G9P[8]. Datos similares los encontramos en Francia e Italia dentro del estudio prospectivo REVEAL en menores de 5 años durante el periodo 2004-2005, donde se llega a detectar el 54,8% y el 83,9% en Francia e Italia respectivamente, pasando por el 35% en España, el 8,1% en Alemania y el 12,9% en Reino Unido (11). En España se detectó por primera vez el genotipo G9 en el estudio realizado por Sánchez et al. durante el periodo 1998-1999, suponiendo el tercer genotipo G hallado con mayor frecuencia, repitiéndose este hecho en 1999-2000 y 2001-2002(63), para posteriormente en 2005 ser el genotipo prioritario(123).

En el estudio que nos ocupa, también se ha detectado el genotipo G12P[8] en el 1% de los casos asociado al genotipo G3. Aunque se haya observado en sólo un caso, el dato es digno de tener en cuenta dado que en Hungría en 2005 el G12 supuso el 6,9% de los genotipos hallados en niños hospitalizados, hecho que sugiere la emergencia del mismo debido a que no se había detectado con anterioridad(122).

Otro dato que apoya el continuo cambio de las cepas circulantes en los diferentes periodos de tiempo en un mismo entorno es el hecho de no haber detectado el genotipo G4P[8], tan frecuentemente hallado en otros estudios anteriores en España y en concreto en Valencia, donde durante el estudio realizado por Buesa et al. en un periodo de 3 años (1996-1999) se registró G4P[8] en el 32,4% de las muestras. En ese estudio realizado en menores de 5 años también se detectó el 42,7% de G1P[8], 5,5% G2P[4], y el 2% de G3P[8], encontrándose infecciones mixtas de G1/G4 y G3/G4 en el 2%(119). El hecho de detectar infecciones mixtas también lo encontramos en nuestro estudio, donde G1/G9 y G3/G1, ambas combinaciones unidas a P[8], se detectaron en el 4% y el 1% de los casos respectivamente.

Otras observaciones a tener en cuenta en cuanto a la variabilidad de las cepas circulantes es el hecho de que en nuestro estudio se ha encontrado 1 caso de G2P[8] y otro caso de G3P[4] dato del todo inusual ya que de forma general se hallan G2 unido a P[4] y G3 unido a P[8](113).

Además, como rotavirus positivo pero con genotipo indeterminado se obtuvieron 7 casos (6,86%) siendo en 6 casos indeterminado tanto para genotipo G como para genotipo P, y solo en un caso indeterminado para G siendo genotipo P[8].

Con respecto a la GEA por rotavirus comunitaria y nosocomial tienen, como ya se ha visto con anterioridad, la misma distribución temporal y además están causadas por los mismos genotipos de rotavirus. El uso de la RT-PCR para identificar los diferentes genotipos de rotavirus responsables de la GEA ha hecho posible determinar que las GEA nosocomiales por rotavirus con genotipo conocido se dan mientras el mismo genotipo se encuentra activo en la comunidad. Este hallazgo sugiere que las GEA nosocomiales por rotavirus se producen por la continua introducción de genotipos de rotavirus en el hospital procedentes de la comunidad(11;73;74;219;234).

5.9-Coste económico

La GEA debida al rotavirus genera una serie de costes para el sistema de salud (costes médicos directos), para las familias de los afectados (costes “no médicos” directos) y para la sociedad en su conjunto (costes indirectos); en este estudio se ha valorado los costes médicos directos y costes indirectos.

Los estudios sobre costes directos de hospitalización que encontramos en la literatura varían de unos a otros. Algunos estudios(43;238;239), para estimar la carga económica nacional, utilizan los datos sobre incidencia de hospitalización por rotavirus, valorados a partir de sistemas de vigilancia nacionales, combinados con los costes médicos estimados estándar, que se basan principalmente en el coste de días de hospitalización por cama. Otros estudios(240-242) utilizan datos económicos detallados del coste para comunidades o instalaciones sanitarias específicas para el cálculo del coste por caso. En el primer caso se tiene un conocimiento general más representativo a nivel nacional pero en el segundo se tiene un conocimiento más detallado del coste(199).

En este estudio intentamos llevar a cabo una valoración del coste económico hospitalario debido a la GEA por rotavirus, basándonos en los costes directos de hospitalización por caso y en los costes indirectos (utilizando los días de jornada laboral perdidas por los padres) tanto a nivel comunitario como nosocomial.

Centrándonos en el **coste directo** de hospitalización asociado a la GEA **comunitaria** por rotavirus, se estima un coste aproximado de 2.388 € por caso durante el periodo de estudio. Este dato es similar al máximo valor estimado encontrado en el estudio REVEAL (200) en Suecia (2101 €/caso) aunque mayor que el encontrado en España (1.249 €/caso) en este mismo estudio REVEAL o el encontrado con datos de España en el estudio del PROTECT (1.773 €/case) y a los 773,9 € por caso estimados por Parada et al. en nuestro país(205). En este último se ha de tener en cuenta que utiliza una media de estancia hospitalaria de 3,6 días, dato que difiere de los 5 días obtenidos en el presente estudio. Se ha de considerar que el coste por día de hospitalización varía con el año de estudio, el periodo de estudio, la dinámica de los hospitales participantes en el estudio y el país.

Con respecto al **coste directo** asociado a la GEA **nosocomial** por rotavirus, es difícil establecer cuántos días prolonga la estancia hospitalaria una GEA por rotavirus adquirida en el propio hospital. En este estudio se ha estimado el coste teniendo en cuenta la media de días que prolonga la estancia hospitalaria, asumiendo que la mayoría de pacientes ingresan por una bronquiolitis debida al VRS, obteniendo una prolongación de la estancia de 1,7 días, con un coste aproximado de 812 € por caso. Este dato es similar a los 600 € por caso estimados por Harrington et al. en Irlanda(220), pero difiere de los más de 1.900 € por caso estimados por Piednoir et al.(208). Se ha de tener en cuenta que en este último caso se calcula una prolongación de la estancia hospitalaria de 5 días. Además, el método de cálculo de los días que prolonga la estancia es diferente, ya que se utilizan casos y controles de pacientes con similares características, peculiaridades que quizá explican la diferencia obtenida. Probablemente se ha infraestimado el valor obtenido en este estudio ya que no todos los niños ingresaron con la misma patología. Por otra parte,

también cabe destacar el hecho de que los pacientes que, debido a su patología de base precisan una prolongada estancia hospitalaria, presentan mayor riesgo de adquirir la infección nosocomial(199).

Atendiendo a los resultados obtenidos del cálculo del **coste indirecto** debido a los días de trabajo perdidos por los padres, se ha estimado que a nivel **comunitario** supone 35,7 € por caso y a nivel **nosocomial** 15 € por caso, (en este último caso, se ha recogido únicamente los días perdidos debidos a la GEA nosocomial por rotavirus). El hecho de obtener menor coste indirecto a nivel nosocomial podría explicarse porque la GEA nosocomial por rotavirus dura menos tiempo debido a un tratamiento precoz.

No obstante se encuentran diferencias con los datos reogidos en un reciente estudio sobre costes indirectos realizado en Galicia por Martín et al. en el que la media de coste indirecto por caso de rotavirus supone 428 €. Esta diferencia se debe a que la estimación realizada comprende además de la pérdida de productividad laboral, el gasto en viajes, en cuidadores, comidas y material.

Si sumamos los costes directos más los indirectos se obtiene una estimación a nivel comunitario de 2.424 € por caso y de 827 € por caso a nivel nosocomial. En la revisión realizada por Gleizes et al. en la que se incluyen costes directos e indirectos se estima que el coste por caso de rotavirus nosocomial es en media 2.500 € con un rango que va de 135 €/ caso en Polonia a 2.602 €/ caso en Austria.

La variedad en la metodología empleada, los periodos estudiados, las franjas de edad estudiadas, los costes sanitarios, las políticas hospitalarias y los costes laborales de los diferentes países dificultan la comparación de unos estudios con otros. Por otra parte, cada estudio incluye diferentes variables para la estimación del cálculo.

En cada estudio habría que preguntarse si está realizado con datos de incidencia obtenidos de registros nacionales u obtenidos específicamente de la población o institución sanitaria objeto de análisis, si están todos los posibles

gastos incluidos en el estudio, con qué método se realiza la estimación económica y si los datos obtenidos son de forma prospectiva o retrospectiva. La heterogeneidad en todo lo anterior explica la enorme variabilidad en los diferentes estudios realizados.

No obstante, se ha de ser conciente de la gran dificultad que entraña el hecho de poder tener en cuenta todos los factores para realizar la estimación del coste que representa la GEA por rotavirus, y en particular la estimación del coste que representa la GEA nosocomial debido a que es muy difícil delimitar el tiempo que prolonga la estancia hospitalaria, ya que va unido a múltiples factores como la inmunidad propia del niño o la patología de base con la que ingresa.

A pesar de todo lo comentado y siendo conscientes de las limitaciones en la estimación del coste que supone esta enfermedad infecciosa, es importante destacar que a pesar de la existencia de una infraestimación en los resultados, se estima un gasto total de 191.405 € debidos a GEA por rotavirus (tanto comunitaria como nosocomial) durante el periodo de estudio, hecho cuya consideración puede ser útil para muchos gestores sanitarios con vistas a proponer medidas preventivas para esta patología.

5.10-Implicaciones de salud pública

Aunque los datos de este estudio tengan ciertas limitaciones de generalizabilidad (al extrapolar los resultados a toda la población española), se puede afirmar que probablemente son representativos de la provincia de Valencia e incluso de la Comunidad Valenciana al haber incluido tres hospitales representativos de cada uno de los tres niveles de atención hospitalaria. De esta forma se puede apreciar que la infección por rotavirus representa un elevado porcentaje dentro de las gastroenteritis hospitalizadas y también un problema dentro de las infecciones nosocomiales en niños menores de 2 años durante el periodo estudiado.

En la actualidad se dispone de habitaciones de aislamiento para evitar el contagio intrahospitalario, pero como ha quedado patente en este estudio, aún así se continua observando una elevada incidencia de GEA nosocomial debida al rotavirus entre los lactantes. Por este motivo, es siempre pertinente recordar la importancia de las medidas preventivas de lavado de manos, aislamiento y contacto restringido de personal y familiares, además de una correcta higiene de las instalaciones.

No obstante y a pesar de estas medidas preventivas, se siguen observando nuevos casos intrahospitalarios que inquietan a sanitarios, gestores y... lógicamente a los padres de los bebés que padecen este problema.

Por otro lado, el hecho de disponer de dos vacunas en el mercado para evitar esta patología ofrece una alternativa de prevención a considerar, lo que a su vez conlleva la responsabilidad de la toma de decisiones para recomendar o no la administración de estas vacunas. De ahí la necesidad de estudios que sean llevados a cabo con rigor y que muestren lo que realmente está ocurriendo en la epidemiología del rotavirus en nuestro entorno, información esencial si se quiere que las decisiones sean adoptadas de acuerdo con los principios de la *salud pública basada en la evidencia*(243).

6- CONCLUSIONES

1- La prevalencia de GEA por rotavirus observada en niños de 1 a 23 meses ingresados en las unidades de lactantes de los tres hospitales participantes durante el periodo de estudio es del 7,8% (102/1300), encontrándose como genotipo predominante el G9P[8] (72,5% del total de genotipos circulantes detectados), seguido del genotipo G1P[8] (que supone el 14,7% de los genotipos circulantes).

2- La incidencia acumulada de GEA nosocomial por rotavirus es de 2,84 casos por cada 100 pacientes ingresados durante el periodo de estudio con una densidad de incidencia de 4,8 casos por cada 1.000 días de hospitalización, encontrándose el 62,9% de genotipo G9P[8]. El hecho de que éste sea también el genotipo más frecuente en la GEA adquirida en el hospital hace pensar en la posible reintroducción continua de cepas comunitarias en el hospital.

3- Se ha observado que la GEA por rotavirus supone el 47% (102/217) del total de gastroenteritis en lactantes hospitalizados durante el periodo estudiado. Se confirma el elevado porcentaje de lactantes hospitalizados que sufren la GEA por rotavirus.

4- En el 85,3% (185/217) de las muestras de heces recogidas de los niños con diarrea, se ha detectado la presencia de al menos un virus productor de gastroenteritis. En el 41,9% la detección correspondía sólo a rotavirus, en el 33,6% sólo a norovirus, en el 3,2% sólo a adenovirus y en el 0,9% sólo a astrovirus. Además se detectó la combinación de más de un virus en algunos pacientes: el 2,8% de rotavirus y astrovirus, el 1,4% de rotavirus y norovirus, el 0,9% de astrovirus y norovirus y el 0,9% de rotavirus, astrovirus y norovirus. Se evidencia que los virus son uno de los principales productores de GEA en la población y durante el periodo estudiados.

5- El rotavirus supone el agente causal del 59,3% (35/59) de las gastroenteritis adquiridas en el hospital, lo que denota un elevado contagio intrahospitalario de este virus entre los lactantes.

6- A pesar de no haber encontrado características clínicas específicas de la GEA debida a rotavirus que pudieran diferenciarla completamente de la GEA debida a otras causas, sí se ha evidenciado que en la GEA debida al rotavirus se observa menor número de pacientes con sangre en las heces, mayor número de pacientes con vómitos, mayor apatía y pérdida de peso. Todo ello genera una mayor gravedad de la GEA según la escala de Vesikari.

Por otro lado, a pesar de encontrar una concordancia débil entre las diferentes escalas de gravedad, se identificaron casos más graves en la escala de Vesikari en los pacientes con GEA por rotavirus, sin que la diferencia se evidencie en la escala de Clark. Por consiguiente, llegamos a la conclusión de que las escalas de gravedad no son totalmente comparables, hecho que puede explicar parte de la heterogeneidad en los resultados de los estudios previos sobre el tema.

7- Al comparar la GEA por rotavirus comunitaria y nosocomial, se observa que en la GEA nosocomial se da una menor duración de la diarrea (aproximadamente un día menos), menor presencia de vómitos (un 32,2% menos) y mayor temperatura máxima diaria, aunque menor apatía y menor porcentaje de deshidratación (ya que en los casos de GEA nosocomial por rotavirus no se llega a deshidratar ningún paciente). Por tanto, los resultados muestran un menor porcentaje de pacientes con pérdida de peso y menor gravedad medida con ambas escalas. Estos datos llevan a la conclusión de que la GEA adquirida en el hospital es menos grave, no por razones intrínsecas sino por el hecho de ser tratados precozmente.

Por otro lado, la duración de la estancia hospitalaria es mayor en el grupo de GEA nosocomial por rotavirus suponiendo en media una diferencia de 2,5 días.

8- La mayoría de pacientes con GEA nosocomial por rotavirus ingresan con una patología respiratoria (principalmente bronquiolitis debida al VRS), circunstancia quizá explicable por el hecho de que ambas patologías coinciden en el mismo periodo, es decir en los meses más fríos.

9- El elevado porcentaje encontrado de norovirus y las escasas diferencias en las características clínicas entre rotavirus y norovirus sugieren la necesidad de su determinación microbiológica sistemática, principalmente a través de técnicas de biología molecular, con el objeto de determinar qué virus produce la GEA y quizá apunta a la posible infraestimación de muchos estudios realizados con anterioridad.

10- El coste económico total de la GEA por rotavirus estimada en este estudio se eleva a 191.405 €, teniendo en cuenta que el coste médico directo de la GEA por rotavirus comunitaria es de 2.388 € por caso y el de la GEA por rotavirus nosocomial de 812 € por caso, suponiendo el coste económico indirecto calculado a partir de los días de trabajo perdidos por los padres en 35,7 € por caso en la GEA por rotavirus comunitaria y en 15 € por caso en la GEA por rotavirus nosocomial.

11- Los resultados de este estudio demuestran que la infección por rotavirus supone un reto de salud pública tanto a nivel comunitario como nosocomial, siendo necesaria la consideración de estrategias integrales (desde la higiene de manos y el aislamiento, hasta la posible introducción de programas de vacunación) que permitan afrontar con éxito este reto de Salud Pública.

7-ANEXOS

HOJA INFORMATIVA

Con la finalidad de mejorar la salud de nuestros niños y la asistencia sanitaria, se está realizando en el hospital un estudio epidemiológico en el que se quiere conocer la incidencia de gastroenteritis aguda en los bebés de 1 mes a 2 años de edad.

Para ello, es importante su colaboración a través de una encuesta telefónica.

En los próximos días recibirá una llamada telefónica en la que se le hará una serie de preguntas. La contestación a esta encuesta es completamente voluntaria.

Muchas gracias por su colaboración.

**HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES
(o REPRESENTANTES LEGALES)**

Estudio sobre gastroenteritis nosocomiales por rotavirus en población infantil hospitalizada en Valencia

Se solicita autorización para que su hijo participe en este estudio cuyo objetivo es aportar conocimiento sobre la magnitud, el riesgo y cómo afrontar la potencial prevención de las gastroenteritis agudas producidas por rotavirus en nuestro medio. Se quiere comprobar si la gravedad, duración o los síntomas producidos por la gastroenteritis aguda causada por este virus se diferencian de los de las producidas por otros organismos, identificar los tipos de rotavirus que producen diarreas de pronóstico más complejo, estimar el coste asociado a este problema, e identificar los fundamentos para la prevención de estas enfermedades.

Su participación en el estudio es voluntaria, y si decide no participar no se va a modificar su relación con el equipo de pediatría del hospital. En cualquier caso le rogamos encarecidamente su participación en este estudio del que potencialmente se pueden extraer conclusiones que sean útiles para nuestra población infantil. Si decide participar se le hará una encuesta a usted, se recogerán datos de la historia clínica del niño y se le tomará una muestra de heces a su hijo. Debe subrayarse que la recogida de heces no presenta ninguna molestia para su hijo. Los datos de la encuesta serán utilizados exclusivamente para obtener conclusiones científicas, y siempre estarán protegidos por la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio sobre gastroenteritis nosocomiales por Rotavirus en población infantil hospitalizada en Valencia.

Yo, (nombre y apellidos):.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador):.....

He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada mi participación en el estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. cuando quiera
2. sin tener que dar explicaciones
3. sin que esto repercuta en los cuidados médicos de su hijo

Y presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fecha (Manuscrita del paciente)

Firma de madre, padre o tutor:

Fecha (Manuscrita del investigador)

Firma del investigador:

1 por paciente; 1 por médico

*Pegar aquí
etiqueta identificativa
del paciente*

LISTADO DE CASOS DE GEA	E06-ROT-527	EPIRNOS	CENTRO	<input type="checkbox"/>	PÁG
--------------------------------	-------------	----------------	---------------	--------------------------	------------

FECHA DE INGRESO	EDAD Meses	Nº SIP	Nº HISTORIA	TIPO DE CASO 1=Ingresa por GEA 2= GEA en 1º 24h 3= GEA tras 1º 24	SI PARTICIPA Nº IDENTIFICACIÓN O ETIQUETA	NO PARTICIPA COMENTARIOS especificar IT=Inclusión telefónica
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

IDENTIFICACIÓN	Nº HISTORIA	E06-ROT-527	PÁG
<input type="checkbox"/> - <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>	EPIRNOS	
<i>Pegar una etiqueta, aquí</i>			

¿PACIENTE INCLUIDO TRAS RESCATE TELEFÓNICO?		NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
FECHA DE NACIMIENTO	SEXO	FECHA DE INGRESO	Nº DE CAMA
<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> DÍA MES AÑO	<input type="checkbox"/> Niña (♀) <input type="checkbox"/> Niño (♂)	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> DÍA MES AÑO	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
DIAGNÓSTICO DEL MOTIVO DE INGRESO _____ CÓDIGO CIE9 <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>			
¿SE TRATA DE UN REINGRESO? (Alta hospitalaria previa en las últimas 72 horas)			
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> → <input type="checkbox"/> En este hospital; <input type="checkbox"/> En otro hospital		FECHA DE ALTA DEL INGRESO ANTERIOR	
		<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> DÍA MES AÑO	
DIAGNÓSTICO AL ALTA DE INGRESO ANTERIOR			

FECHA DE ALTA INGRESO ACTUAL	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> DÍA MES AÑO	
DIAGNÓSTICO AL ALTA (por orden informe de alta)		
	Nomenclatura	Código CIE-9
1º		
2º		
3º		
4º		
5º		

DIARREA (1 deposición líquida, ó 2 deposiciones semilíquidas/24h)			
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN DIARREA
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> DÍA MES AÑO	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> DÍA MES AÑO <input type="checkbox"/> Continúa al alta	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> días Nº máx dep/día
			<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> deposiciones
	Moco	Malolor	Sangre
	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

IDENTIFICACIÓN	Nº HISTORIA	E06-ROT-527	PÁG
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EPIRNOS	
<i>Pegar una etiqueta, aquí</i>			

VÓMITOS			
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN VÓMITOS
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DÍA MES AÑO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DÍA MES AÑO <input type="checkbox"/> Continúa al alta	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días Nº máx vom/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vómitos

FIEBRE 1 (>37°C rectal ó >36,5°C axilar)			
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN FIEBRE
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DÍA MES AÑO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DÍA MES AÑO <input type="checkbox"/> Continúa al alta	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días Tª máx /día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> °C <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Rectal <input type="checkbox"/> Axilar

FIEBRE 2 (>38°C rectal ó >37,5°C axilar)			
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN FIEBRE
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DÍA MES AÑO	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DÍA MES AÑO <input type="checkbox"/> Continúa al alta	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días Tª máx /día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> . <input type="checkbox"/> °C <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Rectal <input type="checkbox"/> Axilar

IRRITABILIDAD		APATÍA		CONVULSIONES	
PRESENCIA	DURACIÓN	PRESENCIA	DURACIÓN	PRESENCIA	DURACIÓN
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días

DESHIDRATACIÓN			PÉRDIDA DE PESO			
PRESENCIA	%	GRAVEDAD	PRESENCIA	PESO INGRESO	%	GRAVEDAD
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Leve	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PESO MÍNIMO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> %	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Leve
REHIDRATACIÓN IV			REHIDRATACIÓN ORAL			
PRESENCIA	DURACIÓN		PRESENCIA	DURACIÓN		
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días		NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días		

IDENTIFICACIÓN	Nº HISTORIA	E06-ROT-527	PÁG
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <p><i>Pegar una etiqueta, aquí</i></p>	<input type="checkbox"/>	EPIRNOS	

FARMACO 1	FARMACO 2	FARMACO 3
DURACIÓN	DURACIÓN	DURACIÓN
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días
DOSIS:	DOSIS:	DOSIS:
MOTIVO:	MOTIVO:	MOTIVO:

¿MUESTRA DE HECES RECOGIDA?	FECHA DE RECOGIDA DE LA MUESTRA
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <small>DÍA MES AÑO</small>

¿SE HA REALIZADO ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO EN EL HOSPITAL?	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>
RESULTADO MICROBIOLÓGICO	

TIPO DE LACTANCIA			
	<i>El día antes de la GEA</i>	<i>Al ingreso</i>	<i>Durante el ingreso</i>
LECHE MATERNA			
LECHE ADAPTADA			
CRECIMIENTO			
LECHE VACA			
LECHE SIN LACTOSA			
LECHE DE SOJA			
HIDROLIZADOS DE PROT.			

MADRE			PADRE		
¿TRABAJA LA MADRE?	¿HA FALTADO AL TRABAJO?	¿CUÁNTAS HORAS?	¿TRABAJA EL PADRE?	¿HA FALTADO AL TRABAJO?	¿CUÁNTAS HORAS?
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> HORAS	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> HORAS

COMENTARIOS

Nombre del investigador: Firma	
---	--

ANEXO OPTATIVO I

ÍNDICE DE GRAVEDAD	CATEGORÍA	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> LEVE (≤ 8 puntos) <input type="checkbox"/> MODERADA (8-16 puntos) <input type="checkbox"/> GRAVE (> 16 puntos)	
ESCALA GRAVEDAD CLARK	PUNTOS TEÓRICOS	PUNTOS ADJUDICADOS
DIARREA		
Duración de la diarrea^a		
1 – 4 días	1	
5 – 7 días	2	
> 7 días	3	
Máx deposiciones/día^b		
2 – 4 deposiciones/día	1	
5 – 7 deposiciones/día	2	
> 7 deposiciones/día	3	
VÓMITOS		
Duración de los vómitos^a		
0 - 2 días	1	
3 – 5 días	2	
> 5 días	3	
Máx vómitos/día^c		
1 - 3 vómitos/día	1	
4 – 6 vómitos/día	2	
> 6 vómitos/día	3	
FIEBRE		
Duración de la fiebre^a		
1 – 2 días	1	
3 – 4 días	2	
≥ 5 días	3	
Tª máx rectal^d		
38.1º – 38.2ºC	1	
38.3º – 38.7ºC	2	
≥ 38.8ºC	3	
COMPORTEAMIENTO		
Síntoma presente^e		
Irritabilidad	1	
Apatía	2	
Convulsiones	3	
Duración del síntoma^a		
1 – 2 días	1	
3 – 4 días	2	
≥ 5 días	3	
TOTAL		

^a Número de días en que el niño/a sufrió alguno de estos síntomas. Los días no tienen que ser necesariamente consecutivos.

^b Número máximo de deposiciones líquidas o más blandas de lo normal/ día determinado a lo largo del transcurso del episodio.

^c Número máximo de veces en que el niño/a vomitó en un día determinado durante el transcurso del episodio.

^d Temperatura rectal máxima durante el transcurso del episodio, que sea más alta de 38ºC (100,4ºF)

^e Si se informa de que un niño/a padece dos o más síntomas, únicamente contará el que tenga una puntuación más elevada

ANEXO OPTATIVO II

INDICE DE GRAVEDAD	CATEGORIA	
<div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div>	<input type="checkbox"/> LEVE (1-6 puntos) <input type="checkbox"/> MODERADA (7-10 puntos) <input type="checkbox"/> GRAVE (11-20 puntos)	
ESCALA GRAVEDAD VESIKARI	PUNTOS TEÓRICOS	PUNTOS ADJUDICADOS
DIARREA		
Duración de la diarrea ^a		
1 – 4 días	1	
5 días	2	
≥ 6 días	3	
Máx deposiciones /día ^b		
1 – 3 deposiciones/día	1	
4 – 5 deposiciones/día	2	
≥ 6 deposiciones/día	3	
VÓMITOS		
Duración de los vómitos ^a		
1 día	1	
2 días	2	
≥ 3 días	3	
Máx vómitos/día		
1 vómitos/día	1	
2 –4 vómitos/día	2	
≥ 5 vómitos/día	3	
FIEBRE		
T^a máx rectal		
37.1º – 38.4ºC	1	
38.5º – 38.9ºC	2	
≥ 39ºC	3	
DESHIDRATACIÓN		
Ninguna	1	
1 – 5 %	2	
≥ 6 %	3	
TRATAMIENTO		
Ninguno	0	
Rehidratación oral	1	
Hospitalización	2	
TOTAL		

E06-ROT-527	LISTADO DE ALTAS	CENTRO	FECHA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Nº DE CAMAS OCUPADAS	<input type="text"/> <input type="text"/>	PÁG
EPIRNOS		<input type="text"/>		DÍA MES AÑO			

NOMBRE	APELLIDOS	TELÉFONO	Nº HISTORIA	Diagnostico	FECHA INGRESO	FECHA ALTA
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES
			<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES

	CENTRO	LISTADO DE LLAMADAS TELEFÓNICAS	E06-ROT-527	PÁG
<input type="checkbox"/>			EPIRNOS	

Nº HISTORIA	NOMBRE	TELÉFONO	FECHA	OK	FECHA	OK	FECHA	OK
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	
<input type="text"/>			<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES		<input type="text"/> <input type="text"/> DÍA MES	

ENCUESTA TELEFÓNICA

	FECHA DE ALTA	Nº HISTORIA	E06-ROT-527	CENTRO
	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/>	EPIRNOS	<input type="text"/>

FECHA ENCUESTA TELEFÓNICA	¿QUIERE CONTESTAR ESTA ENCUESTA?
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> → DAR LAS GRACIAS Y NO RELLENAR MÁS EL CRD

1. ¿TUVO DIARREA EL NIÑO DURANTE INGRESO HOSPITAL?	2. ¿TUVO DIARREA NIÑO EN LAS 72H DESPUÉS DEL ALTA?
NO <input type="checkbox"/> → <i>Pregunta 2</i> SI <input type="checkbox"/> → <i>Pregunta 3</i>	NO <input type="checkbox"/> → DAR LAS GRACIAS Y NO RELLENAR MÁS EL CRD SI <input type="checkbox"/> → <i>Pregunta 3</i>

3. DIARREA (> 2 deposiciones con menor consistencia de la habitual /día)				
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN	Nº MAX DEP
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> días	<input type="text"/> <input type="text"/> deposiciones/ día

4. VÓMITOS				
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN	Nº MAX VOM
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> días	<input type="text"/> <input type="text"/> vómitos/ día

5. FIEBRE				
PRESENCIA	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	DURACIÓN	Tª MAX
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES AÑO</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> días	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C

6. MADRE			7. PADRE		
¿TRABAJA LA MADRE?	¿HA FALTADO AL TRABAJO?	¿CUÁNTAS HORAS?	¿TRABAJA EL PADRE?	¿HA FALTADO AL TRABAJO?	¿CUÁNTAS HORAS?
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> HORAS	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> HORAS

¿Puede acudir al hospital con una muestra de heces, por favor?	CITA PARA IR AL HOSPITAL
NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>	LUGAR: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DÍA MES HORAS MIN</small>

	ENVÍO MUESTRAS	CENTRO	FECHA			E06-ROT-527
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	EPIRNOS
			DÍA	MES	AÑO	
Nº	Código identificación paciente (pegar pegatina)	Fecha inclusión				
1	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
2	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
3	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
4	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
5	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
6	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
7	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
8	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
9	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
10	<i>Pegar pegatina</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DÍA	MES AÑO
Nombre del investigador: Firma						

8-BIBLIOGRAFÍA

- (1) Armon K, Elliott EJ. Acute gastroenteritis. In: Moyer VA, Elliott EJ, Davis RL, editors. Evidence based pediatrics and child health. London: BMJ Books, 2000: 273-86.
- (2) American Academy of Pediatrics (AAP). Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996; 97:424-35.
- (3) Marie-Cardine A, Gourelain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E et al. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1170-8.
- (4) Laney W, Cohen MB. Approach to the pediatric patient with diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:499-516.
- (5) Northrup RS, Flanigan TP. Gastroenteritis. *Pediatr Rev* 1994; 15:461-72.
- (6) Lieberman JM. Rotavirus and other viral causes of gastroenteritis. *Pediatr Ann* 2007; 23:529-35.
- (7) Guerrant RL. Principios y síndromes de infección entérica. In: Mandell, Douglas, y Bennett, editors. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1997: 1051-72.
- (8) Velazquez FR, Matson DO, Galva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335:1022-8.
- (9) Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983; 309:72-6.
- (10) Bhan MK, Lew JF, Sazawal S, Das BK, Gentsch JR, Glass RI. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis* 1993; 168:282-7.
- (11) Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M, on behalf of the REVEAL Study Group. Distribution of Rotavirus Genotypes in Europe, 2004–2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195(Suppl 1):17-25.
- (12) Jiang B, Gentsch JR, Glass R. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1351-61.
- (13) Offit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: the skies are clearing. *J Infect Dis* 1996; 174(Suppl 1):59-64.
- (14) Haffejee IE. Neonatal rotavirus infection. *Rev Infect Dis* 1991; 13:957-

62.

- (15) Newburg DS, Peterson JA, Ruiz-Palacios GM, Matson DO, Morrow AL, Shults J et al. Role of human-milk lactadherin in protection against symptomatic rotavirus infection. *Lancet* 1998; 351:1160-4.
- (16) Clark HF, Offit PA. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. *Pediatr Ann* 2004; 33:536-43.
- (17) Welliver RC, McLaughlin S. Unique epidemiology of nosocomial infection in a children's hospital. *Am J Dis Child* 1984; 138:131-5.
- (18) Branger B, Vaillant JM, Jehan P, Brouard J, Dagonne M, Legaleze T et al. Nosocomial rotavirus infections in pediatrics. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50:831-3.
- (19) Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R, Petric M. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *Am J Epidemiol* 1990; 131:711-8.
- (20) Fruhwirth M, Heininger U, Ehken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schuler I et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:784-91.
- (21) Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1):12-21.
- (22) Marc E, Biscardi S, Soulier M, Lebon P, Gendrel D. Nosocomial rotavirus infections in a pediatric unit: surveillance during four successive winters. *Med Mal Infect* 2007; 37:61-6.
- (23) Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:947-52.
- (24) Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M et al. Multicenter Prospective Study of the burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195(Suppl 1):4-16.
- (25) Bresee JS, Glass R, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17:2207-22.
- (26) Kapikian AZ, Wyatt RG, Levine MM, Yolken RH, Vankirk OH, Dolin R et al. Oral administration of human rotavirus to volunteers: induction of illness and correlates of resistance. *J Infect Dis* 1983; 147:95-106.

- (27) Walker-Smith J, Murch S. Gastroenteritis and its sequelae. Disease of small intestine in childhood. Oxford,UK: Isis Medical Media, 1999: 119-164.
- (28) Ballester-Sanz A, Díez-Domingo J, Gandía-Giménez AM, Gamón-Gurrea F. Infección por rotavirus y su prevención mediante vacunas. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7(Suppl 4):115-23.
- (29) Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005:the REVEAL study. *J Infect Dis* 2007; 195(Suppl 1):26-35.
- (30) Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S. Le poids médico-économique des gastro-entérites aiguës de l'enfant : l'éclairage du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). *Arch Pediatr* 2003; 10:861-8.
- (31) Iglesias-Escalera G, Usano-Carrasco A, Cueto-Calvo E, Martínez-Badás I, Guardia-Nieto I, Sarrión-Cano M. Crisis convulsivas afebriles benignas en gastroenteritis por rotavirus. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63:77-88.
- (32) Gómez-Lado C, García-Reboredo M, Monasterio-Corral L, Bravo-Mata M, Eiriz-Puñal J, Castro-Cago M. Convulsiones benignas durante gastroenteritis leve: a propósito de dos casos. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63:558-60.
- (33) Uemura N, Okumura A. Benign convulsions with mild gastroenteritis. A worldwide clinical entity. *Brain Dev* 2005; 24:78.
- (34) Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, Shiraishi H, Kanazawa C, Abe T et al. Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev* 1993; 15:457-9.
- (35) Goldwater PN, Rowland K, Thesinger M, Abbott K, Grieve A, Palombo EA et al. Rotavirus encephalopathy: pathogenesis reviewed. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:206-9.
- (36) Furuya Y, Katayama T, Miyahara K, Kobayashi A, Funabiki T. Detection of the rotavirus a genome from the cerebrospinal fluid of a gastroenteritis patient: a case report. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60:148-9.
- (37) Kawano G, Oshige K, Syutou S, Koteda Y, Yokoyama T, Kim BG et al. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: a retrospective study of 39 cases including virological tests and efficacy of anticonvulsants. *Brain Dev* 2007; 29:617-22.
- (38) Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000.

Bull World Health Organ 2003; 81:197-204.

- (39) Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
- (40) Parashar UD. Epidemiología y carga de la morbilidad. Wuethrich B, editor. In: Acta del Sexto Simposio Internacional sobre el Rotavirus. 2004 jul 7. Méjico. p.6
- (41) Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:304-6.
- (42) Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S7-S11.
- (43) Gil A, Carrasco P, Jimenez R, San Martin M, Oyaguez I, Gonzalez A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22:2221-5.
- (44) The Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006; 134:908-16.
- (45) Roman E. Vacunación frente a rotavirus. Manual de Vacunas en Pediatría. Comité asesor de vacunas. Asociación Española de Pediatría, 2005: 602-27.
- (46) Sierra E, Pedrón C, Carrasco S, Ferro O, De la Loma A, Vázquez C. Gastroenteritis aguda por Rotavirus. *An Esp Pediatr* 1982; 16:219-28.
- (47) Latorre C, Juncosa T, Collell T. Gastroenteritis por Rotavirus en pediatría. *An Esp Pediatr* 1983; 18:353-7.
- (48) Velasco A, Mateos ML, Más G, Pedraza A, Díez M, Gutiérrez A. Three-year prospective study of intestinal pathogens in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 1984; 20:290-2.
- (49) Mirelis B, Portús M, Rabella N, Pericas A, Ausina V, Coll P et al. Estudio etiológico de las gastroenteritis en un hospital universitario de Barcelona durante 1983. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1986; 4:106-12.
- (50) Cahuana A, Iribarren I, Camps F. Gastroenteritis aguda en la infancia. Estudio prospectivo de 408 casos de una Unidad de Estancia Corta. *Pediátrika* 1983; 3:227-31.
- (51) Rodríguez J, Emparanza J, Garmendia A, Izquierdo MA, Cilla G, López L et al. Gastroenteritis aguda a Rotavirus. Estudio de 142 casos. *Acta Pediatr Esp* 1989; 47:561-4.
- (52) Hostalot A, Corretger J, Falcó M, Rios M, Lambruschini N.

Gastroenteritis aguda. Estudio prospectivo en niños de 1 a 24 meses. Arch Pediatr 1995; 46:268-73.

- (53) Reina J, Hervás J, Ros MJ. Estudio de las características clínicas diferenciales entre los pacientes pediátricos con gastroenteritis causadas por Rotavirus y Adenovirus. Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12:378-84.
- (54) Ricós G, Gibert A, Amat A, Fortea J, Latorre C, Cambre FJ et al. Gastroenteritis aguda en un servicio de urgencias pediátricas. Epidemiología y clínica. Rev Esp Pediatr 1995; 51:149-53.
- (55) Rodríguez J, Peñalver MD, Curros MC, Pavon P, Alonso C, Fraga JM. Rotavirus: Estudio clínico y epidemiológico en niños hospitalizados menores de 2 años. An Esp Pediatr 1996; 45:499-504.
- (56) Prats G, Llovet T, Muñoz C, Solé R, Mirelis B. Etiología de la enteritis en un hospital general universitario en Barcelona (1992-1995). Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15:349-56.
- (57) Cilla G, Perez-Trallero E, Lopez-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. Epidemiol Infect 2000; 125:677-83.
- (58) Treviño M, Prieto E, Peñalver MD, García-Riestra C, García-Zabarte A, Regueiro BJ. Diarrea aguda infantil de origen vírico. Acta Pediatr Esp 1999; 57:18-20.
- (59) Sanchez-Fauquier A, Roman E, Colomina J, Wilhelmi I, Glass RI, Jiang B. First detection of group C rotavirus in children with acute diarrhea in Spain. Arch Virol 2003; 148:399-404.
- (60) Alcalde-Martín C, Gómez-López L, Carrascal-Arranz MI, Blanco-DelVal A, Marcos-Andres H, Bedate-Calderón P et al. Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. An Esp Pediatr 2002; 56:104-10.
- (61) Wilhelmi I, Mier C, Roman E, Colomina J, Prat J, Sanchez-Fauquier A et al. Epidemiología molecular de rotavirus en niños españoles. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17:509-14.
- (62) Baquero- Artigao F, Borque-Andrés C, Ladrón de Guevara C, del Castillo-Martín F, García-Miguel MJ, de José-Gómez MI et al. Etiología de la gastroenteritis aguda en niños hospitalizados menores de 5 años. Acta Pediatr Esp 2000; 58:586-91.
- (63) Sanchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Roman E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. J Clin Microbiol 2004; 42:1609-13.
- (64) Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Gastroenteritis by

rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr* 2008; 167:549-55.

- (65) Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Luquero Alcalde FJ, Bachiller Luque MR, Solís Sánchez P, Castrodeza Sanz J. Etiología viral de las gastroenteritis paediátricas. Análisis de una serie temporal de 20 años. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66:92-3.
- (66) Visser LE, Cano PR, Gay NJ, Martinez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:72-6.
- (67) López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, Gil-de-Miguel A. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC public health (Electronic)* 2008; 8:109.
- (68) Díez Domingo J, Oyagüez Martín I, Ballester Sanz A, González López A, Casany Martínez C, Peidro Boronat C et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:455-7.
- (69) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-40.
- (70) Ducel G, Fabry J, Nicolle L, Girard R, Perraud R, Pruss A et al. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica OMS. http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf [2ª edición], 1-65. 2003.
- (71) Departamento de vacunas y productos biológicos de la OMS, . Protocolos genéricos para la vigilancia hospitalaria de la carga de GEA por rotavirus en niños y encuesta comunitaria. http://www.childreenvaccine.org/files/Protocolos_genericos_Rotavirus_Span_WHO.pdf [WHO/V&B/02.15]. 2002.
- (72) Berner R, Schumacher RF, Hameister S, Forster J. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections--a hospital-based study over 10 y. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:48-52.
- (73) Chandran A, Heinzen RR, Santos N, Sberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 2006; 149:441-7.
- (74) Smith MJ, Clark HF, Lawley D, Bell LM, Hodinka RL, DiStefano DJ et al. The clinical and molecular epidemiology of community- and healthcare-acquired rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:54-8.
- (75) Sermet-Gaudelus I, de La Rocque F., Salomon JL, Lachassine E, Leruez-Ville M, Baujat G et al. Infection nosocomiale à rotavirus en pédiatrie générale. Enquête

- d'observation multicentrique. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52:4-10.
- (76) Pina P, Le Huidoux P, Lefflot S, Araujo E, Bellaiche M, Harzig M et al. Infections nosocomiales à rotavirus dans un service de pédiatrie générale : épidémiologie, typage moléculaire et facteurs de risque. *Arch Pediatr* 2000; 7:1050-8.
- (77) Mesa F, Lajo A, Alonso F, Borque C, Segurado E, Ladron dG. Infeccion por rotavirus: características clinicas y tiempo de eliminacion del antígeno de rotavirus en heces. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14:106-10.
- (78) Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo RC, Garcia Garcia ML, Sanchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60:337-43.
- (79) Cilla G, Perez-Trallero GE, Pineiro LD, Iturzaeta A, Vicente D. Hospitalizations for rotavirus gastroenteritis in Gipuzkoa (Basque country), Spain. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:834-5.
- (80) Gianino P, Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Sartore M, Russo R et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002; 50:13-7.
- (81) Le Roux P, Marshall B, Toutain F, Mary JF, Pinon G, Briquet E et al. Infections nosocomiales virales dans un service de pédiatrie : l'exemple des gastroentérites à rotavirus et des bronchiolites à VRS. *Arch Pediatr* 2004; 11:908-15.
- (82) Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Buck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2:1281-3.
- (83) Flewett TH, Bryden AS, Davies HA. Virus particles in gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2:1497.
- (84) Matthews RE. The classification and nomenclature of viruses. *Intervirology* 1979; 11:133-5.
- (85) Offit PA, Clark HF. Rotavirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1696-703.
- (86) Estes MK. Rotaviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1747-85.
- (87) Kapikian AZ, Hoshino Y, Chancock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams &

Wilkins, 2001: 1787-883.

- (88) Mason BB, Graham DY, Estes MK. In vitro transcription and translation of simian rotavirus SA11 gene products. *J Virol* 1980; 33:1111-21.
- (89) Liu M, Offit PA, Estes MK. Identification of simian rotavirus SA11 genome segment 3 product. *Virology* 1988; 163:26-32.
- (90) Mattion MN, Cohen J, Estes MK. The rotavirus proteins. In: Kapikian AZ, editor. *Viral infections of the gastrointestinal tract*. New York: Marcel Dekker, 1994: 169-249.
- (91) Desselberger U, Gray J, Estes MK. Rotaviruses. In: Manhy B, ter Meulen V, editors. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. London: Hodder Arnold, 2005: 946-58.
- (92) Iturriza-Gomara M, Desselberger U, Gray J. Molecular epidemiology of rotaviruses: genetic mechanisms associated with diversity. In: Desselberger U, Gray J, editors. *Viral Gastroenteritis*. Amsterdam: Elsevier Science, 2003: 317-44.
- (93) Hung T, Chen GM, Wang CG, Chou ZY, Chao TX, Ye WW et al. Rotavirus-like agent in adult non-bacterial diarrhoea in China. *Lancet* 1983; 2:1078-9.
- (94) Su CQ, Wu YL, Shen HK, Wang DB, Chen YH, Wu DM et al. An outbreak of epidemic diarrhoea in adults caused by a new rotavirus in Anhui Province of China in the summer of 1983. *J Med Virol* 1983; 19:167-73.
- (95) Krishnan T, Sen A, Choudhury JS, Das S, Naik TN, Bhattacharya SK. Emergence of adult diarrhoea rotavirus in Calcutta, India. *Lancet* 1999; 353:380-1.
- (96) Mackow ER. Group B and C rotaviruses. In: Blaster MJ, Smith PD, Ravdin JI, editors. *Infectious of gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1995.
- (97) Jiang B, Dennehy PH, Spangenberg S, Gentsch JR, Glass RI. First detection of group C rotavirus in fecal specimens of children with diarrhea in the United States. *J Infect Dis* 1995; 172:45-50.
- (98) Otsu RA. A mass outbreak of gastroenteritis associated with group C rotaviral infection in schoolchildren. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1998; 21:75-80.
- (99) Penaranda ME, Cubitt WD, Sinarachatanant P, Taylor DN, Likansakul S, Saif LJ et al. Group C rotavirus infections in patients with diarrhea in Thailand, Nepal and England. *J Infect Dis* 1989; 160:392-7.
- (100) Rodger SM, Bishop RF, Holmes IH. Detection of rotavirus-like agent

- associated with diarrhea in an infant. *J Clin Microbiol* 1982; 16:724-6.
- (101) Caul EO, Ashley CR, Darville JM, Bridger JC. Group C rotavirus associated with fatal enteritis in a family outbreak. *J Med Virol* 1990; 30:201-5.
 - (102) Hamano M, Kuzuya M, Fujii R, Ogura H, Mori T, Nakayama T et al. Outbreak of acute gastroenteritis caused by human group C rotavirus in a primary school. *Jpn J Infect Dis* 1999; 52:170-1.
 - (103) Matsumoto K, Hatano M, Kobayashi K, Hasegawa A, Yamazaki S, Nakata S et al. An outbreak of gastroenteritis associated with acute rotaviral infection in schoolchildren. *J Infect Dis* 1989; 160:611-5.
 - (104) Greenberg H, McAuliffe V, Valdeuso J, Wyatt R, Flores J, Kalica A et al. Serological análisis of the subgroup protein of rotavirus using monoclonal antibodies. *Infect Immun* 1983; 39:91-9.
 - (105) Iturriza-Gomara M, Wong C, Blome S, Desselberger U, Gray J. Molecular characterization of VP6 genes of human rotavirus isolates: correlation of genogroups with subgroups and evidence of independent segregation. *J Virol* 2002; 76:6596-601.
 - (106) Arista S, Giovannelli L, Pistoia D, Cascio A, Parea M, Gerna G. Electrophoretotypes, subgroups and serotypes of human rotavirus strains causing gastroenteritis in infants and young children in Palermo, Italy, from 1985 to 1989. *Res Virol* 1990; 141:435-48.
 - (107) Beards GM, Desselberger U, Flewett TH. Temporal and geographical distributions of human rotavirus serotypes, 1983 to 1988. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2827-33.
 - (108) Georges-Courbot MC, Beraud AM, Beards GM, Campbell AD, Gonzalez JP, Georges AJ et al. Subgroups, serotypes, and electrophoretotypes of rotavirus isolated from children in Bangui, Central African Republic. *J Clin Microbiol* 1988; 26:668-71.
 - (109) Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U, Gray J. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol* 2001; 75:3696-705.
 - (110) Mohammed KA, el Assouli SM, Banjar ZM. Human rotavirus subgroups and serotypes in children with acute gastroenteritis in Saudi Arabia from 1988 to 1992. *J Med Virol* 1994; 44:237-42.
 - (111) López S, Espinosa R, Greenberg HB, Arias CF. Mapping the subgroup epitopes of rotavirus protein VP6. *Virology* 1994; 204:153-62.
 - (112) Tang B, Gilbert JM, Matsusi SM, Greenberg HB. Comparison of the rotavirus gene 6 from different species by sequence analysis and localization of subgroup-specific epitopes using site-directed

mutagenesis. *Virology* 1997; 237:89-96.

- (113) 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; 15:29-56.
- (114) Larralde G, Li B, Kapikian AZ, Gorziglia M. Serotype-specific epitope(s) present on the VP8 subunit of rotavirus VP4 protein. *J Virol* 1991; 65:3213-8.
- (115) Larralde G, Gorziglia M. Distribution of conserved and specific epitopes on the VP8 subunit of rotavirus VP4. *J Virol* 1992; 65:3213-8.
- (116) Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006; 24:2718-31.
- (117) Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1 Suppl):30-41.
- (118) Desselberger U, Iturriza-Gomara M, Gray J. Rotavirus epidemiology and surveillance. *Novartis Found Symp* 2001; 238:125-52.
- (119) Buesa J, de Souza CO, Asensi M, Martinez C, Prat J, Gil MT. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over a 3-year period in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol* 2000; 16:501-6.
- (120) O'Ryan M. Vacunas anti-rotavirus: Al fin una realidad. *Rev Chil Infect* 2005; 22:345-54.
- (121) Endara P, Trueba G, Solberg OD, BSJ, PK, Cevallos W. Symptomatic and subclinical infection with rotavirus P[8]G9, Rural Ecuador. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:574-80.
- (122) Bányai K, Bogdán A, Kisfali P, Molnar P, Mihály I, Melegh B et al. Emergence of serotype G12 Rotaviruses, Hungary. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:916-9.
- (123) Sanchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Solé M, Colomina J, Iturriza-Gomara M et al. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1536-41.
- (124) Aho LS, Simon I, Bour JB, Morales-Gineste L, Pothier P, Gouyon JB. Epidemiologie des infections nosocomiales virales en pediatrie. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48:885-92.
- (125) Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sherwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious

- dose and serological response to infection. *J Infect Dis* 1986; 154:871-80.
- (126) Bishop RF. Natural history of human rotavirus infection. *Arch Virol Suppl* 1996; 12:119-28.
- (127) Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. 4^a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- (128) Cone R, Mohan K, Thouless M, Corey L. Nosocomial transmission of rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:103-9.
- (129) Vipond IB. The role of viruses in gastrointestinal disease in the home. *J Infect* 2001; 43:38-41.
- (130) Vollet JJ, Dupont HL, Pickering LK. Nonenteric sources of rotavirus in acute diarrhea. *J Infect Dis* 1981; 144:495.
- (131) Caul EO. Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control. *Lancet* 1994; 343:1240-2.
- (132) Zheng BJ, Chang RX, Ma GZ, Xie JM, Liu Q, Liang XR et al. Rotavirus infection of the oropharynx and respiratory tract in young children. *J Med Virol* 1991; 34:29-37.
- (133) Lewis HM, Parry JV, Davies HA, Parry RP, Mott A, Dourmashkin RR et al. A year's experience of the rotavirus syndrome and its association with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979; 54:339-46.
- (134) Santosham M, Yolken R, Quiroz E, Dillman L, Oro G, Reeves WC et al. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr* 1983; 103:583-5.
- (135) Gendrel D, Bourrillon A. Diarrhéés infectieuses. In: Aujard Y, editor. *Maladies infectieuses de l'enfant*. Paris: Pradel, 1998: 337-46.
- (136) Sattar SA, Lloyd-Evans N, Springthorpe VS, Nair RC. Institutional outbreaks of rotavirus diarrhoea: potential role of fomites and environmental surfaces as vehicles for virus transmission. *J Hyg (Lond)* 1986; 96:277-89.
- (137) Sattar SA, Jacobsen H, Rahman H, Cusack TM, Rubino JR. Interruption of rotavirus spread through chemical disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:751-6.
- (138) Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS, Wells GA, Tostowaryk W. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1513-8.
- (139) Wilde J, Van R, Pickering LK, Eiden J, Yolken R. Detection of rotaviruses in the day care environment by reverse transcriptase

- polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 166:507-11.
- (140) Gratacap-Cavallier B, Genoulaz O, Bregel-Pesce K, Soule H, Innocenti-Francillard P, Bost M et al. Detection of human and animal rotavirus sequences in drinking water. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66:2690-2.
- (141) Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis* 1991; 13:448-61.
- (142) Le Guyader F, Haugarreau L, Miossec L, Dubois E, Pommepuy M. Three-year study to assess human enteric viruses in shellfish. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66:3241-8.
- (143) Konno T, Suzuki H, Katsushima N, Imai A, Tazawa F, Kutsuzawa T et al. Influence of temperature and relative humidity on human rotavirus infection in Japan. *J Infect Dis* 1983; 147:125-8.
- (144) Nakagomi O, Nakagomi T. Interspecies transmission of rotavirus studied from the perspective of genogroup. *Microbiol Immunol* 1993; 37:337-48.
- (145) Clark HF, Offit PA, Glass R, Ward RL. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2004: 1327-45.
- (146) Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:14-9.
- (147) Glass RI, Kilgore PE. Etiology of acute viral gastroenteritis. In: Gracey M, Walker-Smith JA, editors. *Diarrheal Disease (Nestlé Nutrition Workshop Series)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins., 1997: 39-54.
- (148) Dewar J, de Beer M, Elliott E, Monaisa P, Semanya D, Steele A. Rapid detection of rotaviruses--are laboratories underestimating infection in infants? *S Afr Med J* 2005; 95:494-5.
- (149) Fernandez D, Valle I, Llamas R, Guerra M, Sorell L, Gavilondo J. Rapid detection of rotavirus in faeces using a dipstick system with monoclonal antibodies and colloidal gold as marker. *J Virol Methods* 1994; 48:315-23.
- (150) Wilhelmi I, Colomina J, Matin-Rodrigo D, Roman E, Sanchez-Fauquier A. New immunochromatographic method for rapid detection of rotaviruses in stool samples compared with standard enzyme immunoassay and latex agglutination techniques. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:741-3.
- (151) Buesa J, Colomina J, Raga J, Villanueva A, Prat J. Evaluation of reverse transcription and polymerase chain reaction (RT/PCR) for the

- detection of rotaviruses: applications of the assay. *Res Virol* 1996; 147:353-61.
- (152) Chizhikov V, Wagner M, Ivshina A, Hoshino Y, Kapikian AZ, Chumakov K. Detection and genotyping of human group A rotaviruses by oligonucleotide microarray hybridization. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2398-407.
- (153) Lovmar L, Fock C, Espinoza F, Bucardo F, Syvanen AC, Bondeson K. Microarrays for genotyping human group A rotavirus by multiplex capture and type-specific primer extension. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5153-8.
- (154) Santos N, Honma S, Campos G, Sardi S, Timenetsky M, Linhares A et al. Development of a PCR-ELISA methodology for identification of rotavirus VP7 (G) genotypes. In: 23rd Annual Meeting of the American Society for Virology. 2004 Jul 10-14. Montreal (Canada).p. 272
- (155) Desselberger U. Rotavirus infections: guidelines for treatment and prevention. *Drugs* 1999; 58:447-52.
- (156) Sentongo TA. The use of oral rehydration solutions in children and adults. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:307-313.
- (157) Alvarez Calatayud G, Manrique I, Gómez Campderá JA, García Herrero MA, Claver E. Terapia de rehidratación oral. *Acta Pediatr Esp* 2001; 59:405-9.
- (158) Mohan P, Haque K. Oral immunoglobulin for the treatment of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003742.
- (159) Guarino A, Bisceglia M, Castellucci G, Iacomo G, Casali LG, Bruzzese E et al. Smectite in the treatment of acute diarrhea: a nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:71-5.
- (160) Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chean-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343:463-7.
- (161) González de Dios J. Probióticos y racecadotril en diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61:189-200.
- (162) Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivula T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991; 88:90-7.
- (163) Pant AR, Graham SM, Allen SJ, Harikul S, Sabchareon A, Cuevas L et al. *Lactobacillus* GG and acute *Lactobacillus* GG and acute diarrhoea

in young children in the tropics. *J Trop Pediatr* 1996; 42:162-5.

- (164) Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25:516-9.
- (165) Teitelbaum JE. Probiotics and the treatment of infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:267-8.
- (166) Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Pediatr Drugs* 2005; 7:111-22.
- (167) Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138:361-5.
- (168) Marcos A, Nova E, Gómez S. Empleo de los probióticos en la diarrea aguda. In: Alvarez Calatayud G, Manrique I, editors. *Gastroenteritis aguda en Pediatría*. Barcelona: Edikamed, 2005: 239-43.
- (169) Jusot JF, Vanhems P, Benzait F, Berthelot P, Patural H, Teyssier G et al. The paediatricians of the participating wards.. The procedures of hygiene to control hospital-acquired diarrhea in pediatric wards: a multicentre audit. *J Hosp Infect* 2004; 57:44-51.
- (170) Jusot JF, Vanhems P, Benzait F, Berthelot P, Patural H, Teyssier G et al. Reported measures of hygiene and incidence rates for hospital-acquired diarrhea in 31 French pediatric wards: is there any relationship? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:520-5.
- (171) Ali Y, Dolan MJ, Fendler EJ, Larson EL. Alcohols. In: Block SS, editor. *Sanitization, Disinfection and Sterilization*. Philadelphia: 2001: 229-53.
- (172) American Academy of Pediatrics. Rotavirus. In: Pickering LK, editor. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. Elk Grove Village: 2000: 492-4.
- (173) Zerr DM, Allpress AL, Heath J, Bornemann R, Bennett E. Decreasing hospital-associated rotavirus infection: a multidisciplinary hand hygiene campaign in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:397-403.
- (174) Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:275-81.
- (175) Glass RI, Stoll BJ, Wyatt RG, Hoshino Y, Banu H, Kapikian AZ. Observations questioning a protective role for breast-feeding in severe rotavirus diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:713-8.

- (176) Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielezny M, Ogra PL. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health* 1986; 76:259-63.
- (177) Duffy LC, Riepenhoff-Talty M, Byers TE, La Scolea LJ, Zielezny MA, Dryja DM et al. Modulation of rotavirus enteritis during breast-feeding: implications on alterations in the intestinal bacterial flora. *Am J Dis Child* 1986; 140:1164-8.
- (178) Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ* 1990; 300:11-6.
- (179) Clemens J, Rao M, Ahmed F, Wards R, Huda S, Chakraborty J et al. Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: prevention or postponement? *Pediatrics* 1993; 92:680-5.
- (180) Quigley MA, Cumberland P, Cowden JM, Rodrigues LC. How protective is breastfeeding against diarrhoeal disease in infants in 1990s England? A case-control study. *Arch Dis Child* 2006; 91:245-50.
- (181) Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A et al. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:527-31.
- (182) Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:288-92.
- (183) Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:147-52.
- (184) Canada Communicable Disease Report. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78:1-2.
- (185) Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
- (186) Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (Suppl 1):42-7.
- (187) Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:1007.
- (188) Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among

- recipients of rotavirus vaccine United States, 1998-1999. *JAMA* 1999; 282:520-1.
- (189) Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, Niu MT, Wharton M. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics* 2001; 107:97.
- (190) Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002; 110:67.
- (191) Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis* 2003; 187:1301-8.
- (192) Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 2001; 358:1224-9.
- (193) World Health Organization. Report of the Meeting on Future Directions for Rotavirus Vaccine Research in Developing Countries. WHO 2000; 1-56.
- (194) Agencia europea de medicamentos (European medicines agency). <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/r.htm> . 2007.
- (195) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:23-33.
- (196) Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus Disease in Finnish Children: Use of Numerical Scores for Clinical Severity of Diarrhoeal Episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:259-67.
- (197) Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, Offit PA, Pichichero M, Treanor J et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004; 144:184-90.
- (198) Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 570:570-87.
- (199) Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1):48-55.
- (200) Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der WM, on behalf of the REVEAL Study Group. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL

- Study. *The Journal of infectious diseases* 2007; 195(Suppl 1):36-44.
- (201) Fischer TK, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Paerregaard A. Incidence and cost of rotavirus hospitalizations in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:855-9.
- (202) Huet F, Largeron N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq in France. *Vaccine* 2007; 25:6348-58.
- (203) Isakbaeva ET, Musabaev E, Antil L, Rheingans R, Juraev R, Glass RI et al. Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine. *Vaccine* 2007; 25:373-80.
- (204) Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz de Lejarazu LR. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr* 2008; 167:549-55.
- (205) Parada E, Inoriza JM, Plaja P. Gastroenteritis aguda: coste de una causa de ingreso potencialmente evitable. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67:368-73.
- (206) Martinon-Torres F, Bouzon-Alejandro M, Lopez-Sousa M, Redondo-Collazo L, Almeida-Agudin S, Astorgano-Fernandez C et al. An estimation of indirect costs caused by acute rotavirus gastroenteritis in a Galician area, Spain. *Eur J Pediatr* 2008; 167:337-9.
- (207) Thuret A, Patural H, Berthelot P, Benzait F, Martin I, Jusot JF et al. Suivi prospectif des diarrhees nosocomiales dans 28 services de pediatrie du quart Sud-Est de la France au cours d'un trimestre d'hiver. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52:131-7.
- (208) Piednoir E, Bessaci K, Bureau-Chalot F, Sabouraud P, Brodard V, Andreoletti L et al. Economic impact of healthcare-associated rotavirus infection in a paediatric hospital. *J Hosp Infect* 2003; 55:190-5.
- (209) Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000; 320:1174-8.
- (210) Adelman RD, Solhaug MJ. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 211-8.
- (211) Asamblea Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial. 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia junio 1964; enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia octubre 1983; 41ª Asamblea Médica

Mundial Honkong septiembbre 1989;48^a Asamblea General Somerset West,Sudáfrica octubre 1996 y la 52^a Asambela General Edimburgo,Escocia octubre. 2000.

- (212) Members of the first IEA European Epidemiology Group for Good Epidemiology Practices, Bolumar F, Barros H, Florey C, Olsen J, Olser M et al. Good epidemiological practice (GEP): proper conduct in epidemiologic research. Prepared for IEA European Federation. Adopted by the IEA and "societies" in 2002.Updated June. 2004.
- (213) Díez Domingo J, Ridaio López M, Úbeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65:325-30.
- (214) Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ* 1982; 60:605-13.
- (215) Bern C, Martines I, De Zoysa I, Glass R. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Organ* 1992; 70:705-14.
- (216) Barnes GL, Callaghan SL, Kirkwood CD, Bogdanovic-Sakran N, Johnston LJ, Bishop RF. Excretion of serotype G1 rotavirus strains by asymptomatic staff: a possible source of nosocomial infection. *J Pediatr* 2003; 142:722-5.
- (217) Rodriguez-Baez N, O'Brien R, Qiu SQ, Bass DM. Astrovirus, adenovirus, and rotavirus in hospitalized children: prevalence and association with gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:64-8.
- (218) Hjelt K, Krasilnikoff PA, Grauballe PC, Rasmussen SW. Nosocomial acute gastroenteritis in a paediatric department, with special reference to rotavirus infections. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:89-95.
- (219) Fruhwirth M, Brosl S, Ellemunter H, Moll-Schuler I, Rohwedder A, Mutz I. Distribution of rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among nonhospitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1804-6.
- (220) Harrington M, Butler K, Cafferkey M. Rotavirus infection in hospitalised children: incidence and impact on healthcare resources. *Ir J Med Sci* 2003; 172:33-6.
- (221) Chang HG, Glass RI, Smith PF, Cicirello HG, Holman RC, Morse DL. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York State, 1989 through

2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:808-14.
- (222) Maille L, Beby-Defaux A, Bourgoïn A, Koulmann L, Euchèr V, Cardona J et al. Infections nosocomiales à rotavirus et à virus respiratoire syncytial en milieu pédiatrique : étude sur une période de 2 ans. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000; 58:601-6.
- (223) Mrukowicz JZ, Krobicka B, Duplaga M, Kowalska-Duplaga K, Domanski J, Szajewska H et al. Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:53-60.
- (224) Grassano MA, de Champs C, Lafeuille H, Meyer M. Nosocomial intestinal infections in an infant ward. The importance of phone inquiries of the families. *Arch Pediatr* 2000; 7:1059-63.
- (225) Harris JP, Jit M, Cooper D, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales Part I. Estimating the burden of disease. *Vaccine* 2007; 25:3962-70.
- (226) Carr M, McKendrick D, Spyridakis T. The clinical features of infantile gastroenteritis due to rotavirus. *Scand J Infect Dis* 1978; 8:241-3.
- (227) Argüelles Martín F, Polanco Allué I. Diarrea aguda. In: Comares, editor. *Manual de Gastroenterología Pediátrica*. Granada: 1996: 111-23.
- (228) Pacini DL, Brady MT, Budde CT, Connell MJ, Hamparian VV, Hughes JH. Nosocomial rotaviral diarrhea: pattern of spread on wards in a children's hospital. *J Med Virol* 1987; 23:359-66.
- (229) Colomba C, Saporito L, Giammanco GM, De Grazia S, Ramirez S, Arista S et al. Norovirus and gastroenteritis in hospitalized children, Italy. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1389-91.
- (230) Gendrel D, Basse N, Palmer P, Marc E, Taty-Taty R, Ravilly S et al. Coïncidence des épidémies de rotavirus et de virus respiratoire syncytial à Paris : une enquête de 1993 à 1998. *Arch Pediatr* 1999; 6:735-9.
- (231) Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza E, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003; 131:867-72.
- (232) Suzuki H, Sakai T, Tanabe N, Okabe N. Peak rotavirus activity shifted from winter to early spring in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:257-60.
- (233) Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr* 2000; 18:5-14.
- (234) Gault E, Chikhi-Brachet R, Delon S, Schnepf N, Albiges L, Grimprel E et al. Distribution of human rotavirus G types circulating in Paris,

France, during the 1997-1998 epidemic: high prevalence of type G4. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2373-5.

- (235) Rubilar-Abreu E, Hedlund KO, Svensson L, Mittelholzer C. Serotype G9 rotavirus infections in adults in Sweden. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1374-6.
- (236) Banyai K, Gentsch JR, Schipp R, Jakab F, Meleg E, Mihaly I et al. Dominating prevalence of P[8],G1 and P[8],G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. *J Med Virol* 2005; 76:414-23.
- (237) Rahman M, Matthijnsens J, Goegebuer T, De Leener K, Vanderwegen L, van dD, I et al. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol* 2005; 33:1-6.
- (238) Cowden JM. An estimate of the costs of cases of rotavirus infection admitted to hospital in Scotland, 1997. *Health Bull (Edinb)* 2001; 59:188-92.
- (239) Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier KK et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:20-3.
- (240) Fruhwirth M, Berger K, Ehlken B, Moll-Schuler I, Brosi S, Mutz I. Economic impact of community- and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:184-8.
- (241) Noel JS, Parker SP, Choules K, Phillips AD, Walker-Smith J, Cubitt WD. Impact of rotavirus infection on a paediatric hospital in the east end of London. *J Clin Pathol* 1994; 47:67-70.
- (242) Roberts JA, Cumberland P, Sockett PN, Wheeler J, Rodrigues LC, Sethi D et al. The study of infectious intestinal disease in England: socio-economic impact. *Epidemiol Infect* 2003; 130:1-11.
- (243) Cid Ruzafa J, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM. ¿Hacia una Salud Pública Basada en la Evidencia? *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Suppl 1):106-10.