

Gastroenteritis aguda por rotavirus. Un problema en nuestros hospitales

M.V. Gutiérrez-Gimeno

Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP). Área de Investigación en Vacunas. Valencia

Resumen

La gastroenteritis aguda provocada por rotavirus es un problema constante cada invierno debido a que existe un elevado porcentaje de pacientes pediátricos hospitalizados en un periodo en el que, además, suele haber un aumento de los ingresos hospitalarios por otras patologías, como la bronquiolitis debida al virus respiratorio sincitial y la gripe; ello acaba ocasionando una sobrecarga asistencial y el hacinamiento de los niños y familiares en los servicios de pediatría, por lo que aumenta el riesgo de contagio al resto de niños hospitalizados. El rotavirus es un virus muy infectivo y con una elevada variabilidad antigénica, en el que se detectan importantes variaciones en la distribución de los genotipos circulantes entre diferentes poblaciones o periodos de tiempo. Su tratamiento es principalmente sintomático y, a pesar de que existen diferentes medidas de prevención frente a esta patología, la más destacada es la utilización de vacunas seguras y eficaces.

Palabras clave

Gastroenteritis, rotavirus, nosocomial

Abstract

Title: Acute gastroenteritis due to rotavirus. A problem in our hospitals

Rotavirus acute gastroenteritis is a constant problem each winter due to the high percentage of pediatric patients hospitalized during a period of time which coincides besides with the hospital admission for other pathologies as bronchiolitis due to the Respiratory Syncytial Virus (RSV) and influenza, causing the assistance overload and the overcrowding of children and relatives in the pediatric wards, which poses a major risk of virus transmission among hospitalized children. Rotavirus is a very infectious virus and has a high antigenic variability with important variations detected in the distribution of the circulating genotypes among different populations or periods of time. Its treatment is mainly symptomatic and in spite of the fact that different measures of prevention exist against this pathology the most outstanding is the use of safe and effective vaccines.

Keywords

Gastroenteritis, rotavirus, nosocomial

Introducción

Las infecciones gastrointestinales y respiratorias representan el 65-90% de las infecciones nosocomiales pediátricas. La localización gastrointestinal es la más frecuente, y los virus los agentes etiológicos más prevalentes. Entre los principales virus productores de gastroenteritis aguda (GEA) destacan adenovirus, astrovirus, calicivirus y rotavirus; este último es el agente etiológico simple más frecuente, y se detecta en el 31-87% de los casos¹.

Además, se ha observado un elevado porcentaje de pacientes pediátricos hospitalizados por GEA debida a rotavirus durante los meses más fríos, es decir, en un periodo en el que, además, suele haber un aumento de los ingresos hospitalarios por otras patologías, como la bronquiolitis debida al virus respiratorio sincitial y la gripe; todo ello acaba provocando una sobrecarga asistencial y el hacinamiento de los niños y familiares en los servicios de pediatría, y por consiguiente, el riesgo de contagio al resto de niños hospitalizados es mayor.

La GEA adquirida en el hospital debida a rotavirus es un problema que se repite año tras año, tanto para los profesio-

nales sanitarios como para los niños y sus familiares; un problema que podría evitarse con medidas preventivas.

Descripción de la gastroenteritis aguda provocada por rotavirus

Las manifestaciones clínicas producidas por rotavirus varían desde una infección subclínica hasta una diarrea aguda que puede provocar graves problemas de deshidratación y otras complicaciones.

Las formas asintomáticas son habituales en adultos y en niños mayores de 5 años (lo que se debe principalmente a la inmunidad natural adquirida tras una o varias infecciones)²⁻⁷; sin embargo, también es frecuente en neonatos y niños menores de 3 meses por la propia inmadurez de enzimas proteolíticas en el intestino neonatal, por la presencia de anticuerpos antirrotavirus procedentes de la madre recibidos vía transplacentaria (inmunoglobulina G [IgG]) y a través de la leche materna (IgA), y por la presencia de inhibidores de la actividad de la tripsina^{1,8-15}. A partir de esa edad, el lactante es más vulnerable debido a la inmadurez funcional de la reserva intestinal, a una

falta de inmunidad específica y a una disminución de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, tales como la acidez y el moco gástricos; por ello, los niños de 6-23 meses de edad son los que tienen mayor prevalencia e intensidad de GEA, ya que en ese periodo se produce también la declinación de anticuerpos de origen materno tras el destete^{2,5,9,16-18}.

En las formas sintomáticas, tras la infección por rotavirus hay un periodo de incubación que oscila entre 24 y 72 horas^{19,20}. 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 deposiciones al día. Aunque ésta es la presentación más habitual, en ocasiones puede aparecer un único síntoma, como los vómitos.

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 puede producirse una diarrea prolongada, 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 que se asocia con frecuencia a deshidratación y hospitalización²¹.

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 se han observado hospitalizaciones que doblan en duración a las de otros hospitales, con un rango de entre 2,5 días en Suecia y hasta 5 en Alemania²².

Las complicaciones más comunes son la deshidratación y sus consecuencias, pero también se ha descrito como complicación la intolerancia secundaria a la lactosa de forma transitoria en algunos casos, lo que agrava el pronóstico y prolonga la clínica^{20,23}.

Se ha descrito también el hallazgo de rotavirus en localizaciones extraintestinales: en los últimos años, se ha detectado ARN de rotavirus en líquido cefalorraquídeo (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 sobre todo a través de series de casos²⁴⁻³⁰.

Estos hechos nos indican que el virus no afecta sólo al tracto gastrointestinal, aunque todavía se desconoce su significación clínica.

Variabilidad molecular del rotavirus

El rotavirus es un virus ARN no envuelto perteneciente a la familia *Reoviridae*; el virión maduro está compuesto por tres capas proteicas concéntricas: la capa externa, la capa media y la interna o *core*. La capa externa está formada por dos proteínas estructurales VP7 y VP4, que van a conformar los diferentes genotipos G y P, respectivamente³¹.

Diversos estudios de epidemiología molecular han permitido determinar que cuatro combinaciones de tipos G/P (P1A[8]G1, P1B[4]G2, P1A[8]G3 y P1A[8]G4) representan el 88,5-95% de los tipos circulantes en todo el mundo, y de ellas la combinación P1A[8]G1 es la que se detecta con mayor frecuencia globalmente, aunque, como se verá a continuación, debido a que existe una gran variabilidad antigénica, los tipos circulantes van cambiando en función del área geográfica y del paso del tiempo³²⁻³⁶.

Existen algunas diferencias: en Norteamérica, Europa y Australia, las cuatro combinaciones más frecuentes representan el 90%, mientras que en Suramérica y Asia representan sólo el 68% y en África el 50%. La combinación P1A[8]G1 sola está presente en alrededor del 70% de las infecciones por rotavirus en Norteamérica, Australia y Europa, mientras que sólo es de un 30% en Suramérica y Asia, y del 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 G4³⁶.

Con respecto a la distribución de tipos de rotavirus en Europa, en una revisión publicada en 2006 se observó que, en niños menores de 5 años, los tipos más habituales eran G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8], aunque la cepa emergente G9 se daba en el 0,1-52%, siendo la combinación G9P[8] la más frecuente, mientras que otras cepas emergentes como G1P[4], G2P[8] y G6P[9] se encontraban en el 0 y el 11,3%³⁵.

En el estudio REVEAL, realizado con más de 2.800 niños menores de 5 años de diferentes países europeos (octubre 2004-septiembre 2005), se estimó que las cepas predominantes son G1, G2, G3, G4 y G9, suponiendo el 98% del total de genotipos G circulantes⁵.

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 evidencia la gran variabilidad del rotavirus³⁷.

En España, las combinaciones G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] han sido detectadas como las más frecuentes en los diversos estudios realizados, pero, como se muestra en la tabla 1, encontramos diferencias en el orden de frecuencia de cada una de ellas con respecto a los años de estudio.

Así, cabe señalar que en el año 2005 se evidenció en España un cambio importante de genotipo G respecto a años anteriores: el predominante era G9, seguido de G3, cocirculando con G1, G2 y G4⁴¹. El predominio de G9P[8] se corrobora en el estudio prospectivo y multicéntrico realizado en la provincia de Valencia en 2006-2007, en el que se observó que estaba presente en el 66% de los casos⁴².

En relación con las cepas nosocomiales y comunitarias, se ha demostrado que por lo general las cepas nosocomiales son iguales a las comunitarias^{42,43}, lo que se debe probablemente

TABLA 1

Diferencias en el orden de frecuencia de los tipos de rotavirus según los años de estudio en España

Referencia	Años de estudio	Orden de frecuencia
Cilla et al. (2000) ³⁸	1984-1997	G1>G4>G2>G3
Wilhelmi et al. (1999) ³²	1996-1997	G1>G4>G3
Buesa et al. (2000) ³³	1996-1999	G1P[8]>G4P[8]>G2P[4]>G3P[8]
Román-Riechmann et al. (2004) ³⁹	1998-1999	G4>G1
	1998-1999	G4>G1>G2
Sánchez-Fauquier et al. (2004) ⁴⁰	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-Fauquier et al. (2006) ⁴¹	2005	G9>G3>G1, G2, G4
Gutiérrez-Gimeno et al. (2009) ⁴²	2006-2007	G9P[8]>G1P[8]>G2P[4]= G3P[8]

a la continua reintroducción de cepas comunitarias en el hospital. Tan sólo existe discrepancia entre los diferentes investigadores con respecto a las cepas encontradas en neonatos^{44,45}.

Toda esta variabilidad molecular propia del rotavirus 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 otro⁴⁰.

Epidemiología de la gastroenteritis aguda nosocomial por rotavirus

En Europa se ha estimado que, de todos los casos hospitalizados por rotavirus, entre el 5 y el 51% son de origen nosocomial⁴⁶; en España esta cifra está entre el 20 y el 59%^{39,42,47-50}, lo que demuestra que más de la mitad de las GEA debidas a rotavirus pueden llegar a ser adquiridas en el propio hospital.

Se estima que entre el 2,5 y el 11,8% de los niños hospitalizados tendrán una GEA nosocomial por rotavirus, lo que aumentará de 2 a 7 los días de hospitalización⁴⁶. También se ha descrito en otra revisión que esta incidencia puede oscilar entre el 0,3 y el 27,7% en niños menores de 5 años, con un total de 1,6-15,8 casos por 1.000 días de hospitalización, lo que hizo aumentar la estancia hospitalaria en 1,7-5,9 días; además, un 2-13% de las diarreas nosocomiales requirieron reingreso hospitalario^{1,14,15,51-53}.

Estos rangos tan amplios en los datos de la incidencia de la GEA nosocomial por rotavirus se deben a las diferencias entre países, institución sanitaria y población estudiada, ya que incluso dentro de un mismo estudio prospectivo multicéntrico realizado durante un año en menores de 4 años, en el que se utilizaba un mismo protocolo de estudio y una misma definición de GEA, realizado en tres países diferentes, se observaron in-

cidencias que oscilaban entre un 0,84% en Austria, un 1,8% en Suiza y un 4,1% en Alemania¹⁴.

En España se ha observado una incidencia de diarrea nosocomial por rotavirus que oscila entre el 2,8 y el 5% en niños menores de 2 años ingresados^{39,42,47}, con una prolongación de la estancia hospitalaria de 1,7-4 días^{39,42}, similar a la descrita en otros países europeos¹⁴.

Como se ha podido observar, las variaciones en los datos obtenidos se deben a la heterogeneidad de los estudios en distintos parámetros, como el tamaño de la muestra, la edad estudiada, la definición en tiempo de infección nosocomial (desde 24 a 72 horas tras la hospitalización), el hecho de que sea un estudio prospectivo o retrospectivo, la fecha de estudio, la metodología empleada para la detección de rotavirus o la inclusión de casos adquiridos en el hospital pero que comienzan los síntomas en domicilio y son obtenidos por encuesta telefónica (que pueden suponer un 10-60%)^{39,42,54,55}.

Vías de transmisión

Se trata de un virus muy contagioso, ya que la dosis infectiva es muy pequeña (10 UFC/mL) y la cantidad de virus excretada en heces es elevada (>10¹⁰ UFC/mL)⁵⁵⁻⁵⁷; 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 o 14 días después de la aparición de los síntomas⁵⁸.

La principal vía de transmisión es, por tanto, el contacto directo o indirecto por vía fecal-oral, principalmente a través de las manos^{59,60}. También los vómitos pueden ser una vía de transmisión, aunque esta posibilidad está poco documentada⁶¹. Por otro lado, se han detectado partículas de rotavirus en orina y en las secreciones de las vías respiratorias altas⁶²; aunque su papel en la transmisión es motivo de controversia, podría explicar el fallo en el control de la transmisión fecal-oral que se ha presentado en algunas epidemias^{44,63-66}.

En cualquier caso, la posibilidad de propagación del virus por parte de los portadores asintomáticos podría estar desempeñando un papel relevante en el mecanismo de transmisión de la enfermedad^{39,67}.

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.)^{44,68,69}. Aunque suele adaptarse mejor a superficies con baja humedad (<50%)^{70,71}, también se ha descrito la detección de rotavirus en agua potabilizada de consumo humano, en aguas contaminadas y en mariscos cercanos a vertidos de aguas no depuradas⁷²⁻⁷⁴. 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 es-

tacionales 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 año⁷⁵.

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 a humanos de forma natural, o que hayan intercambiado material genético con cepas humanas, refuerza esta hipótesis⁷⁶; sin embargo, la transmisión interespecie parece ser muy rara en la mayor parte del mundo, y no se ha demostrado que los animales sean reservorio de cepas de rotavirus humanas⁷⁷.

Finalmente, cabe comentar que en el contagio de rotavirus en el ámbito hospitalario 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^{1,44}.

Factores de riesgo

Como se comentó en el apartado anterior, el virus se transmite sobre todo por vía fecal-oral y es altamente contagioso. Dada esta circunstancia, las medidas higiénicas bloquean sólo de forma parcial 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, se observa que existe susceptibilidad edad-específica, y que los niños de menor edad son más propensos (sobre todo entre los 6 y los 23 meses). Además, el riesgo asociado al rotavirus se incrementa con la prematuridad y el bajo peso del niño al nacer, con el hecho de tener inmunodeficiencias severas, con la malnutrición y con la presencia de otras enfermedades concomitantes, como la bronquiolitis o la gripe, que suelen coincidir en el mismo periodo en los países templados (de octubre a mayo, con picos entre diciembre y marzo)^{1,5,78}.

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 alcanzar el 70% en aquellas estancias hospitalarias superiores a 6 días. Otras variables determinantes que deben tenerse en cuenta incluyen las carencias en la infraestructura de los servicios de pediatría y la falta de higiene en 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^{1,44}.

Tratamiento

Hoy por hoy no existen fármacos específicos que eliminen al agente etiológico de la GEA causada por rotavirus y, por tanto, eviten la evolución de la enfermedad, por lo que se recurre a medidas paliativas, como la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y el sostenimiento del estado nutricional del niño para evitar que su vida corra peligro en algunas circunstancias.

De forma práctica, se recurre a lo siguiente:

Rehidratación oral

Este tratamiento consiste en reponer el agua y las sales minerales, lo que permitirá que el organismo se recupere; 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. Actualmente, se prefiere la rehidratación oral a la intravenosa debido a que, en general, puede decirse que es más fisiológica, menos agresiva, requiere menor tiempo de hospitalización, favorece la alimentación precoz y es más económica; sin embargo, estará contraindicada en la deshidratación grave (>15%), en casos de pérdidas fecales por encima de 10 mL/kg/hora, en el íleo paralítico, en estados de disminución del nivel de conciencia, en estado séptico o *shock* hipovolémico y en casos que presenten vómitos intensos, por lo que se recurre a la rehidratación intravenosa en aquellos casos graves que llegan a ser hospitalizados⁷⁹⁻⁸².

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 antirotavirus (inmunoglobulinas humanas orales) ha sido propuesta en recién nacidos con bajo peso al nacer, pero no se recomienda su uso habitual debido a discrepancias en el beneficio que conlleva y a su elevado coste⁸³.

Esmectita

Se trata de un agente adsorbente que actúa a nivel intraluminal. Su acción es hidrófila y tiene poder de fijación de las toxinas víricas del rotavirus, lo que produce una disminución del número de deposiciones y del tiempo de emisión de heces líquidas. Por consiguiente, disminuye la duración de la diarrea, pero no de la fiebre y de los vómitos, por lo que no se considera de gran utilidad⁸⁴.

Racecadotriilo

Es un fármaco antisecretor que actúa en 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 reduce el volumen de líquido perdido con las heces, disminuyendo el volumen de la diarrea y las necesidades de rehidratación y, por tanto, acortando 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^{85,86}.

Probióticos

Son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, aportan beneficios saludables al paciente. Las bacterias ácido lácticas como el *Lactobacillus* GG son capaces de sobrevivir una vez atravesado el tracto gastrointestinal y de 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, aunque se han observado diferencias en los resultados obtenidos de algunos de los trabajos de investigación publicados. Atendiendo a criterios de medicina basada en la evidencia, en líneas generales puede concluirse que todavía son necesarios más estudios, pero algunas cepas probióticas muestran efectos beneficiosos que van de leves a moderados en las diarreas secretoras (como la producida por rotavirus) de lactantes y niños pequeños. El efecto beneficioso se asocia a la dosis administrada (superior con dosis $>10^9$ - 10^{10} UFC) y al momento de administración (el beneficio es mayor cuando se administra en las primeras 48 horas del inicio de la diarrea)⁸⁶⁻⁹³.

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 las medidas deben centrarse en el lavado de manos del personal sanitario (con preparados que lleven un 60-70% de etanol o isopropanol) después de quitarse los guantes entre cada paciente y actividad, en la protección personal con máscaras y ropa adecuada, y en la desinfección de superficies, así como del instrumental utilizado, con desinfectantes clorados; también debe aislarse a los niños infectados, con uso exclusivo de instrumental para ellos, y limitarse el tráfico de familiares⁹⁴⁻⁹⁷.

Así pues, 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; se sabe que esta medida previene la proliferación de la infección, aunque no hay estudios bien realizados que permitan cuantificar su efecto^{98,99}.

También es necesario tomar medidas higiénicas ambientales, como el saneamiento de materias residuales, el tratamiento de aguas y el lavado de los alimentos^{72,74}.

La leche materna, al llevar anticuerpos antirrotavirus generados por la madre en infecciones previas, también protege al lactante. Por esta razón, entre otras, se explica el hecho de que la incidencia de GEA en los niños menores de 6 meses sea tan baja; parece que sí tiene un efecto protector durante el tiempo en que se está llevando a cabo la lactancia materna, y que retrasa la aparición de las diarreas. La lactancia, por tanto, puede evitar hospitalizaciones: las diarreas más severas afectan a niños de mayor edad y con más dificultad para deshidratarse, pero los datos existentes en la bibliografía son aún contradictorios¹⁰⁰⁻¹⁰⁶.

El consumo regular de probióticos que colonizan la flora intestinal (como *Lactobacillus* GG, *L. acidophilus* LB, *Sacharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophilus lactis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium bifidum*) protegerá al paciente de microorganismos externos, aunque también hay datos controvertidos sobre el tema, por lo que son necesarios más estudios antes de llegar a conclusiones sólidas al respecto. En el momento actual, los datos informan de un beneficio modesto de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en niños, particularmente al utilizar *Lactobacillus* GG, beneficio que ha demostrado un efecto consistente en la disminución de la duración de la diarrea. Sin embargo, la heterogeneidad clínica y estadística de las intervenciones profilácticas no permite que las pruebas sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de la GEA infecciosa tengan un gran valor. Obviamente, no se han observado efectos adversos de los probióticos^{87-93,106-108}.

Sea como sea, lo que prevendría la GEA por rotavirus, junto con todas sus complicaciones y gastos, sería sobre todo 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 de poca edad. El rápido desarrollo de la inmunidad tras la infección natural fue lo que hizo que se insistiera en el desarrollo de una vacuna contra el rotavirus¹⁰⁹; gracias a ello, en la actualidad disponemos de dos vacunas que han demostrado en sus respectivos ensayos clínicos ser seguras y eficaces, y que hoy por hoy ya están en el mercado^{16,34,110-113}.

Bibliografía

- 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 Supl 1: 12-21.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1.022-1.028.
- 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: 72-76.
- 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: 282-287.
- Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M, en nombre del REVEAL Study Group. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis*. 2007; 195 Supl 1: 17-25.
- Jiang B, Gentsch JR, Glass R. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1.351-1.361.

7. Offit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: the skies are clearing. *J Infect Dis.* 1996; 174 Supl 1: 59-64.
8. Haffejee IE. Neonatal rotavirus infection. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 957-962.
9. 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: 1.160-1.164.
10. Clark HF, Offit PA. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. *Paediatr Ann.* 2004; 33: 536-543.
11. Welliver RC, McLaughlin S. Unique epidemiology of nosocomial infection in a children's hospital. *Am J Dis Child.* 1984; 138: 131-135.
12. Branger B, Vaillant JM, Jehan P, Brouard J, Dagorne M, Legaleze T, et al. Nosocomial rotavirus infections in pediatrics. *Arch Fr Paediatr.* 1993; 50: 831-833.
13. 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: 711-718.
14. 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. *Paediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 784-791.
15. Marc E, Biscardi S, Soulier M, Lebon P, Gendrel D. Nosocomial rotavirus infections in a paediatric unit: surveillance during four successive winters. *Med Mal Infect.* 2007; 37: 61-66.
16. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Paediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 947-952.
17. 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 Supl 1: 4-16.
18. 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: 2.207-2.222.
19. 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.
20. Walker-Smith J, Murch S. Gastroenteritis and its sequelae. Disease of small intestine in childhood. Oxford (Reino Unido): Isis Medical Media, 1999; 119-164.
21. 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 Supl 4: 115-123.
22. 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 Supl 1: 26-35.
23. 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: 861-868.
24. 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.
25. Gómez-Lado C, García-Reboredo M, Monasterio-Corral L, Bravo-Mata M, Eiriz-Puñal J, Castro-Cago M. Convulsiones benignas durante una gastroenteritis leve: a propósito de dos casos. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 558-560.
26. Uemura N, Okumura A. Benign convulsions with mild gastroenteritis. A worldwide clinical entity. *Brain Dev.* 2005; 24: 78.
27. 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: 457-459.
28. Goldwater PN, Rowland K, Thesinger M, Abbott K, Grieve A, Palombo EA, et al. Rotavirus encephalopathy: pathogenesis reviewed. *J Paediatr Child Health.* 2001; 37: 206-209.
29. Furuya Y, Katayama T, Miyahara K, Kobayashi A, Funabiki T. Detection of the rotavirus genome from the cerebrospinal fluid of a gastroenteritis patient: a case report. *Jpn J Infect Dis.* 2007; 60: 148-149.
30. 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: 617-622.
31. Estes MK. Rotaviruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology.* Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1.747-1.785.
32. 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: 509-514.
33. Buesa J, De Souza CO, Asensi M, Martínez 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: 501-506.
34. O'Ryan M. Vacunas anti-rotavirus: al fin una realidad. *Rev Chil Infect.* 2005; 22: 345-354.
35. Desselberger U, Wolleswinkel-Van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Paediatr Infect Dis J.* 2006; 25 Supl 1: 30-41.
36. 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.
37. 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: 916-919.
38. Cilla G, Pérez-Trallero E, López-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: 677-683.
39. Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo RC, García-García ML, Sánchez-Fauquier A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Pediatr (Barc).* 2004; 60: 337-343.
40. Sánchez-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: 1.609-1.613.
41. Sánchez-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: 1.536-1.541.

42. Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, Asensi-Botet F, Hernández-Marco R, Correcher-Medina P, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain. A multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* (en prensa).
43. 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: 54-58.
44. Chandran A, Heinzen RR, Santos N, Sberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Paediatr.* 2006; 149: 441-447.
45. Herruzo R, Omeñaca F, García S, Díez J, Sánchez-Fauquier A. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 280-285.
46. The Paediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 908-916.
47. Rodríguez J, Peñalver MD, Curros MC, Pavón P, Alonso C, Fraga JM. Rotavirus: estudio clínico y epidemiológico en niños hospitalizados menores de 2 años. *An Esp Pediatr.* 1996; 45: 499-504.
48. Mesa F, Lajo A, Alonso F, Borque C, Segurado E, Ladrón DG. Infección por rotavirus: características clínicas y tiempo de eliminación del antígeno de rotavirus en heces. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996; 14: 106-110.
49. 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: 378-384.
50. 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: 586-591.
51. Berner R, Schumacher RF, Hameister S, Forster J. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections—a hospital-based study over 10 years. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88: 48-52.
52. 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.
53. 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 Paediatr.* 2000; 7: 1.050-1.058.
54. 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: 13-17.
55. 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 Paediatr.* 2004; 11: 908-915.
56. Aho LS, Simon I, Bour JB, Morales-Gineste L, Pothier P, Gouyon JB. Épidémiologie des infections nosocomiales virales en pédiatrie. *Pathol Biol (Paris).* 2000; 48: 885-892.
57. 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: 871-880.
58. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infection. *Arch Virol Suppl.* 1996; 12: 119-128.
59. Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections, 4.^o ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
60. Cone R, Mohan K, Thouless M, Corey L. Nosocomial transmission of rotavirus infection. *Paediatr Infect Dis J.* 1988; 7: 103-109.
61. Vipond IB. The role of viruses in gastrointestinal disease in the home. *J Infect.* 2001; 43: 38-41.
62. Vollet JJ, Dupont HL, Pickering LK. Nonenteric sources of rotavirus in acute diarrhea. *J Infect Dis.* 1981; 144: 495.
63. Caul EO. Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control. *Lancet.* 1994; 343: 1.240-1.242.
64. 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.
65. 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: 339-346.
66. 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 Paediatr.* 1983; 103: 583-585.
67. Gendrel D, Bourrillon A. Diarrhéés infectieuses. En: Aujard Y, ed. *Maladies infectieuses de l'enfant.* Paris: Pradel, 1998; 337-346.
68. 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: 277-289.
69. Sattar SA, Jacobsen H, Rahman H, Cusack TM, Rubino JR. Interruption of rotavirus spread through chemical disinfection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15: 751-756.
70. 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: 1.513-1.518.
71. 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: 507-511.
72. 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: 2.690-2.692.
73. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 448-461.
74. 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: 3.241-3.248.
75. 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: 125-128.
76. Nakagomi O, Nakagomi T. Interspecies transmission of rotavirus studied from the perspective of genogroup. *Microbiol Immunol.* 1993; 37: 337-348.
77. Clark HF, Offit PA, Glass R, Ward RL. Rotavirus vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines.* Filadelfia: Saunders-Elsevier, 2004; 1.327-1.345.
78. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88: 14-19.
79. Marie-Cardine A, Gourlain 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: 1.170-1.178.

80. Desselberger U. Rotavirus infections: guidelines for treatment and prevention. *Drugs*. 1999; 58: 447-452.
81. Sentongo TA. The use of oral rehydration solutions in children and adults. *Curr Gastroenterol Resp*. 2004; 6: 307-313.
82. Álvarez Calatayud G, Manrique I, Gómez Campderá JA, García Herrero MA, Claver E. Terapia de rehidratación oral. *Acta Pediatr Esp*. 2001; 59: 405-409.
83. Mohan P, Haque K. Oral immunoglobulin for the treatment of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD003742.
84. 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 Paediatric Gastroenterology and Hepatology. *Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 71-75.
85. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chean-Woo E, Gutiérrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*. 2000; 343: 463-467.
86. 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.
87. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanaukee P, Koivula T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Paediatrics*. 1991; 88: 90-97.
88. 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 Paediatr*. 1996; 42: 162-165.
89. 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: 516-519.
90. Teitelbaum JE. Probiotics and the treatment of infectious diarrhea. *Paediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 267-268.
91. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs*. 2005; 7: 111-122.
92. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Paediatr*. 2001; 138: 361-365.
93. Marcos A, Nova E, Gómez S. Empleo de los probióticos en la diarrea aguda. En: Álvarez Calatayud G, Manrique I, eds. *Gastroenteritis aguda en pediatría*. Barcelona: Edikamed, 2005; 239-243.
94. 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 paediatric wards: a multicentre audit. *J Hosp Infect*. 2004; 57: 44-51.
95. 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: 520-525.
96. Ali Y, Dolan MJ, Fendler EJ, Larson EL. Alcohols. En: Block SS, ed. *Sanitization, Disinfection and Sterilization*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 229-253.
97. American Academy of Pediatrics. Rotavirus. En: Pickering LK, ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. Elk Grove Village, 2000; 492-494.
98. 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.
99. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 275-281.
100. 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: 713-718.
101. 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: 259-263.
102. 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: 1.164-1.168.
103. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ*. 1990; 300: 11-16.
104. 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? *Paediatrics*. 1993; 92: 680-685.
105. Quigley MA, Cumberland P, Cowden JM, Rodríguez LC. How protective is breastfeeding against diarrhoeal disease in infants in 1990s England? A case-control study. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 245-250.
106. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzacara A, et al. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 527-531.
107. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 288-292.
108. Thibault H, Aubert-Jacquin 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 Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 147-152.
109. Canada Communicable Disease Report. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003; 78: 1-2.
110. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez 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.
111. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Paediatr Infect Dis J*. 2006; 25 Suppl 1: 42-47.
112. Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency). <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/r.htm>. 2007. Ref Type: Electronic Citation.
113. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006; 354: 23-33.