

Variabilidad en la hospitalización de lactantes con gastroenteritis

S. Rellán Rodríguez¹, J.M. Andrés de Llano^{1,2}, J.R. Garmendia Leiza¹, J. Ardura Fernández¹

¹Grupo de Investigación Reconocido (GIR) de Cronobiología. Universidad de Valladolid. ²Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Palencia

Resumen

Introducción: El estudio tiene como objetivo analizar la variabilidad de presentación de las gastroenteritis agudas en nuestro medio.

Pacientes y métodos: La población de estudio estuvo constituida por 2.309 pacientes menores de 24 meses de edad, ingresados con diagnóstico de gastroenteritis. Se realizó un cultivo de heces en todos los casos y fueron clasificados, según la etiología, mediante la CIE-9-MC, como infecciosas, víricas, bacterianas y no infecciosas. Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: sexo (hombre/mujer), edad (meses), días de estancia, fecha de ingreso y fallecimiento. Se llevó a cabo un análisis descriptivo y, además, el test de Kolmogorov-Smirnov, la prueba de la t de Student y de la ji al cuadrado con prueba exacta de Fisher. El análisis ritmométrico se llevó a cabo mediante la transformada rápida de Fourier, con ajuste de modelos mediante método cosinor con varios armónicos.

Resultados: Ingresaron por gastroenteritis el 18,9% de los pacientes; eran de tipo infecciosa el 35% y vírica el 25,5%. La edad media de presentación de las gastroenteritis víricas fue de 10,84 meses, mientras que en las no víricas fue de 11,74 meses, con un día más de estancia hospitalaria en el primer grupo. El análisis cosinor muestra un componente rítmico con un periodo de 12 meses en el global de las gastroenteritis, subgrupo de víricas y no víricas, con acrofase a finales de marzo.

Conclusiones: Las gastroenteritis presentan un patrón estacional, con ritmo circanual y periodo de 12 meses, más patente en las gastroenteritis víricas que en las no víricas.

Palabras clave

Gastroenteritis, lactantes, cronobiología, ritmos biológicos

Abstract

Title: Variability among infants admitted to the hospital with gastroenteritis

Background: The aim of this study was to analyze the variability of epidemiological and clinical findings in gastroenteritis in our setting.

Methods: We studied 2,309 patients, aged between 0 and 24 months, admitted with a diagnosis of acute gastroenteritis. Stools were cultured and examined for a variety of enteropathogens, which were classified as infectious, viral, bacterial and noninfectious (CIE-9-MC). We considered the following variables: sex (male/female), age (months), hospital stay (days), date of admission and mortality. A descriptive analysis was carried out, and the Kolmogorov-Smirnov test, Student's t test and the chi-square test with Fisher's exact test were applied. Rhythmicity was analyzed using fast Fourier transform, and variations in rhythm were assessed by the cosinor model, with different harmonics.

Results: Overall, 18.9% of the hospital admissions were due to gastroenteritis (35% of infectious etiology and 25.5% of viral etiology). The mean age of infants with viral gastroenteritis was 10.84 months, whereas in cases produced by nonviral pathogens, it was 11.74 months. Patients with viral gastroenteritis were hospitalized one day longer than those with gastroenteritis due to nonviral agents. The cosinor analysis revealed the presence of a rhythmic component, with 12-month duration in overall cases of gastroenteritis, and in viral and nonviral gastroenteritis. The acrophase was around the 12th week of the year.

Conclusions: Gastroenteritis exhibits a seasonal pattern, with a 12-month circannual rhythm, which is more evident in viral gastroenteritis than in cases produced by nonviral pathogens.

Keywords

Gastroenteritis, infants, chronobiology, biological rhythms

Introducción

La gastroenteritis aguda ha provocado en África, Asia e Hispanoamérica en las últimas dos décadas 1,8 millones de muertes anuales¹. En los países desarrollados la mortalidad es baja

(325-425 casos/año), pero la morbilidad sigue siendo alta (38 millones de casos/año) y es motivo frecuente de ingreso (el 9% de niños con edades por debajo de los 5 años), por lo que el coste económico por estancia hospitalaria continúa siendo muy alto².

Desde el descubrimiento del rotavirus por Bishop et al. en 1973, este agente constituye la principal causa de diarrea grave en niños de todo el mundo³⁻⁵. El rotavirus causa cada año aproximadamente 111 millones de gastroenteritis que requieren tratamiento domiciliario, 25 millones de visitas médicas, 2 millones de hospitalizaciones y 352.000-592.000 muertes en niños menores de 5 años de edad, el 82% de las cuales se producen en países en vías de desarrollo⁶.

Entre los agentes bacterianos, predominan *Campylobacter* spp. y *Salmonella* spp.^{7,8}. La incidencia se ha estimado en 1.841,9 casos por 100.000 habitantes en niños menores de 5 años⁷. También se ha comunicado una etiología infecciosa mixta. En un estudio prospectivo realizado en nuestro país sobre la tendencia clínico-epidemiológica de las coinfecciones, se demostró una prevalencia del 5%. La mayoría de las coinfecciones virales se producían en el grupo de edad de 7-18 meses y la asociación más frecuente fue rotavirus-astrovirus⁸.

La duración media estimada de la hospitalización por gastroenteritis por rotavirus en Europa es de 2-6 días. Sin embargo, estas cifras están subestimadas, ya que la detección de rotavirus no se realiza de forma sistemática, ni siquiera en los hospitales^{6,9}.

En España, las gastroenteritis por rotavirus (grupo A) siguen un ritmo estacional, con mayor incidencia entre los meses de noviembre y febrero⁸ y afectan, sobre todo, a niños menores de un año de edad². Este patrón es similar al observado en los virus que se transmiten por vía respiratoria (virus respiratorio sincitial o virus de la gripe)⁶. Según un estudio europeo sobre el ritmo estacional del rotavirus A, el pico de actividad sucede en primer lugar en España en el mes de diciembre, seguido de Francia en febrero, Reino Unido en febrero o marzo y los países nórdicos en marzo. Parece que la epidemia anual de rotavirus podría seguir una secuencia desde el suroeste al norte de Europa, mostrando una epidemiología muy similar a la descrita para esta misma epidemia en Norteamérica, que comienza en México y el suroeste de Estados Unidos (con un pico en otoño) y termina en el nordeste (pico en primavera), moviéndose sistemáticamente a través de todo el continente¹⁰. Por el contrario, en los trópicos se detecta todo el año, con tendencias estacionales que están menos definidas^{11,12}. En un estudio sobre el impacto de la infección por rotavirus en España, los datos muestran que la mayoría de las infecciones por rotavirus (55,2%) se produjeron entre diciembre y marzo, con un pico máximo en las 8 primeras semanas del año (32,6%). A pesar de ello, no se pudieron demostrar diferencias significativas en cuanto al ritmo en las distintas regiones, debido probablemente a una muestra insuficiente³.

En el caso del *Campylobacter*, diversos estudios muestran un aumento de los casos al final de la primavera y durante el verano⁷. La *Salmonella* se presenta con mayor frecuencia en verano y en niños de más de 2 años². Sin embargo, las coinfecciones virales predominan en los meses de otoño⁹. También existen variaciones en cuanto al inicio y la duración de las epidemias en función del área geográfica^{9,13-18}.

Por tanto, con objeto de mejorar las estrategias preventivas, sería conveniente conocer las variaciones anuales del momento de presentación de las epidemias de gastroenteritis y su potencial ritmicidad. Nuestro estudio tiene por objeto aplicar la metodología cronobiológica¹⁹ al análisis de la variabilidad de presentación de las gastroenteritis agudas en nuestro hospital.

Población y métodos

La población de estudio estuvo constituida por 2.309 pacientes menores de 24 meses de edad, ingresados con diagnóstico de gastroenteritis en el servicio de pediatría del hospital, entre 1993 y 2005, ambos inclusive. En todos ellos se realizó un cultivo de heces y fueron clasificados, según la etiología, tomando como criterio los códigos de la base conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del hospital y de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC).

Cada registro fue exportado a hojas de cálculo para su depósito y análisis posterior. A partir de la hoja de cálculo se llevó a cabo el análisis estadístico.

Para el estudio se han tenido en cuenta las siguientes variables: sexo (hombre/mujer), edad (meses), días de estancia, fecha de ingreso y fallecimiento. Las variables infección, infección bacteriana e infección vírica fueron codificadas de forma dicotómica (Sí/No). En consecuencia, los grupos de estudio quedaron constituidos como sigue:

- Gastroenteritis global: conjunto de todas las gastroenteritis con independencia de su etiología.
- Gastroenteritis infecciosas: de etiología infecciosa.
- Gastroenteritis no infecciosas: sin etiología infecciosa demostrada.
- Gastroenteritis víricas: grupo de gastroenteritis infecciosas de etiología vírica demostrada.
- Gastroenteritis no víricas: conjunto de gastroenteritis, excluidas las víricas.
- Gastroenteritis bacterianas: grupo de gastroenteritis infecciosas de etiología bacteriana demostrada.
- Gastroenteritis no bacterianas: conjunto de gastroenteritis, excluidas las bacterianas.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo básico, con media (intervalo de confianza del 95%) y desviación estándar. En las variables discretas se utilizó la distribución de frecuencias. Se analizó la bondad de ajuste a la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis bivariante se utilizó el test de la t de Student y tablas de contingencia con la prueba de ji al cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

En el análisis cronobiológico se llevó a cabo una búsqueda de periodos dominantes, sobre la fecha de ingreso de los casos de la serie temporal, mediante análisis espectral con la transformada rápida de Fourier. Posteriormente, se verificó el ajuste de las series temporales, mediante análisis cosinor con tres armó-

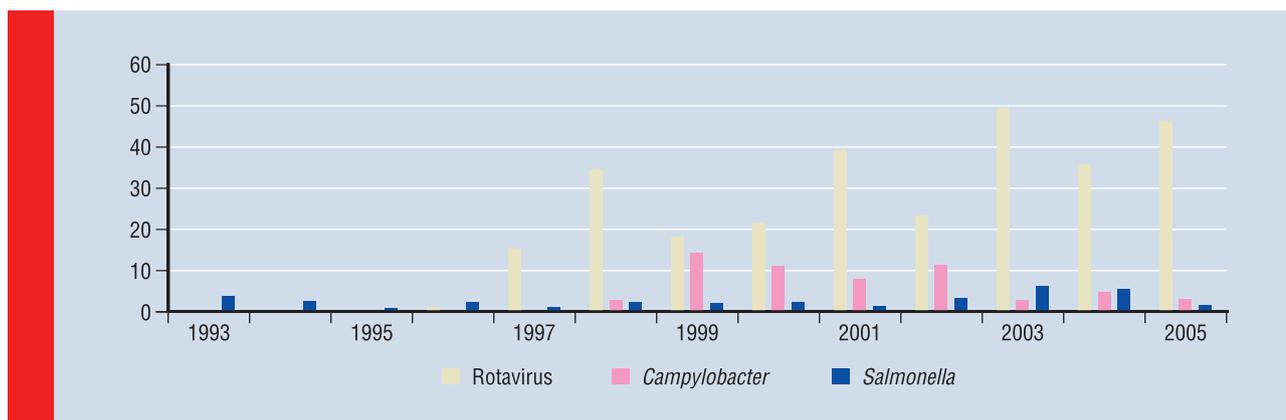


Figura 1. Evolución en la detección de gérmenes en el periodo total del estudio

nicos (4, 6 y 12 meses)²⁰. El análisis coseno, o cosinor, consiste en la adaptación de un ritmo a una curva coseno por el método de los mínimos cuadrados^{19,21}. Utilizando los parámetros de esta función podemos definir cada ritmo en particular. Un ciclo es la sucesión de acontecimientos de forma repetitiva y en el mismo orden; ritmo es un ciclo con un intervalo de tiempo constante y previsible; frecuencia expresa el número de ciclos por unidad de tiempo; periodo es el tiempo necesario para que se repita un ciclo; MESOR (*meadline estimating statisttcs of rhythm*) es el valor promedio en torno al cual oscilan todos los valores observados; amplitud es la mitad de la altura que separa un máximo de un mínimo; fase describe en qué punto del ciclo temporal se encuentra un fenómeno; acrofase es el tiempo en el que se verifica el valor máximo de la variable, y bati-fase es el tiempo en el que se observa el valor mínimo.

Para el estudio cronobiológico, se estableció el supuesto de la no existencia de ritmicidad en la aparición anual de las epidemias de gastroenteritis. Es decir, la amplitud de la variable en la curva coseno adaptada no se diferencia significativamente de cero. En consecuencia, no hay ritmo. Si el análisis muestra una amplitud significativa, se acepta la hipótesis alternativa de existencia de un ritmo en dicho fenómeno. Es decir, la amplitud de su ritmo difiere significativamente de cero y, por tanto, hay variación en las epidemias sometidas a análisis. El grado de significación se acepta con una probabilidad de error menor del 5% ($p=0,05$).

Resultados

De todos los ingresos realizados en el hospital durante los 13 años estudiados, el 11% fueron en edad pediátrica. De ellos, el 61% fueron menores de 24 meses de edad (2.309) y, en este grupo, la gastroenteritis fue la causa de ingreso en el 18,9% de los casos. Si tenemos en cuenta los datos de población de la provincia, obtenemos una densidad de incidencia de 68,2 ingresos debidos a gastroenteritis por 1.000 niños menores de 24 meses por año. Del total de 2.309 pacientes menores de 24 meses de edad que ingresaron con diagnóstico de gastroen-

teritis durante los 13 años de estudio, el 35% se debió a una causa infecciosa. En concreto, los virus fueron responsables del 25,5% de los casos de gastroenteritis, mientras que la etiología bacteriana supuso el 8,5%. Se produjo una coinfección vírica y bacteriana en un mismo episodio de gastroenteritis en el 0,5% de los casos.

En cuanto a la distribución de frecuencias según la etiología, el rotavirus supone el 20,3% de los casos de gastroenteritis anuales, el adenovirus el 0,7% y la enteritis vírica el 4,5%; *Campylobacter* el 3,9%, *Salmonella* el 2,3%, *Yersinia* el 0,6%, la enteritis bacteriana el 0,3% y otras bacterias el 1,4%. Encontramos únicamente un caso positivo para enterovirus y estafilococo durante los 13 años de revisión. En la figura 1 se muestra la distribución de los principales agentes causales en función del año de ingreso. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en las gastroenteritis infecciosas, víricas o bacterianas.

Teniendo en cuenta las gastroenteritis infecciosas y no infecciosas, no encontramos diferencias significativas en la edad media de los pacientes ingresados. La estancia media en los pacientes con gastroenteritis infecciosa (4,59 días) fue un día más larga que la de gastroenteritis no infecciosas (3,61 días) ($p=0,000$). La edad media de presentación de las gastroenteritis víricas fue de 10,89 meses, frente a los 11,74 meses de las no víricas ($p=0,003$), y la estancia hospitalaria fue un día más larga en las víricas, de 4,68 días frente a los 3,70 de las no víricas ($p=0,000$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes con gastroenteritis bacterianas y no bacterianas, aunque sí las hubo en relación con la estancia, que fue 0,5 días más larga en el caso de las bacterianas ($p=0,01$). A lo largo de los 13 años del estudio, no se produjo ningún fallecimiento.

El análisis del ritmo de los ingresos en función de la semana, mes y año de estudio muestra un predominio de ingresos por gastroenteritis víricas entre los meses de octubre y abril, con un pico máximo entre diciembre y febrero ($p=0,000$). Las bacterianas también muestran cambios respecto a los meses

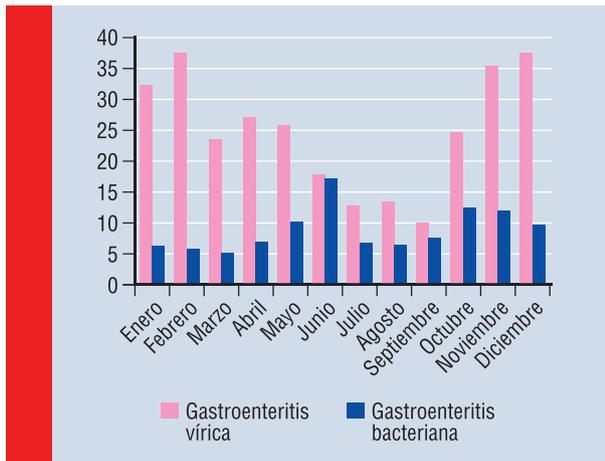


Figura 2. Evolución de las gastroenteritis a lo largo de las estaciones

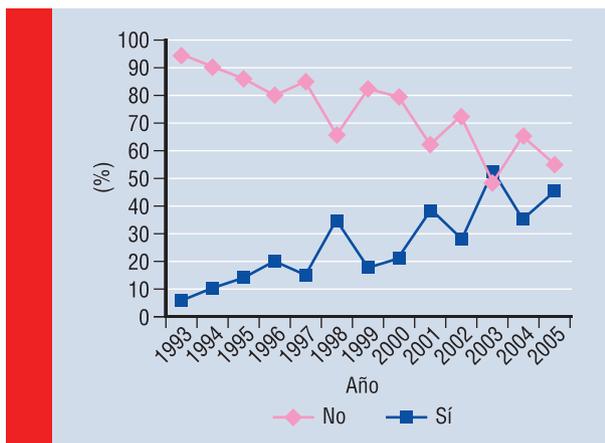


Figura 3. Evolución de las gastroenteritis víricas en comparación con las no víricas

de ingreso, si bien son menos llamativos (figura 2). La tendencia de la prevalencia se ha modificado a lo largo del estudio, con un incremento significativo de las gastroenteritis víricas ($p=0,000$) y una disminución de las no víricas (figura 3).

Entre los periodos dominantes de la serie, según el análisis de Fourier, destaca un componente de 12 meses, tanto en el global de las gastroenteritis como en las víricas, pero no en las bacterianas (figura 4). Los resultados del análisis cosinor ajustado con tres armónicos se muestran en la tabla 1. El análisis en la población global de gastroenteritis reveló un ritmo significativo con un periodo de 48 semanas (12 meses) y acrofase entre marzo y abril (tabla 1 y figura 5). Asimismo, el ritmo fue significativo, tanto en las gastroenteritis víricas como en las no víricas (tabla 1 y figura 5). Cuando se comparan los ritmos de ambas series, la mayor amplitud de la curva en las gastroenteritis víricas indica la presencia de un ritmo más fuerte que en las no víricas (figura 5).

TABLA 1

Resultado del análisis cosinor por semanas

Grupo	Amplitud (IC)	Acrofase	p
Global	0,293 (0,19-0,40)	12	0,000000
Infecciosas	0,365 (0,26-0,47)	11	0,000000
Víricas	0,413 (0,31-0,51)	11	0,000000
No víricas	0,093 (-0,01 a 0,20)	13	0,004287
Bacterianas	0,033 (-0,07 a 0,14)	-	0,415920

IC: intervalo de confianza.

Discusión

En los últimos años hemos asistido a un cambio en el patrón de presentación de los episodios de gastroenteritis aguda en la edad pediátrica. Anteriormente, se trataba de una patología con preferencia por los meses cálidos y cursaba con mayor grado de deshidratación. Actualmente, somos testigos de un cambio en la forma y el momento de presentación. Son mucho más frecuentes en invierno, con un claro predominio del rotavirus como agente etiológico. Además, existen diferencias en cuanto al momento de inicio de esta epidemia, probablemente debidas a múltiples factores, incluidos los de tipo climático o geográfico^{3,10,12,22}.

El conocimiento del comportamiento de la gastroenteritis en el tiempo podría ayudar a prevenir, diagnosticar y optimizar su tratamiento. En este terreno, el análisis del ritmo de las series temporales podría aportar datos objetivos de interés. En los últimos tiempos hemos asistido a un aumento en la prevalencia de gastroenteritis víricas²², que parece mostrar un patrón bianual. A tal propósito, el diseño que concierne a este estudio aporta datos demostrativos. La edad media de presentación de las gastroenteritis infecciosas en su conjunto es de 11,28 meses, en el caso de las víricas de 10,89 meses y en las bacterianas de 12,32 meses. Por tanto, las infecciones víricas son más prevalentes a menor edad. En consonancia con otros autores^{9,22}, encontramos un predominio del sexo masculino, aunque no resulta estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

La estancia media de las gastroenteritis infecciosas es de 4,59 días, la de las víricas de 4,68 días y la de las bacterianas de 4,49 días. La estancia es 0,6 días mayor en las bacterianas que en las no bacterianas, y un día mayor en las víricas que en las no víricas, con diferencia estadísticamente significativa entre ellas ($p=0,000-0,01$).

En esta población, la etiología más prevalente fue rotavirus, coincidiendo con la bibliografía revisada^{3,9}. La distribución de gastroenteritis por rotavirus presenta una tendencia creciente a lo largo de los años ($p=0,000$); en los últimos años ha llegado a alcanzar una prevalencia del 50%, mientras que el valor pro-

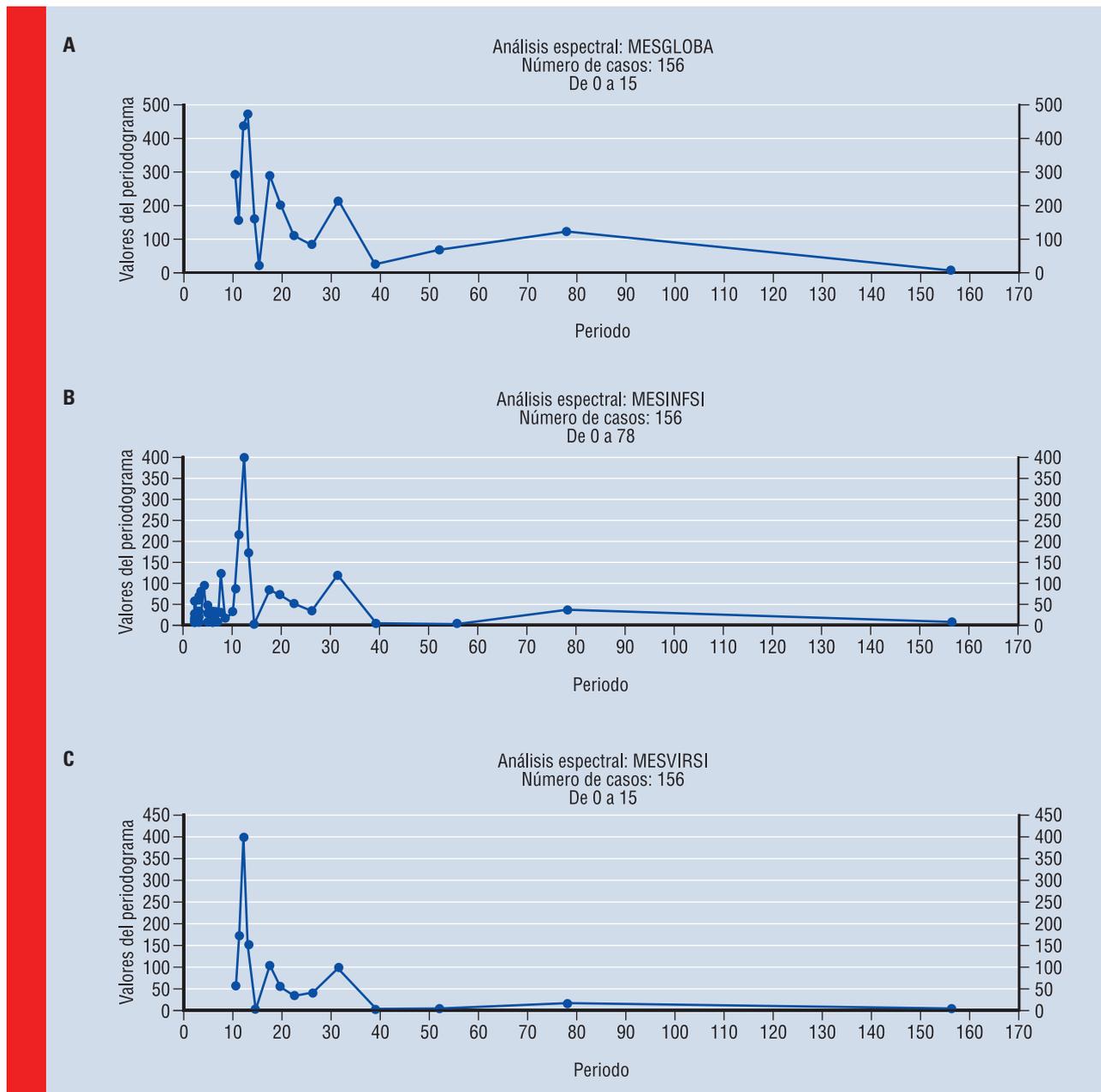


Figura 4. Análisis del espectro de potencia de las series temporales de casos, distribuidas por meses. A) Gastroenteritis global; B) gastroenteritis infecciosas; C) gastroenteritis víricas. Obsérvese el pico dominante que corresponde a un periodo de 12 meses y refleja un ritmo circunual

medio de los 13 años de estudio en la serie global fue del 20%. Este hecho podría explicarse por un sesgo, derivado de la implantación y la utilización sistemática del test de detección rápida de antígeno de rotavirus en los últimos años. Su prevalencia es más alta entre los meses de octubre y abril, con un pico entre diciembre y febrero, y un valle en verano, lo que coincide con otros estudios, en los que no se ha demostrado que la situación epidémica se ajustara a un ritmo estacional signifi-

cativo. Sin embargo, en nuestro estudio hemos aplicado una metodología de análisis ritmométrico de series temporales, con el fin de buscar la existencia de ritmo y su grado de significación. La aplicación de la transformada rápida de Fourier demuestra la presencia de un periodo dominante de 12 meses, tanto en la serie global como en las gastroenteritis víricas, que resulta significativo con la aplicación analítica del método cosinor. En función de los resultados del análisis cosinor, que

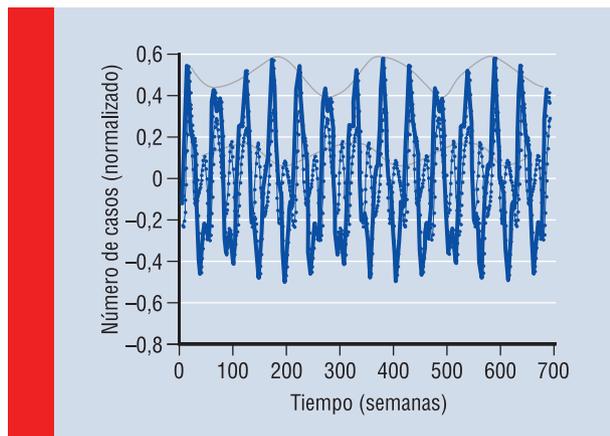


Figura 5. Comparación entre gastroenteritis vírica y no vírica mediante curvas cosinor adaptadas (3 armónicos). Datos obtenidos por semanas. Cada punto representa los casos ajustados en esa semana. Trazo grueso: pacientes afectados de gastroenteritis vírica. Trazo punteado: pacientes afectados de gastroenteritis no vírica. Obsérvese la ciclicidad destacada por la unión de las acrofases de las gastroenteritis víricas, así como la oposición de fase del periodo de 6 meses en las no víricas

muestra un ritmo significativo con un periodo de 12 meses, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa. Por tanto, se concreta la existencia de un ritmo circanual en el conjunto de las gastroenteritis infecciosas, así como en las de etiología vírica y el agrupamiento de las no víricas. El pico máximo, o acrofase, se sitúa entre la última semana de marzo y la primera de abril (tabla 1) en el conjunto de los grupos que mostraron un ritmo significativo. Sin embargo, en el grupo de gastroenteritis bacterianas, se acepta la hipótesis nula de no existencia de ritmo circanual. La relevancia del ritmo en las gastroenteritis víricas probablemente influye en el ritmo del conjunto de las gastroenteritis infecciosas, determinando el mismo grado de significación al ritmo encontrado en éstas. Por otra parte, cuando se compara el ritmo de la gastroenteritis vírica y no vírica, aparecen las diferencias que se muestran en la figura 5. Las víricas tienen una amplitud más alta, un pico único de 12 meses y una oscilación creciente-decreciente con un periodo de 5-6 años (figura 5). Las gastroenteritis no víricas muestran una menor amplitud, con un pico bimodal a los 12 y 6 meses. Además, la tendencia del pico de 12 meses de las no víricas se superpone con la tendencia de las víricas, mientras que la tendencia del pico de 6 meses de las no víricas se encuentra en oposición de fase con el pico de 12 meses de las víricas (figura 5). Nos limitamos a describir estas observaciones sin entrar en valoraciones causales, que no constituyen el objetivo de nuestro estudio. No obstante, si esa tendencia observada en 13 años se pudiera prolongar en un lapso superior, de 30 años, deberían observarse cinco ciclos similares. Estos hechos serían difíciles de explicar por los ritmos climáticos, con lo que la tentación de atribuir esa variabilidad a la biología de los agentes infectantes es patente. Aun teniendo ritmicidad ambas series, la gastroenteritis vírica podría considerarse con

un ritmo más consistente ($A=0,413$) y la no vírica menos variable ($A=0,093$) (tabla 1). Es muy probable que con un periodo de observación más largo, múltiplo de 6 años, fuese aparente un pico anual y, además, picos sucesivos cada 6 años. Estos hechos deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer pautas asistenciales y preventivas en la práctica clínica.

Conclusiones

- Las gastroenteritis víricas afectan a niños de más corta edad que las bacterianas, con una diferencia de 45 días y sin diferencias de género.
- La etiología más prevalente es el rotavirus, que se aproxima al 50%.
- Las gastroenteritis se presentan con una situación epidémica y un ritmo circanual, con periodo de 12 meses y acrofase a finales de marzo, más patente en las gastroenteritis víricas que en las no víricas, aunque su ritmo circanual también es significativo.
- Las gastroenteritis bacterianas no muestran un ritmo significativo en su presentación. ■

Bibliografía

1. Levine A. Pediatrics, gastroenteritis. Emedicine [citado 19 Ago 2006]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/checkreg@em/checkreg?;http://www.emedicine.com/emerg/topic380.htm>
2. Alcalde Martín C, Gómez López L, Carrascal Arranz MI, Blanco del Val A. Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. *Pediatr Ann.* 2002; 56: 104-110.
3. Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Pediatr.* 1999; 426 Supl: 72-76.
4. Ryan OM, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005: 125-133.
5. Román Riechmann E, Barrio Torres J. Diarrea aguda. *Gastroenterología. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría.* AEP, 2002; cap 2: 19-26. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/2.pdf#search=%22Diarrea%20aguda%2C%20Riechmann%22>
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 565-572.
7. Luquero Alcalde FJ, Sánchez Padilla E, Eiros Bouza JM, Domínguez-Gil González M. Tendencia y variaciones estacionales de las gastroenteritis por *Campylobacter* en Valladolid. Serie de 5 años: 2000-2004. *Rev Esp Salud Pública.* 2007; 81: 319-326.
8. Román E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol.* 2003; 52: 435-440.
9. Baquero Artigao F, Borque Andrés C, Ladrón de Guevara C, Castillo Martín F del. Etiología de la gastroenteritis aguda en niños hospitalizados menores de 5 años. *Acta Pediatr.* 2000; 58: 586-591.
10. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotavirus in Europe. *Acta Pediatr.* 1999; 426 Supl: 14-19.

11. Maldonado YA, Yolken RH. Rotavirus. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1990; 4: 609-625.
12. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *BWHO.* 1990; 68: 171-177.
13. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Schindler SA, Goldfarb J. Rotaviral and bacterial gastroenteritis in children during winter: an evaluation of physician ordering patterns. *J Clin Virol.* 2003; 28: 44-50.
14. Ryan OM, Pérez-Schael I, Mamani N, Peña A. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 685-693.
15. Armah GE, Mingle JAA, Dodo AK, Anyanful A. Seasonality of rotavirus infection in Ghana. *Ann Trop Paediatr.* 1994; 14: 223-229.
16. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM Rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis.* 1998; 177: 13-17.
17. Velázquez FR, García-Lozano H, Rodríguez E, Cervantes Y. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children. Impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 Supl 10: 149-155.
18. Szücs G, Új M, Mihály I, Deák J. Burden of human rotavirus-associated hospitalisations in three geographic regions of Hungary. *Acta Paediatr.* 1999; 88 Supl: 61-65.
19. Aldana J. Influencia de los factores ambientales y de la edad gestacional en el desarrollo de los ritmos biológicos del prematuro durante el primer mes de vida [tesis doctoral]. Valladolid, 1992.
20. Alberola-López C, Martín-Fernández M. A simple test of equality of time series. *Signal Processing.* 2003; 83: 1.343-1.348.
21. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia.* 1979; 6: 305-323.
22. Hostalot A, Corretger J, Falcó M, Ríos M. Gastroenteritis aguda. Estudio prospectivo en niños de 1 a 24 meses. *Arch Paediatr.* 1995; 46: 268-273.