

# Gastroenteritis vírica en niños hospitalizados. Estudio prospectivo multicéntrico

M.V. Gutiérrez-Gimeno<sup>1</sup>, J. Díez-Domingo<sup>1</sup>, J.M. Martín-Moreno<sup>2</sup>, F. Asensi-Botet<sup>3</sup>, S. Pons Morales<sup>4</sup>, J.R. Bretón Martínez<sup>4</sup>, P. Correcher-Medina<sup>5</sup>, A. Sánchez-Fauquier<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Área de Investigación en Vacunas. Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP). Generalitat Valenciana.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Unidad Central de Calidad. Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital «La Fe». Valencia.

<sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital «Doctor Peset». Valencia. Universidad de Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría.

Hospital «Lluís Alcanyís». Xàtiva (Valencia). <sup>6</sup>Laboratorio de Virus Productores de Gastroenteritis. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

## Resumen

**Introducción:** El objetivo de este estudio fue determinar prospectivamente la etiología vírica de la gastroenteritis aguda (GEA) en lactantes hospitalizados, así como describir las características clínicas de los principales virus.

**Pacientes y métodos:** Desde octubre de 2006 hasta marzo de 2007, se realizó el seguimiento de todos los niños de 1-23 meses de edad hospitalizados en tres hospitales, desde el momento de la admisión hasta las 72 horas tras el alta, para detectar la presencia de GEA. Se analizó una muestra de heces de los niños con GEA para la detección de rotavirus, calicivirus (norovirus y sapovirus), astrovirus y adenovirus mediante transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa.

**Resultados:** De un total de 1.576 pacientes hospitalizados, se pudo realizar el seguimiento de 1.300 (82,5%), que han constituido nuestra cohorte de estudio. Un total de 242 niños tuvieron GEA (un 18,6% de la cohorte), obteniéndose muestra de heces de 217 (89,7%). En 91 casos (42%) se detectaron rotavirus, en 72 norovirus (33,2%), en 7 astrovirus (3,2%) y en 2 adenovirus; no se detectó sapovirus en ningún caso. Trece niños (6%) presentaron infecciones mixtas por dos o más virus, y 32 (14,7%) resultaron negativos para todos los virus analizados. En los casos de GEA por norovirus se observa menor apatía y pérdida de peso que en los casos de rotavirus, pero mayor porcentaje de heces con sangre.

**Conclusiones:** Los virus son una causa frecuente de GEA en los niños menores de 2 años hospitalizados; el principal virus hallado es el rotavirus, seguido del norovirus. Debido a las escasas diferencias clínicas observadas entre rotavirus y norovirus, es necesaria su determinación analítica para su diferenciación.

## Palabras clave

Virus, gastroenteritis, niños, rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus

## Abstract

**Title:** Viral gastroenteritis in hospitalized children. A multicentre prospective study

**Introduction:** The objective of this study was to determine prospectively the viral etiology of acute gastroenteritis (AGE) in hospitalized weaning babies and describe the clinical characteristics of the principal virus detected.

**Patients and methods:** All children aged 1 to 23 months admitted to 3 hospitals during October 2006-March 2007 were followed for the presence of AGE from the time of hospital admission until 72 hours after hospital discharge. A stool sample of children with AGE was tested for calicivirus (norovirus and sapovirus), rotavirus, adenovirus and astrovirus by RT-PCR.

**Results:** Of the 1,576 hospitalized children, 1,300 (82.5%) were fully monitored being our study cohort. A total of 242 children had AGE (18.6% of the cohort) and stool samples from 217 children were obtained (89.7%). In 91 cases (42%) were positive to rotavirus, 72 (33.2%) to norovirus, 7 (3.2%) to astrovirus, and in 2 to adenovirus, not detecting sapovirus in any case, 13 children (6%) showed mixed infections by two or more viruses and 32 (14.7%) cases were negative for the analyzed virus. Norovirus AGE have less apathy and weight loss than the cases of rotavirus but a higher percentage of stools with blood.

**Conclusions:** The viruses are a frequent cause of AGE among the hospitalized children of less than 2 years of age being rotavirus the principal virus found followed by norovirus. Few clinical differences were observed between rotavirus and norovirus and analytical determination is necessary for their differentiation.

## Keywords

Virus, gastroenteritis, children, rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus

Fecha de recepción: 01/07/10. Fecha de aceptación: 06/07/10.

**Correspondencia:** M.V. Gutiérrez Gimeno. Centro Superior de Investigación en Salud Pública. Área de investigación en Vacunas. Avda. Cataluña, 21. 46020 Valencia. Correo electrónico: gutierrez\_margim@gva.es

**Financiación:** Este trabajo ha recibido la beca n.º 068/2006 de la Conselleria de Sanitat de Valencia (Escuela Valenciana de Estudios para la Salud), y ha sido financiado por Sanofi Pasteur MSD, respetando la absoluta independencia de su autoría.

## Introducción

La gastroenteritis aguda (GEA) infantil es un motivo frecuente de hospitalización en los países desarrollados<sup>1,2</sup>, y los virus son la causa más importante<sup>3-13</sup>. Entre los agentes víricos más comunes que causan diarrea se encuentran los rotavirus, los calicivirus (norovirus y sapovirus), los astrovirus y los adenovirus, con diferencias en su prevalencia que dependen, principalmente, del periodo y el lugar de estudio<sup>14-20</sup>. El desarrollo de diferentes técnicas de detección de estos patógenos, como el enzimoanálisis (EIA) y la técnica de la transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), han ayudado a incrementar la sensibilidad de la detección vírica y, por tanto, el conocimiento de la epidemiología de la enfermedad<sup>4,13,21,22</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar de manera prospectiva la etiología vírica de la GEA en lactantes hospitalizados, así como describir las características clínicas de los principales virus detectados para poder generar datos integrales y sistemáticos sobre la carga de la enfermedad.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional y descriptivo, de corte transversal, con componente de seguimiento prospectivo y multicéntrico en la unidad de lactantes de tres hospitales participantes en el estudio. Éstos son representativos de los diferentes niveles de atención hospitalaria en el ámbito de la provincia de Valencia: Hospital «La Fe» de Valencia (hospital terciario donde intervinieron tres plantas de lactantes: infecciosos, pediátricos y quirúrgicos), Hospital «Doctor Peset» de Valencia (hospital provincial) y Hospital «Lluís Alcanyis» de Xàtiva (hospital comarcal).

Para el estudio se valoró a todos los niños de 1-23 meses de edad ingresados en la unidad de lactantes de los tres hospitales mencionados durante un periodo de 6 meses (desde octubre de 2006 hasta marzo de 2007), y se informó a los comités éticos de investigación clínica (CEIC) de cada uno de los hospitales participantes.

### Definición de gastroenteritis aguda

La GEA se definió como la presencia de, al menos, una deposición líquida o dos deposiciones semilíquidas en un periodo de 24 horas<sup>23</sup>, sin un diagnóstico previo de enfermedad crónica del tracto gastrointestinal en que los síntomas fuesen compatibles con la definición de GEA (p. ej., enfermedad celiaca, enfermedad de Hirschsprung...), y debían estar precedidas por un periodo sin síntomas de al menos 14 días.

Se definió como gastroenteritis de origen comunitario la gastroenteritis cuyos síntomas se iniciaban antes del ingreso hospitalario o durante las primeras 48 horas de estancia hospitalaria.

Se definió como gastroenteritis nosocomial por rotavirus la gastroenteritis cuyos síntomas se iniciaban al menos 48 horas después del ingreso hospitalario y hasta un máximo de 72 horas después del alta hospitalaria<sup>23-30</sup>.

Se definió como gastroenteritis nosocomial por norovirus la gastroenteritis cuyos síntomas se iniciaban al menos 48 horas después del ingreso hospitalario y hasta un máximo de 48 horas después del alta hospitalaria<sup>31,32</sup>.

### Criterios de inclusión

Niños de la población diana que cumplieran la definición de caso clínico de gastroenteritis aguda y las siguientes características:

- Desde el punto de vista del ingreso y el desarrollo de la afección:
  - Ingresaron en alguno de los centros participantes con síntomas de GEA.
  - Desarrollaron síntomas de GEA durante el ingreso o en un plazo máximo de 72 horas después del alta hospitalaria.
- Sus padres/tutores aceptaron firmar el consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron los niños con diarrea de más de 10 días de evolución, con historia previa de enfermedades gastrointestinales de origen no infeccioso (p. ej., enfermedad celiaca, enfermedad de Hirschsprung...) o con intoxicaciones clínicamente precisadas.

### Procedimiento de inclusión de casos

Se registró la aparición de síntomas de GEA en el momento del ingreso, durante el ingreso y, mediante entrevista telefónica, el cuarto día tras el alta hospitalaria: se llamó a todos los pacientes de 1-23 meses ingresados en las unidades de lactantes participantes en el estudio, para comprobar si habían tenido síntomas de GEA en las 72 horas posteriores al alta; en caso afirmativo, se pedía a los padres que llevaran una muestra de heces al hospital.

Ante la detección de un caso de GEA, y tras la firma del consentimiento informado por los padres o tutores del niño, se procedió a la recogida de información y de muestras de heces.

En cada caso se recogieron datos demográficos, como la edad, datos clínicos, como la presencia de diarrea, vómitos o fiebre, con su fecha de inicio y finalización, la duración y el número máximo de deposiciones por día, las características de las heces, como sangre o moco, la presencia y la duración de apatía, irritabilidad, convulsiones, pérdida de peso y porcentaje de deshidratación, así como otros datos, como la rehidratación empleada (intravenosa, oral) y su duración. También se recogieron el diagnóstico de ingreso y de alta, y si se trataba de un reingreso o no, con las fechas pertinentes.

La gravedad de la GEA fue evaluada por la escala de Clark de 24 puntos, mediante la que se clasifican los casos en leves

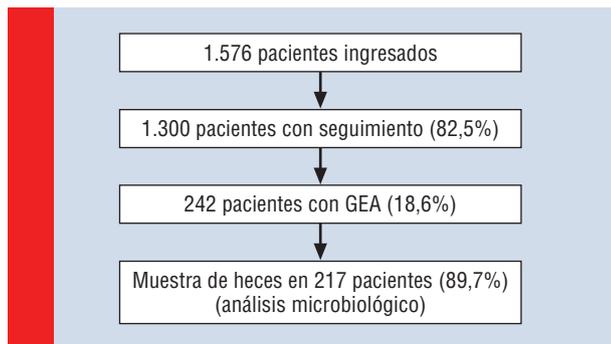


Figura 1. Flujo de pacientes

(1-8 puntos), moderados (9-16 puntos) y graves (17-24 puntos)<sup>33</sup>.

### Análisis vírico de las muestras

Las muestras de heces recogidas fueron almacenadas en cada uno de los tres hospitales participantes a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su envío posterior al laboratorio centralizado (Servicio de Virus Productores de Gastroenteritis del Instituto de Salud Carlos III) para su análisis.

En todas las muestras de heces recogidas se determinó la presencia de rotavirus, adenovirus, astrovirus y calicivirus (norovirus y sapovirus) por RT-PCR mediante técnicas previamente descritas<sup>22,30</sup>.

### Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos de las variables, tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron mediante la frecuencia absoluta y los porcentajes, y las variables cuantitativas mediante la media y la desviación estándar.

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 de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher en caso de variables discretas.

El nivel de significación estadística se estableció en el 5% ( $p < 0,05$ ). Todos los análisis se realizan mediante el programa estadístico SPSS versión 12.0 para Windows® y el Epidat 3.1® para el cálculo de la incidencia.

## Resultados

Entre octubre de 2006 y marzo de 2007 (ambos meses incluidos), fueron hospitalizados en las unidades de lactantes de los tres hospitales participantes 1.576 niños con edades comprendidas entre 1 y 23 meses. En 1.300 niños (82,5%), además de la vigilancia de GEA efectuada en el momento del ingreso y durante el mismo, se realizó un seguimiento telefónico tras el alta. Un total de 242 niños (18,6%) presentaron GEA (intervalo

TABLA 1

### Etiología vírica de la gastroenteritis aguda en niños menores de 2 años hospitalizados

	Total		
	Frecuencia	%	IC del 95%
Rotavirus	91	42	35,14-48,73
Norovirus	72	33,2	26,68-39,68
Astrovirus	7	3,2	0,64-5,81
Adenovirus	2	0,92	0,11-3,29
Rotavirus + astrovirus	6	2,7	0,35-5,18
Rotavirus + norovirus	3	1,4	0,29-3,99
Astrovirus + norovirus	2	0,92	0,11-3,29
Rotavirus + astrovirus + norovirus	2	0,92	0,11-3,29
Virus negativo	32	14,7	9,80-19,70
Total	217	100	

IC: intervalo de confianza.

de confianza [IC] del 95%: 16,46-20,77), y se pudieron recoger y analizar muestras de heces en 217 casos (un 89,7% de la muestra total) (figura 1).

### Etiología vírica de la gastroenteritis aguda

De todos los casos de GEA analizados, se detectaron virus en 185 (85,3%), en 91 (42%) se detectaron rotavirus, en 72 norovirus (33,2%), en 7 astrovirus (3,2%) y en 2 adenovirus; no se detectaron sapovirus en ningún caso. Trece niños (6%) presentaron infecciones mixtas por dos o más virus, y 32 (14,7%) resultaron negativos para todos los virus analizados (tabla 1).

#### Rotavirus

##### Prevalencia de GEA debida a rotavirus en niños hospitalizados

De cada 100 lactantes hospitalizados, 7,8 tuvieron una GEA debida a rotavirus (7,8% [102/1.300]; IC del 95%: 6,35-9,35). La GEA por rotavirus supuso el 47% (102/217; IC del 95%: 40,13-53,88) del total de GEA con muestras recogidas; es decir, fue el virus hallado en mayor proporción.

##### Incidencia de gastroenteritis aguda nosocomial debida a rotavirus

De los 102 casos de rotavirus, 67 (65,7%) fueron de origen comunitario y 35 (34,3%) de origen nosocomial, con una incidencia de GEA nosocomial por rotavirus de 2,8 casos por 100 niños hospitalizados (IC del 95%: 1,9-3,8).

#### Norovirus

##### Prevalencia de gastroenteritis aguda debida a norovirus en niños hospitalizados

La prevalencia de GEA debida a norovirus fue del 6% (79/1.300; IC del 95%: 4,74-7,41). La GEA por norovirus supuso el 36,4% (79/217; IC del 95%: 29,77-43,04) del total de GEA con mues-

TABLA 2

## Características clínicas de la gastroenteritis aguda debida a rotavirus y norovirus en niños menores de 2 años

		RV GEA	NoV GEA	p	
		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)		
Grupos de edad	1-3 meses	19 (19,6)	17 (23)	0,697	
	4-6 meses	19 (19,6)	11 (14,9)		
	>6 meses	59 (60,8)	46 (62,2)		
Diarrea	Días, media (DE)	5,5 (2,2)	5,7 (2,9)	0,846	
	Máximo número/día, media (DE)	6,9 (4,5)	6,7 (4)	0,753	
Mucosidad		36 (37,1)	34 (45,9)	0,245	
Sangre en heces		1 (1)	7 (9,5)	<b>0,010</b>	
Vómitos	Presencia	69 (71,1)	44 (59,5)	0,110	
	Días, media (DE)	3,5 (1,8)	3,3 (81,8)	0,638	
	Máximo número/día, media (DE)	4 (2,5)	4,4 (3,1)	0,719	
Fiebre (>38 °C rectal)	Presencia	65 (67,7)	49 (67,1)	0,936	
	Días, media (DE)	4 (2,9)	4 (2,4)	0,521	
	Temperatura máxima/día, media (DE)	39,3 (0,6)	39,5 (0,6)	<b>0,028</b>	
Irritabilidad		12 (12,5)	16 (21,6)	0,112	
Apatía		31 (32,0)	12 (16,2)	<b>0,019</b>	
Convulsiones		5 (5,2)	7 (9,7)	0,261	
Deshidratación	Presencia	22 (22,9)	12 (16,2)	0,279	
	Grado	Leve (<5%)	3 (14,3)	1 (9,1)	0,667
		Moderada (5-10%)	10 (47,6)	4 (36,4)	
		Grave (>10%)	8 (38,1)	6 (54,5)	
Pérdida de peso		38 (42,7)	19 (27,1)	<b>0,042</b>	
Rehidratación intravenosa		46 (48,9)	36 (48,6)	0,970	
Gravedad, media (DE)		10,7 (3,8)	10,5 (4,3)	0,790	

DE: desviación estándar; GEA: gastroenteritis aguda; NoV: norovirus; RV: rotavirus.

tras recogidas; es decir, fue el segundo virus hallado en mayor proporción.

### ***Incidencia de gastroenteritis aguda nosocomial debida a norovirus***

De los 79 casos de norovirus, 59 (74,7%) fueron de origen comunitario y 20 (25,3%) de origen nosocomial, con una incidencia de GEA nosocomial por norovirus de 1,61 casos por 100 niños hospitalizados (IC del 95%: 0,87-2,35).

### ***Características clínicas de los rotavirus y norovirus***

La muestra analizada la compusieron los 97 (44,7%) pacientes rotavirus positivo (RV+) y los 74 pacientes norovirus positivo (NoV+) que conformaron los dos grupos sobre los que se realizaron las comparaciones, excluyendo a 5 pacientes (2,3%) con infección mixta (RV+NoV+) (tabla 2).

Los resultados más relevantes indican que en la GEA por rotavirus se presentó:

- Un menor número de pacientes con presencia de sangre en heces: el 1 frente al 9,5% en el grupo con NoV+.
- Una mayor presencia de pacientes con apatía: el 32 frente al 16,2% en el grupo de NoV+.
- Un mayor porcentaje de pacientes con pérdida de peso: el 42,7 frente al 27,1% de pacientes con NoV+.

### **Discusión**

En el 85,3% de las GEA de los niños hospitalizados se detectó la presencia de al menos un virus productor de GEA. Este porcentaje tan elevado se encuentra en muy pocos estudios realizados previamente<sup>7</sup>, debido a diferentes motivos. Por un lado, el rango de edad estudiado, ya que la mayoría de las GEA en

niños lactantes son de origen vírico, mientras que en niños mayores suele ser más frecuente el origen bacteriano<sup>1,34</sup>.

Por otro lado, la cantidad de virus estudiados y la metodología empleada para su análisis han conllevado la obtención de diferentes resultados; así, en el estudio de Rosenfeldt et al.<sup>7</sup>, la etiología vírica supuso el 70% de los casos, debido principalmente a que se estudió en menores de 3 años, y se utilizó la RT-PCR para detectar no sólo rotavirus, adenovirus y astrovirus, sino también calicivirus, grupo que, según hemos podido comprobar en este mismo estudio, llega a representar un importante porcentaje dentro de la etiología vírica.

A pesar de encontrar este elevado porcentaje de virus productores de GEA, tal vez exista una posible infraestimación, ya que no se pudo recoger el 100% de las muestras de heces de todos los niños con GEA hospitalizados, si bien es cierto que el número de pérdidas supuso poco más del 10%. También hay que tener en cuenta que tanto el porcentaje de GEA debida a virus como la distribución de los virus detectados podrían haber variado si el estudio se hubiera prolongado durante todo el año, en vez de 6 meses, sin olvidar que la circulación viral puede presentar variaciones de unos años a otros.

En el presente estudio, el rotavirus se confirmó como el primer virus causante de GEA en lactantes hospitalizados, lo que se había observado previamente tanto en España<sup>1,3,5,35-37</sup> como en otros países<sup>2,6,9-12,14,19,20,38-40</sup>.

Sin embargo, se encontraron diferencias en el porcentaje de detección de otros virus, principalmente norovirus, detectado en el 36,4% de los casos de GEA, lo que representa la segunda causa de esta enfermedad. Este elevado porcentaje se situó cerca del valor más alto del rango hallado en la bibliografía, similar al observado en urgencias de otro hospital español<sup>22</sup> pero mayor que en otros estudios<sup>31,41-46</sup>. Las diferencias observadas en la prevalencia de GEA debida a norovirus pueden ser atribuidas a variaciones epidemiológicas, pero también a la distinta metodología utilizada para el estudio (prospectivo o retrospectivo), la identificación vírica (mediante RT-PCR u otras técnicas), la población estudiada (pacientes ambulatorios u hospitalizados), el rango de edad estudiado, el periodo de estudio, etc. Por esta razón, las comparaciones han de interpretarse con precaución.

Siguiendo el orden de mayor a menor frecuencia de virus detectados, en tercer lugar se detectó astrovirus, en el 7,8% de los casos de GEA, de forma similar a lo descrito en otros estudios<sup>9,35</sup>, y en cuarto lugar adenovirus, en el 1%, un porcentaje inferior al hallado en otras publicaciones<sup>36</sup>.

En nuestro estudio no se detectó ningún caso de GEA por sapovirus, al igual que en un estudio japonés, en el que también se realizó su determinación<sup>47</sup>, aunque con resultados discrepantes con los de otros estudios españoles<sup>31,45</sup>, si bien en estos últimos se detectó en muy baja proporción. Estos datos sugieren que la GEA producida por sapovirus es poco frecuente en niños hospitalizados, probablemente debido a su levedad.

Las infecciones mixtas por dos o más virus halladas en este estudio suponen el 6% de las GEA analizadas, resultado ligeramente superior al encontrado en la mayoría de los estudios<sup>7,9,11,19,20</sup>, aunque inferior al 29% observado en un estudio alemán<sup>12</sup>.

Con respecto a la infección nosocomial, encontramos incidencias del 2,8% para rotavirus<sup>30</sup> y del 1,61% para norovirus<sup>32</sup>, que probablemente estén infraestimadas debido a que no se pudo analizar el 10% de las GEA. Todo lo descrito nos recuerda la importancia de respetar las medidas preventivas, como el lavado de manos entre el personal sanitario y los familiares, el lavado de instrumentos médicos, el aislamiento del paciente infeccioso y la limitación del tránsito de familiares en estos casos. Probablemente la prevención mediante la vacunación sea la medida más eficaz para limitar las infecciones nosocomiales en estos niños.

Los niños con GEA debida a norovirus presentaron apatía y pérdida de peso con menos frecuencia que los niños con GEA por rotavirus, pero un mayor porcentaje de heces con sangre y una fiebre ligeramente más alta. De forma general, los norovirus no se caracterizan por producir sangre en las heces<sup>48</sup>, una característica más propia de la infección bacteriana<sup>49</sup>, por lo que probablemente se deba a una posible coinfección virus-bacteria, que puede llegar a suponer entre el 4,7 y el 29% de las GEA<sup>2,6,7,9,11,37</sup>. No obstante, como limitación, no podemos ni afirmar ni desmentir que exista una mayor coinfección de bacterias con norovirus que con rotavirus, dado que no hemos analizado la presencia de bacterias en este estudio.

Por consiguiente, dada la escasa diferencia clínica observada entre los pacientes en que se detectó alguno de los dos virus más prevalentes (rotavirus y norovirus), es necesario el uso de una metodología analítica específica para poder diferenciarlos.

Para concluir, debemos resaltar el elevado porcentaje de GEA de etiología vírica entre nuestros lactantes hospitalizados, hecho que cabe tener en cuenta a la hora de instaurar un correcto tratamiento y unas medidas preventivas adecuadas para poder solucionar el problema. ■

## Bibliografía

1. Alcalde-Martín C, Gómez-López L, Carrascal-Arranz MI, Blanco del Val A, Marcos-Andrés H, Bedate-Calderón P, et al. Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 104-110.
2. Singleton RJ, Holman RC, Yorita KL, Holve S, Paisano EL, Steiner CA, et al. Diarrhea-associated hospitalizations and outpatient visits among American Indian and Alaska native children younger than five years of age, 2000-2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 1.006-1.013.
3. 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: 92-93.

4. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol*. 2003; 52(Pt 5): 435-440.
5. Muñoz VE, Breton M, Jr, Ros DA, Rodríguez GA, Casado SB, Hernández MR, et al. Gastroenteritis aguda infecciosa en urgencias de un hospital urbano. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 432-438.
6. Denno DM, Stapp JR, Boster DR, Qin X, Clausen CR, Del Beccaro KH, et al. Etiology of diarrhea in pediatric outpatient settings. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 142-148.
7. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 962-965.
8. 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.
9. Colomba C, De Grazia S, Giammanco GM, Saporito L, Scarlata F, Titone L, et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 570-575.
10. Jakab F, Varga L, Nyul Z, Walter J, Berke T, Mitchell DK, et al. Acute viral gastroenteritis among hospitalized children between 2003 and 2005 in Baranya county, Hungary. *J Clin Virol*. 2009; 44: 340-341.
11. Levidiotou S, Gartzonika C, Papaentsis D, Christaki C, Priavali E, Zotos N, et al. Viral agents of acute gastroenteritis in hospitalized children in Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 596-598.
12. Oh DY, Gaedicke G, Schreiber E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol*. 2003; 71: 82-93.
13. Vila J, Álvarez-Martínez MJ, Buesa J, Castillo J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27: 406-411.
14. 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.
15. Laney W, Cohen MB. Approach to the pediatric patient with diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22: 499-516.
16. Northrup RS, Flanigan TP. Gastroenteritis. *Pediatr Rev*. 1994; 15: 461-472.
17. Lieberman JM. Rotavirus and other viral causes of gastroenteritis. *Pediatr Ann*. 2007; 23: 529-535.
18. Guerrant RL. Principios y síndromes de infección entérica. En: Mandell, Douglas, Bennett, eds. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1997; 1.051-1.072.
19. Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus and astrovirus infections and co-infections among hospitalized children in Northern France. *J Clin Microbiol*. 2010 [Epub ahead of print].
20. Li CS, Chan PK, Tang JW. Prevalence of diarrhea viruses in hospitalized children in Hong Kong in 2008. *J Med Virol*. 2009; 81: 1.903-1.911.
21. Wilhelmi I, Mohedano del Pozo RB, Sánchez-Fauquier A. Rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis aguda en la infancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 26: 61-65.
22. Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Roman E, Colomina J, Montero V, Negro A. Surveillance of human calicivirus in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1.327-1.329.
23. Fruhwirth M, Heininger U, Ehilken 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: 784-791.
24. 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: 131-137.
25. Le Roux P, Marshall B, Toutain F, Mary JF, Pinon G, Briquet E, et al. Infections nosocomiales virales dans un service de pediatrie: l'exemple des gastroentérites à rotavirus et des bronchiolites à VRS. *Arch Pediatr*. 2004; 11: 908-915.
26. Branger B, Vaillant JM, Jehan P, Brouard J, Dagonne M, Legaleze T, et al. Nosocomial rotavirus infections in pediatrics. *Arch Fr Pediatr*. 1993; 50: 831-833.
27. Sermet-Gaudelus I, De La Rocque F, Salomon JL, Lachassine E, Leruez-Ville M, Baujat G, et al. Infection nosocomiale à rotavirus en pediatrie générale. Enquête d'observation multicentrique. *Pathol Biol (Paris)*. 2004; 52: 4-10.
28. 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: 190-195.
29. 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.
30. 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 multicentre prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 23-27.
31. Gutiérrez-Junquera C, Sáinz-de-Baranda C, García-Mialdea O, Balmaseda-Serrano E, Sánchez-Fauquier A. Prevalence and clinical characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 604-607.
32. Gastroenteritis por norovirus. Estudio hospitalario multicéntrico. XIII Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). Sevilla, 4, 5 y 6 de marzo de 2009. *Gac Sanit*. 2009; 23 (Espec Congr 1): 214.
33. 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: 184-190.
34. Colomba C, Saporito L, Giammanco GM, De Grazia S, Ramírez S, Arista S, et al. Norovirus and gastroenteritis in hospitalized children, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 1.389-1.391.
35. Ortiz de Lejarazu R, Luquero FJ, Eiros JM, Castrodeza JJ, Tenorio A, Tamames S, et al. Gastroenteritis de etiología vírica. Aplicación de un protocolo para el diagnóstico de astrovirus en casos de gastroenteritis infantil. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128: 365-369.
36. Domínguez A, Godoy P, Torner N, Cardeñosa N, Martínez A. Las gastroenteritis víricas: un problema de salud pública. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 679-687.
37. Román E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol*. 2003; 52: 435-440.
38. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 304-306.
39. Glass RI, Bhan MK, Ray P, Bahl R, Parashar UD, Greenberg H, et al. Development of candidate rotavirus vaccines derived from neonatal strains in India. *J Infect Dis*. 2005; 192 Supl 1: 30-35.

40. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(11): 962-965.
41. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinje J, Parashar U. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 1.224-1.231.
42. Lopman BA, Brown DW, Koopmans M. Human caliciviruses in Europe. *J Clin Virol.* 2002; 24: 137-160.
43. O'ryan ML, Lucero Y, Prado V, Santolaya ME, Rabello M, Solís Y, et al. Symptomatic and asymptomatic rotavirus and norovirus infections during infancy in a Chilean birth cohort. *Pediatr infect Dis J.* 2009; 28: 879-884.
44. Román E, Negro A, Dalton RM, Wilhelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of human calicivirus among Spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 3.857-3.859.
45. Buesa J, Collado B, López-Andújar P, Abu-Mallouh R, Rodríguez-Díaz J, García-Díaz A, et al. Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 2.854-2.859.
46. Boga JA, Melón S, Nicieza I, De Diego I, Villar M, Parra F, et al. Etiology of sporadic cases of pediatric acute gastroenteritis in Asturias, Spain, and genotyping and characterization of norovirus strains involved. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 2.668-2.674.
47. Sakai Y, Nakata S, Honma S, Tatsumi M, Numata-Kinoshita K, Chiba S. Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan. *Pediatr infect Dis J.* 2001; 20: 849-853.
48. Atmar RL, Estes MK. The epidemiology and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35: 275-290.
49. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases* (vol. 1). Filadelfia: Saunders, 2004; 625.