



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA,
INMUNOLOGÍA, GINECOLOGÍA-
OBSTETRICIA, NUTRICIÓN-
BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E
HISTORIA DE LA CIENCIA.

TESIS DOCTORAL:

**ANÁLISIS CRONBIOLÓGICO DE LAS
GASTROENTERITIS EN CASTILLA Y
LEÓN**

Presentada por Sara Rellán Rodríguez para optar al grado de
doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Jesús María Andrés de Llano
José Ramón Garmendia Leiza



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Uva)

D. Jesús María Andrés de Llano, con D.N.I. nº 09250098-G y D. José Ramón Garmendia Leiza, con D.N.I. nº 15254017-A, como Directores de la Tesis Doctoral titulada ANÁLISIS CRONBIOLÓGICO DE LAS GASTROENTERITIS EN CASTILLA Y LEÓN, presentada por D^a. Sara Rellán Rodríguez, alumna del programa “INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA EN PEDIATRÍA, INMUNOLOGÍA, GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA, NUTRICIÓN-BROMATOLOGÍA”, impartido por el departamento de Pediatría, Inmunología, Ginecología-Obstetricia, Nutrición-Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia, autoriza la presentación de la misma, considerando que reúne las condiciones exigidas en los aspectos de metodología científica para la presentación de este trabajo al trámite de Tesis Doctoral.

Valladolid, 23 de marzo de 2015

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: D. Jesús M^a Andrés de Llano

Fdo.: D. José Ramón Garmendia Leiza

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de un gran esfuerzo realizado durante los últimos años, en el que han colaborado, de forma directa o indirecta, muchas personas a las que me gustaría expresarles mi más sincera gratitud.

En primer lugar quiero dar las gracias a mis directores de tesis, Jesús María Andrés y José Ramón Garmendia, porque ellos son los responsables de que hoy estemos aquí. Desde el principio han sido pacientes, me han apoyado, animado y han hecho fácil lo que, en algunos momentos, parecía imposible.

No puedo dejar pasar la ocasión sin agradecerle a Julio Ardura todo lo que me ha enseñado, profesional y personalmente, sus consejos y la confianza que, en su día, depositó en mí y que me han permitido formar parte de este proyecto. A Elsa Izquierdo, por sus consejos e instrucciones. Al resto de mis compañeros de profesión, con los que comparto horas y horas de trabajo, por hacerlo todo más fácil y por formar parte de mi vida. A los que se han jubilado reciente y más que merecidamente, como Pepe Martínez Robles, mi amigo, confidente y maestro.

Y, sin duda, me gustaría dedicar este trabajo a mi familia. A mis padres, Juan y Amalia, por su apoyo incondicional y por ayudarme siempre a conseguir mis metas. A mi marido Raúl, por su comprensión y cariño en los momentos más difíciles, a lo largo de estos años, y porque las horas que le he dedicado a este trabajo se las he tenido que quitar a él, que es parte imprescindible en mi vida. A Lucía, que está en camino y a la que todos esperamos impacientes. Al único abuelo que me queda porque, aunque ya no me conoce, estoy segura de que se sentiría muy orgulloso de mí. A mis amigas, Sara y Sune, porque siempre han estado a mi lado y espero que eso no cambie nunca.

Porque lo que soy hoy es gracias a todos vosotros, que habéis tenido mucho que ver en mi desarrollo profesional y también en el personal.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”. Gandhi.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	pág. 17
1. INTRODUCCIÓN.....	pág. 21
1.1 Etiología y fisiopatología de la diarrea.	
1.2 Transmisión y fisiopatología del Rotavirus.	
1.3 Clínica de las gastroenteritis por Rotavirus.	
1.4 Inmunidad.	
1.5 Diagnóstico.	
1.6 Edad de infección y cambios en la incidencia del Rotavirus.	
1.7 Carga de la enfermedad por Rotavirus.	
1.8 Estacionalidad del Rotavirus y otros agentes productores de gastroenteritis.	
2. ACTUALIZACIÓN.....	pág. 37
2.1 Gastroenteritis.....	pág. 39
2.1.1 Epidemiología y costes de la infección por Rotavirus.	
2.1.2 Infección nosocomial por Rotavirus.	
2.1.3 Vacunas: desarrollo y situación actual.	
2.1.4 Impacto tras la introducción de las vacunas.	
2.1.5 Manejo, diagnóstico y tratamiento de la infección por Rotavirus.	
2.2 Cronobiología.....	pág. 57
2.2.1 Concepto.	
2.2.2 Ritmos biológicos.	
2.2.3 Subespecialidades.	
2.2.4 El ritmo en el hombre.	
2.3 Gastroenteritis y cronobiología.....	pág. 65
3. JUSTIFICACIÓN.....	pág. 67
4. HIPÓTESIS.....	pág. 71
5. OBJETIVOS.....	pág. 75
6. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	pág. 79

7.	RESULTADOS.....	pág. 87
7.1	Datos epidemiológicos.....	pág. 89
7.1.1	Registros de Atención Primaria.	
7.1.1.1	Distribución de las consultas por gastroenteritis en función del año y el mes.	
7.1.1.2	Distribución de las consultas por gastroenteritis en función de la provincia.	
7.1.1.3	Distribución de las consultas según el tipo de GEA.	
7.1.1.4	Distribución de las consultas según la edad, el ámbito de procedencia/sexo.	
7.1.1.5	Edad media de los pacientes según el mes, año, provincia y código.	
7.1.1.6	Distribución de los pacientes según el ámbito de procedencia en función del sexo, el día de la semana, el mes, el año, la provincia y el código del proceso.	
7.1.1.7	Distribución de los pacientes por día de la semana según el sexo.	
7.1.1.8	Distribución de los pacientes por día de la semana que consultan según mes y provincia.	
7.1.1.9	Distribución de los pacientes de las distintas provincias según el mes que consultan.	
7.1.2	Registros de Atención Hospitalaria.	
7.1.2.1	Distribución de las altas según el tipo de GEA.	
7.1.2.2	Tipo de ingreso y alta por gastroenteritis.	
7.1.2.3	Distribución de las altas en función del nivel del Centro Hospitalario, área de Salud, tasas por provincias y peso del GRD.	
7.1.2.4	Distribución de las altas por gastroenteritis aguda en función del año, mes y día de la semana.	
7.1.2.5	Edad y estancia media según el tipo de GEA, el nivel hospitalario, el ámbito de procedencia y el tipo de ingreso.	
7.1.2.6	Tipo de gastroenteritis según nivel, sexo, provincia de residencia, tipo de ingreso, ámbito de procedencia, día de la semana y año.	

7.1.2.7	Nivel del hospital y sexo, día de la semana, tipo de ingreso y ámbito de procedencia.	
7.1.2.8	Ámbito de procedencia y sexo, día de la semana, provincia de residencia y tipo de ingreso.	
7.1.2.9	Altas por GEA como diagnóstico principal o secundario.	
7.2	Datos de ritmometría.....	pág. 108
7.2.1	Registros de MEDORA®.	
7.2.1.1	Datos globales de gastroenteritis.	
7.2.1.2	Sexo.	
7.2.1.3	Ámbito de procedencia.	
7.2.1.4	Edad.	
7.2.1.5	Provincia.	
7.2.2	Registros hospitalarios. Ritmometría circanual: análisis por meses.	
7.2.2.1	Datos globales de gastroenteritis.	
7.2.2.2	Sexo.	
7.2.2.3	Tipo de ingreso.	
7.2.2.4	Nivel del Centro.	
7.2.2.5	Ámbito de procedencia.	
7.2.2.6	Tipo de GEA.	
8.	TABLAS.....	pág. 145
9.	DISCUSIÓN.....	pág. 183
9.1	Datos epidemiológicos.....	pág. 185
9.1.1	Registros de Atención Primaria.	
9.1.1.1	Distribución de las consultas por gastroenteritis en función del año y el mes.	
9.1.1.2	Distribución de las consultas por gastroenteritis en función de la provincia.	
9.1.1.3	Distribución de las consultas según el tipo de GEA.	
9.1.1.4	Distribución de las consultas según la edad, el ámbito de procedencia/sexo.	
9.1.1.5	Edad media de los pacientes según el código, mes, año y provincia.	

- 9.1.1.6 Distribución de los pacientes según el ámbito de procedencia en función del sexo, el día de la semana, el mes, el año, la provincia y el código del proceso.
- 9.1.1.7 Distribución de los pacientes por sexos según el día de la semana.
- 9.1.1.8 Distribución de los pacientes por día de la semana que consultan según mes y provincia.
- 9.1.1.9 Distribución de los pacientes de las distintas provincias según el mes que consultan.
- 9.1.2 Registros de Atención Hospitalaria.
 - 9.1.2.1 Distribución de las altas según el tipo de GEA.
 - 9.1.2.2 Tipo de ingreso y alta por gastroenteritis.
 - 9.1.2.3 Distribución de las altas en función del nivel del Centro Hospitalario, área de Salud, tasas por provincias y peso del GRD.
 - 9.1.2.4 Distribución de las altas por gastroenteritis aguda en función del año, mes y día de la semana.
 - 9.1.2.5 Edad y estancia media según el tipo de GEA, el nivel hospitalario, el ámbito de procedencia y el tipo de ingreso.
 - 9.1.2.6 Tipo de gastroenteritis según nivel, sexo, provincia de residencia, tipo de ingreso, ámbito de procedencia, día de la semana y año.
 - 9.1.2.7 Nivel del hospital y sexo, día de la semana, tipo de ingreso y ámbito de procedencia.
 - 9.1.2.8 Ámbito de procedencia y sexo, día de la semana, provincia de residencia y tipo de ingreso.
 - 9.1.2.9 Altas por GEA como diagnóstico principal o secundario.
- 9.2 Datos de ritmometría.....pág. 202**
 - 9.2.1.1 Registros de MEDORA®.
 - 9.2.1.2 Datos globales de gastroenteritis.
 - 9.2.1.3 Sexo.
 - 9.2.1.4 Ámbito de procedencia.
 - 9.2.1.5 Edad.
 - 9.2.1.6 Provincia.

9.2.2	Registros hospitalarios. Ritmometría circanual: análisis por meses.	
9.2.2.1	Datos globales de gastroenteritis.	
9.2.2.2	Sexo.	
9.2.2.3	Tipo de ingreso.	
9.2.2.4	Nivel del Centro.	
9.2.2.5	Ámbito de procedencia.	
9.2.2.6	Tipo de GEA.	
9.3	Limitaciones y consideraciones del estudio.....	pág. 210
10.	CONCLUSIONES.....	pág. 215
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 219

ABREVIATURAS

- AEM: Agencia Europea de Medicamentos.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- AP: Atención Primaria.
- CA: Complejo Asistencial.
- CAU: Complejo Asistencial Universitario.
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
- CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica.
- CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.
- EEUU: Estados Unidos.
- ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
- ESPID: European Society for Paediatric Infectious Diseases.
- FDA: Food and Drug Administration.
- FFT: transformada rápida de Fourier.
- GAD: ácido glutámico descarboxilasa.
- GEA: gastroenteritis aguda.
- GRD: Grupos Relacionados con el Diagnóstico.
- IC: Intervalo de Confianza.
- LLR: Lanzhou lamb rotavirus.
- MESOR: Midline Estimating Statistic of Rhythm.
- NSP: non-structural proteins.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PROTECT: Paediatric *Rotavirus* European Committee.
- SACYL: Sanidad de Castilla y León.
- SIM: Sistema de Información Microbiológico.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- VP: viral protein.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda (GEA) es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo y afecta particularmente a niños menores de 5 años de edad (1). Se estima que la cifra global de muertes anuales debidas a GEA está entre 2 y 3 millones, lo que sitúa esta enfermedad entre las 5 primeras causas de muerte en el mundo (1). La gastroenteritis aguda se define como un proceso autolimitado de disminución en la consistencia de las deposiciones y aumento de su frecuencia, que puede acompañarse de vómitos, fiebre y dolor abdominal (2). La diarrea es el resultado de un exceso de agua y electrolitos, por aumento de secreción o disminución de absorción, que se eliminan por las heces al superar la capacidad de absorción intestinal (3).

En países en vías de desarrollo la gastroenteritis constituye un grave problema infantil como consecuencia de la exposición a alimentos y agua contaminados. Además la diarrea es una importante causa de malnutrición y, a su vez, los niños malnutridos son más propensos a contagiarse con infecciones diarreicas. Por eso es importante asegurar el acceso a fuentes inocuas de agua para el consumo, mejorar el saneamiento, la higiene personal y alimentaria, elaborar programas de educación para la salud y estrategias de vacunación que garanticen la prevención de ciertas enfermedades infecciosas, así como facilitar el acceso a los tratamientos disponibles para las gastroenteritis.

En países desarrollados la gastroenteritis supone una elevada morbilidad, con un aumento en el uso de recursos sanitarios en temporadas epidémicas con la consiguiente sobrecarga asistencial, para la que es importante estar preparados con medios técnicos y humanos.

La prevención es importante en todo el mundo y a todos los niveles; por ello se ha potenciado el desarrollo de vacunas que protejan a los más pequeños de infecciones que, en muchos casos, terminan en ingresos prolongados o en deshidratación y muerte en países con menos recursos.

1.1 Etiología y fisiopatología de la diarrea

La etiología de la diarrea es múltiple: infecciones entéricas o extraintestinales (otitis, infección urinaria, neumonía o sepsis), toxiinfección alimentaria, diarrea del viajero, trastornos de absorción o digestión (celiaquía, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, fibrosis quística, déficits enzimáticos, enteropatía pierde proteínas), endocrinopatías (hipertiroidismo, diabetes mellitus, síndrome de Addison), neoplasias (feocromocitoma, síndrome carcinoide), patología quirúrgica (apendicitis o invaginación intestinal), ingesta de fármacos (laxantes o antibióticos), intoxicación por metales pesados (cobre, zinc) y otras causas digestivas como el colon irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal. De todas ellas, las infecciones entéricas son la principal causa de diarrea aguda.

En nuestro medio la etiología vírica es la principal causa de diarrea aguda infantil (3, 4), mientras que los agentes bacterianos pueden ser predominantes en determinadas épocas del año y en niños mayores. Los parásitos son una causa infrecuente de diarrea en niños sanos.

Las alteraciones a nivel de intestino delgado y colon son secundarias a la interacción entre el agente infeccioso y la mucosa intestinal. En determinados casos se produce el paso de antígenos extraños, como microorganismos o toxinas, a través de la mucosa. Las toxinas microbianas pueden unirse a los receptores del enterocito y estimular la secreción epitelial de agua e iones. Por otra parte los microorganismos pueden dañar el enterocito y producir una disminución en la absorción de electrolitos, una pérdida enzimática del borde en cepillo y un escape de fluido a través del epitelio. La lesión por daño directo de las células del epitelio tiene lugar en infecciones víricas por *Rotavirus*, aunque en este caso una proteína actuaría como enterotoxina. También se produce lesión vellositaria en infecciones por protozoos como *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* y *Microsporidium*. Todo ello desemboca en una pérdida aumentada de agua y electrolitos que puede conducir a un cuadro de deshidratación, más frecuente en niños pequeños por tener una mayor superficie corporal en relación con el peso que los adultos y un flujo intestinal más cuantioso. En

los niños también existe un mayor riesgo de sufrir desnutrición por la gran respuesta catabólica frente a las infecciones y una depleción de las reservas nutricionales más rápida que a otras edades. Además, otros factores que contribuyen a la afectación nutricional son la disminución en la ingesta por la hiporexia acompañante, la restricción alimentaria habitualmente indicada y la posible malabsorción secundaria a la lesión intestinal.

Desde que se describiera el *virus Norwalk* como causa de gastroenteritis, se ha ido incrementando el número de virus asociados a esta enfermedad. Otros virus como *Calicivirus*, *Adenovirus* y *Astrovirus* entéricos son agentes etiológicos importantes de gastroenteritis (4-6). Los *Norovirus*, junto con los *Sapovirus*, son 2 géneros pertenecientes a la familia *Caliciviridae* que afectan a humanos. Son la causa más frecuente de brotes epidémicos de diarrea no bacteriana, en todos los grupos de edad. También son una causa importante de GEA esporádica en los niños y ocupan, en la mayoría de las series, el segundo lugar en frecuencia después del *Rotavirus* (4, 5, 7, 8), llegando incluso a superarlo en algunas regiones (9). Los *Adenovirus* humanos pertenecen a la familia *Adenoviridae*, y los serotipos 40 y 41 son los que se asocian la mayoría de las veces con la GEA (5, 6). Los *Astrovirus* pertenecen a la familia *Astroviridae*, son responsables de gran parte de infecciones mixtas y diarreas de origen hospitalario (5, 7), y su inclusión en los protocolos de gastroenteritis víricas ha demostrado aumentar la rentabilidad diagnóstica de los virus enteropatógenos (10).

El *Rotavirus* fue descubierto en 1973 por *Bishop y cols* (11) y se considera el principal agente etiológico productor de diarrea grave infantil en todo el mundo (6, 12-14). Son un género dentro de la familia *Reoviridae*, que se caracterizan por ser virus no envueltos, de 70 nm de diámetro, y por contener un genoma compuesto por 11 segmentos de RNA bicatenario. Cada segmento expresa una proteína, salvo el 11 que codifica 2 de ellas, dando lugar a 6 proteínas estructurales (VP1, 2, 3, 4, 6 y 7) y otras 6 no estructurales (NSP1-6). La naturaleza del genoma facilita que puedan intercambiarse fragmentos de material genético, pudiendo dar lugar, durante la coinfección celular natural, a virus reagrupados nuevos o inusuales. La

cápside viral está formada por 3 capas proteínicas concéntricas que envuelven el genoma. La cubierta externa está formada por la glicoproteína estructural VP7 y la hemaglutinina VP4, la cual se escinde en las subunidades proteínicas VP5 y VP8 durante el proceso de penetración celular. Las proteínas VP4 y VP7 inducen, de manera independiente, la formación de anticuerpos neutralizantes protectores. La capa media está compuesta por la proteína VP6, y la capa más interna, por la proteína VP2 que engloba directamente al material genético (15, 16).

Los *Rotavirus* se clasifican en 7 grupos (A-G) y 2 subgrupos (I, II), basándose en los determinantes antigénicos de la proteína VP6 de la cubierta media. Los grupos A, B y C son los que producen la infección en humanos. Cada uno de estos grupos se clasifica en serotipos G y P, dependiendo de las diferencias antigénicas de las proteínas VP7 y VP4 respectivamente. Hasta ahora se han descrito 26 genotipos G (G1-G26), de los cuales 15 afectan a humanos, y hay una concordancia absoluta entre serotipos y genotipos. En el caso de los serotipos P, no existe correlación entre los serotipos y los 35 genotipos descritos hasta ahora (26 en humanos), y habitualmente nos referimos al genotipo con el número que aparece entre corchetes (15-17).

Respecto a la etiología bacteriana, los agentes predominantes son *Salmonella spp* y *Campylobacter spp*, seguidos de *Shigella spp*, *Aeromona spp* y *Yersinia spp*. En la mayoría de estudios epidemiológicos infantiles, estos agentes son detectados con mayor frecuencia en pacientes con gastroenteritis tratados de forma ambulatoria. La dificultad de estudio del *E. Coli* en heces hace que dispongamos de pocos datos sobre su incidencia en nuestro medio (3).

Según los datos del Sistema de Información Microbiológico (SIM), el *Campylobacter* puede ser considerado como un patógeno emergente que afecta a la población pediátrica. Algunos estudios han estimado dicha incidencia en ciertas regiones de España, llegando a cifras de 17 casos por 1000 habitantes en niños menores de 5 años. El 25% del total de los casos se concentra entre los 8 y los 12 meses. Se ha comunicado una asociación

entre el *Campylobacter* y el Síndrome de Guillain-Barré (1 de cada 1000 infecciones por *Campylobacter* da como resultado un caso de Guillain-Barré) que conviene tener en cuenta (18-20). Desde su aislamiento en heces en 1970, *Campylobacter jejuni* se ha convertido en una causa común de gastroenteritis bacteriana. Más del 95% de las infecciones están causadas por el *C. jejuni* y *C. Coli*. Otras especies como *C. Lari* y *C. upsaliensis* también han sido aisladas en pacientes con enfermedades diarreicas, pero son mucho menos frecuentes. El reservorio de la infección son los animales salvajes y domésticos (sobre todo los pájaros). Los pollos constituyen la principal fuente de infección humana. La transmisión directa es principalmente ocupacional, aunque los animales domésticos también pueden transmitir la enfermedad. Muchos casos de Campylobacteriosis se asocian con viajes al extranjero, la mayoría de las veces en relación con el consumo de agua o comida contaminada (18, 21). La adquisición de inmunidad supone protección frente a la enfermedad, pero no frente a la colonización del germen. El estado de protección inmunitaria conduce a que cada nueva infección curse con síntomas cada vez más leves (18).

También se ha comunicado 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%. En este estudio, la mayoría de las coinfecciones virales se producían en el grupo de edad de 7 a 18 meses, y la asociación más frecuente fue *Rotavirus–Astrovirus* (22). En estudios posteriores, la cifra de coinfecciones virales se sitúa en torno al 6%, siendo la asociación *Rotavirus-Norovirus* la más frecuentemente encontrada (23, 24). Los datos más recientes apoyan la asociación *Rotavirus-Astrovirus* como la más frecuente, seguida de *Rotavirus-Norovirus*, que suponen un total de coinfecciones del 3,5% (25). También está probada la evidencia de infecciones potenciadas entre virus y bacterias (sobre todo *E. Coli*). Un amplio número de investigaciones clínicas muestran que los niños infectados con *Rotavirus* y bacterias enteropatógenas sufren una diarrea más severa y de mayor duración que aquellos infectados solo con *Rotavirus*, lo cual es de gran importancia en países en vías de desarrollo (26). También están documentadas las

infecciones mixtas por *Rotavirus* y la asociación más frecuentemente encontrada es G1+G9 (23, 27).

1.2 Transmisión y fisiopatología del Rotavirus

El virus entra en el organismo a través de la boca (transmisión fecal-oral, persona a persona o a través de fómites) y la replicación se produce en el epitelio de las vellosidades del intestino delgado. El periodo de incubación es corto, habitualmente menos de 48 horas (28). El *Rotavirus* infecta a los enterocitos maduros de la parte proximal del íleon y produce diarrea por distintos mecanismos. En primer lugar, el virus produce una muerte celular con el consiguiente desprendimiento de las vellosidades intestinales y una proliferación compensadora de las células secretoras de las criptas, que disminuye la capacidad de absorción y provoca una pérdida de líquidos y electrolitos intraluminales. La disfunción epitelial evita la expresión de ciertas enzimas digestivas, y la fuerza osmótica de los azúcares acumulados en el intestino delgado exacerba más la pérdida de fluidos. Además, la infección por *Rotavirus* conduce a un incremento de la permeabilidad de la membrana a los electrolitos. La fisiopatología de la diarrea por *Rotavirus* es una combinación de mecanismos osmóticos y secretores. Sin embargo, el mecanismo por el cual el *Rotavirus* causa vómitos es desconocido (29).

El alto número de partículas virales eliminadas a través de las heces, la necesidad de pocas partículas para producir la infección, su estabilidad y su resistencia, hacen que el *Rotavirus* sea muy contagioso a pesar de la mejora de las medidas higiénicas y terapéuticas. Actualmente se sabe que la primera infección es, con frecuencia, la más grave, y que infecciones leves protegen contra posteriores cuadros más graves que podrían llevar a la deshidratación o incluso a la muerte. Por tanto, la vacunación se presenta como la mejor medida para prevenir la enfermedad, intentando imitar la infección natural. El objetivo fundamental es proteger frente a las formas

graves de gastroenteritis, reduciendo así la carga de la enfermedad (28, 30-33).

1.3 Clínica de las gastroenteritis por Rotavirus

En todos los grupos de edad, los primeros 2-3 días de pródromos consisten en fiebre y vómitos que se siguen de diarrea, generalmente no sanguinolenta (4, 34). En cualquier caso, las manifestaciones clínicas dependen de si es la primera infección o se trata de una reinfección, y varían desde infección asintomática o diarrea líquida autolimitada hasta diarrea severa con vómitos y fiebre. Los síntomas gastrointestinales se suelen resolver en 3-7 días (28, 34-36), aunque los pacientes infectados eliminan grandes cantidades de virus por las heces, desde 2 días antes hasta unos 10 días después del inicio de los síntomas. En algunos casos se ha demostrado su eliminación hasta 57 días después, independientemente del curso clínico, y en pacientes inmunodeprimidos el *Rotavirus* se detecta en heces durante varios meses después de la infección (28, 37-41).

Clínicamente las gastroenteritis víricas son indistinguibles entre sí y cursan con diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal (5). Según los datos de diferentes estudios, existen diferencias clínico-analíticas entre infecciones causadas por virus y bacterias. Las infecciones por *Rotavirus* afectarían más a niños pequeños con cuadro de vómitos, diarrea y afectación de vía respiratoria alta, con mayor tendencia a la acidosis. Por el contrario, en diarreas bacterianas la hipertermia sería mayor, la sangre en heces, el dolor abdominal y la afectación neurológica, más frecuentes, con alteraciones en la fórmula leucocitaria y en la velocidad de sedimentación globular (2, 3, 42, 43). En algunos casos se ha relacionado la infección por *Rotavirus* con una elevación en los niveles sanguíneos de ácido úrico. Esta relación probablemente se deba a una disminución en la excreción de ácido úrico por la contracción del volumen extracelular producida en la

deshidratación, más que a una peculiaridad de la infección por *Rotavirus* (44).

Hoy día sabemos que el *Rotavirus* puede propagarse desde el intestino hasta la circulación general, debido a la detección de RNA del virus en sangre. Sin embargo, no hay evidencia de replicación del virus fuera del intestino (45). Aunque el significado clínico de la propagación sistémica es desconocido, hay que tener en cuenta que el *Rotavirus* se ha encontrado en el líquido cefalorraquídeo y se ha asociado con síntomas de enfermedades del sistema nervioso central, en algunos casos publicados (46).

Existe una posible asociación entre la infección por *Rotavirus* y la inducción de dos enfermedades autoinmunes: la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca. En el caso de la diabetes tipo 1, un grupo australiano informó de la similitud molecular entre la superficie de la proteína VP7 y 2 epitopos inmunodominantes de 2 autoanticuerpos que son marcadores para la destrucción de islotes pancreáticos, mediada por células T, llamados tirosina fosfatasa IA-2 y ácido glutámico descarboxilasa (GAD65) (47). Posteriormente, investigadores australianos encontraron una asociación entre seroconversión del *Rotavirus* y niveles aumentados de anticuerpos contra IA-2, insulina y GAD65, en niños con riesgo de diabetes seguidos desde el nacimiento (48). Sin embargo, un estudio finlandés fracasó en la confirmación de este hallazgo (49, 50). Asimismo, en la enfermedad celíaca, se ha demostrado una similitud molecular entre la proteína VP7 del *Rotavirus* y la enzima transglutaminasa. Un subgrupo de anticuerpos antitransglutaminasa del suero de pacientes con enfermedad celíaca activa reconoce la VP7 del *Rotavirus*, lo que sugiere una posible participación de la infección por *Rotavirus* en la patogénesis de la enfermedad (51). Además, un estudio prospectivo de niños americanos con riesgo de enfermedad celíaca, demostró que la reiteración de infecciones por *Rotavirus* constituye un importante factor de riesgo para dicha enfermedad (52).

1.4 Inmunidad

Tras la primera infección por *Rotavirus*, se produce una protección parcial que reduce la gravedad de la misma en sucesivos episodios (28, 53). La respuesta inmune intestinal local parece ser el mecanismo más importante de protección frente al *Rotavirus*, pero es difícil de medir porque su duración es corta. Por ello, la medida de anticuerpos séricos tipo IgA/IgG es el mejor marcador de protección frente a los *Rotavirus*, y se ha utilizado para valorar la eficacia de las vacunas. Diversos estudios han demostrado que, tras la primera infección natural, se produce una respuesta humoral homotípica, así como cierto grado de protección frente a infecciones graves por otros serotipos, lo que apoya una respuesta inmune heterotípica (17, 53). Se ha demostrado la protección completa contra la diarrea moderada-severa tras 2 infecciones, ya sean sintomáticas o asintomáticas, incluso con la exposición a serotipos que no hayan sido previamente encontrados (53, 54).

1.5 Diagnóstico

Resulta difícil realizar el diagnóstico solo por el cuadro clínico, puesto que no difiere mucho entre los distintos agentes infecciosos. Para confirmar el diagnóstico son necesarias pruebas de laboratorio. Las pruebas más comúnmente usadas son la detección en heces del *Rotavirus*, *Adenovirus* o *Astrovirus* (látex, enzimoimmunoanálisis e inmunocromatografía) y el coprocultivo. No se realizan rutinariamente en los casos leves, ya que el conocimiento de la etiología no modifica la actitud terapéutica, por lo que se etiquetan muchos casos como GEA inespecífica (3, 55).

1.6 Edad de infección y cambios en la incidencia del *Rotavirus*

El *Rotavirus* infecta prácticamente a todos los niños en los 5 primeros años de vida (12, 28), siendo más frecuente entre los 6 y 24 meses de edad (3, 4, 25, 56-59). Este hallazgo puede explicarse por el efecto protector de los anticuerpos maternos en lactantes menores de 6 meses de edad (la lactancia materna como factor protector) y, también, por el desarrollo de una inmunidad natural tras sucesivas infecciones en niños mayores de 2 años (36, 60-62).

En un estudio europeo multicéntrico y prospectivo, llevado a cabo en los 3 niveles asistenciales (Unidades de Hospitalización, Servicios de Urgencias y Atención Primaria), se estima que la incidencia anual de gastroenteritis por *Rotavirus* es de 20,7-49,6 casos por cada 1000 niños menores de 5 años de edad (47,3 en España) y que entre el 27,8 y el 52% de las gastroenteritis son debidas a *Rotavirus*. Este virus es responsable de 2/3 de los ingresos y consultas en Urgencias por gastroenteritis y de 1/3 de las consultas en Atención Primaria (56), además de una mayor demanda asistencial en varios puntos de atención médica (63). Según *Gil y cols*, la incidencia anual de ingresos debidos a *Rotavirus* en España, oscila entre 1 y 2,5 casos por cada 1000 niños menores de 5 años (64) y, para *López de Andrés y cols*, la incidencia se sitúa en 1,35 por cada 1000 (65). En distintas áreas geográficas de nuestro país, la incidencia se sitúa entre 1,2 y 4,8 ingresos por *Rotavirus* por cada 1000 menores de 5 años (66, 67).

En un estudio realizado durante 12 años en el País Vasco, se estima que la incidencia anual de ingresos por *Rotavirus* disminuye de 2,98 casos por cada 1000 menores de 5 años entre 1996 y 1999, hasta 1,36 casos entre 2002 y 2005, y lo relacionan con el aumento en el uso de las soluciones de rehidratación oral en niños con gastroenteritis (68). En Cataluña también se observa un descenso en la incidencia anual de ingresos por *Rotavirus*, de 1,25 (1999-2000) a 1,04 por cada 1000 menores de 5 años entre 2003 y 2008 (69, 70). Esta tendencia a disminuir el número

de ingresos por *Rotavirus* durante los últimos años, se ha observado en distintas regiones españolas tras la introducción de las nuevas vacunas contra el *Rotavirus* (71). Según *Díez-Domingo y cols*, la incidencia anual de visitas en Atención Primaria debidas a *Rotavirus* es de 15 por cada 1000 niños menores de 5 años de edad (72) y, al contrario que los ingresos, aumentan hasta 19,5 por cada 1000 menores de 5 años, en un estudio más reciente (58).

1.7 Carga de la enfermedad por Rotavirus

En países industrializados, la enfermedad se traduce en una gran morbilidad, con un elevado coste sanitario y social. En Europa, la enfermedad tiene un marcado predominio estacional, con alta morbilidad en los meses de invierno, lo cual requiere un gran número de consultas médicas e ingresos que coinciden con la máxima incidencia de infecciones por virus influenza y virus respiratorio sincitial, y conducen a una sobrecarga de los servicios sanitarios (65, 73-77). El tratamiento de la enfermedad está focalizado en las medidas de soporte, con el fin de evitar la deshidratación grave que podría poner en riesgo la vida del niño. El fácil acceso a las medidas de rehidratación oral y a los servicios sanitarios hace que la infección por *Rotavirus* en Europa tenga una escasa mortalidad (5, 57, 78).

En países en desarrollo, el *Rotavirus* es una de las principales causas de mortalidad infantil (79). Aunque las muertes globales por diarrea en niños han disminuido en las últimas décadas (sobre todo en el Sur de Asia y África subsahariana), los ingresos por diarrea causada por *Rotavirus* en estos países han aumentado. Esto es debido a que el descenso en el número de muertes totales se produce a expensas de bacterias y parásitos, como agentes causales de gastroenteritis aguda. Éstos se ven más influidos por la mejora en la higiene y el saneamiento, no así el *Rotavirus* que, con frecuencia, se acompaña de vómitos severos y resulta más difícil la rehidratación oral, además de que no existe un tratamiento específico contra

el mismo (12, 79, 80). Es más, comparadas con los países industrializados, en países en vías de desarrollo las gastroenteritis por *Rotavirus* tienen lugar en niños de menor edad (hasta 2/3 partes se producen en el primer año de vida), y las coinfecciones con otros patógenos son más frecuentes (34).

En México se produjo una disminución significativa en morbilidad y mortalidad por diarrea severa entre 1990 y 2002, en los menores de 5 años de edad. Esto fue consecuencia de programas de prevención desarrollados para el control del cólera desde 1991, tales como la mejora en suministro de agua, cloración de agua potable y tratamiento de aguas residuales, que han tenido un gran impacto en las diarreas producidas en primavera-verano y una respuesta limitada en las producidas en otoño-invierno, cuando el *Rotavirus* está más presente. Antes del brote de cólera de 1991, las muertes por diarrea se producían fundamentalmente en primavera-verano, con un pico menor en otoño-invierno. Las medidas de control desarrolladas posteriormente han tenido mayor impacto en las diarreas causadas por bacterias y parásitos (81).

La infección por *Rotavirus*, además de repercutir en la salud del niño, supone una alteración en la vida familiar, con un elevado impacto en la calidad de vida de los padres, habitualmente por pérdida de productividad (77, 82, 83). Las gastroenteritis agudas producen considerables disfunciones en la vida familiar habitual y, concretamente, las gastroenteritis por *Rotavirus* son las que producen mayor preocupación y deterioro en el comportamiento habitual de los niños (83, 84).

1.8 Estacionalidad del Rotavirus y otros agentes productores de gastroenteritis

En España, las gastroenteritis por *Rotavirus* (grupo A) siguen un ritmo estacional, con mayor incidencia entre los meses de Noviembre y Marzo (6, 22, 23, 25, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94), y afectan, sobre todo, a niños menores de dos años de edad (3, 6, 25, 42, 43, 56, 58, 64-67, 69-72, 75, 85, 86, 88, 91, 93-98).

En el caso del *Campylobacter*, diversos estudios muestran un aumento de los casos al final de la primavera y durante el verano (99, 100). La *Salmonella* se presenta con mayor frecuencia en verano y en niños de más de 2 años (6, 8, 42, 43, 64, 90, 100).

Sin embargo, las coinfecciones virales predominan en los meses de otoño (22). También existen variaciones en cuanto al inicio y duración de las epidemias en función del área geográfica.

ACTUALIZACIÓN

2. ACTUALIZACIÓN

2.1 GASTROENTERITIS

La OMS define diarrea como tres o más deposiciones al día, de heces blandas o líquidas, siempre con una frecuencia mayor que la habitual (101). La diarrea ocupa el 3º lugar entre las causas más frecuentes de muerte en menores de 5 años, después de la neumonía y las complicaciones por parto prematuro. Según los datos del 2008, cada año mueren en el mundo 8,795 millones de niños menores de 5 años, el 15% de ellos debido a diarrea y el 5% debido a *Rotavirus*. En 2011, la cifra total de muertes se estima en 6,7 millones de niños menores de 5 años, un 11% de ellas debidas a diarrea y un 3% a *Rotavirus*; la mayoría tienen lugar en África y Asia Sudoriental (102-106).

2.1.1 Epidemiología y costes de la infección por Rotavirus

La etiología de la gastroenteritis es habitualmente infecciosa, debida a virus, bacterias o parásitos. El grupo A de los *Rotavirus* es el más prevalente en infecciones en humanos. Aunque los serotipos G y P son independientes, hay asociaciones que se repiten con mayor frecuencia, como son G1P8, G2P4, G3P8 y G4P8. Otros circulantes como G9, G5, G8, G10 y G12, están aumentando su prevalencia en todo el mundo (4, 5, 17, 28, 58, 91, 93, 107, 108). A pesar de la variedad de serotipos en los distintos países, no existe una correlación entre serotipos/genotipos y gravedad clínica o edad de los pacientes infectados (58, 91, 107). Algunos autores hablan de mayor severidad con determinados serotipos (G4 en Tailandia y G9 en Brasil), aunque en ambos casos se trata de tamaños muestrales pequeños para extraer conclusiones (109, 110).

En Europa, el genotipo G1P(8) ha sido históricamente el más prevalente, pero G2P(4), G3P(8) y G4P(8) también han sido encontrados y,

más recientemente, G9P(8) ha emergido en muchos países y regiones (27, 58, 73, 98, 107, 111-113). En España el genotipo G9 se detectó por primera vez en la estación 1998-1999, como uno de los principales agentes causales de gastroenteritis por *Rotavirus*, ocupando el tercer lugar por orden de frecuencia (91). Antes del año 2005, los principales genotipos causantes de gastroenteritis por *Rotavirus* en nuestro país fueron el G1P(8) y G4P(8) (72, 88, 114), pero en ese mismo año G9 se presentó como el más frecuentemente aislado (24, 58, 98). En el periodo 2006-2007, G9 continúa siendo el genotipo más común, mientras que, en 2007-2008, 2008-2009 y 2010-2011, G9 disminuye y G1 se convierte, de nuevo, en el genotipo más frecuente (23, 25, 92); que también lo es en Francia, Alemania y Reino Unido (98).

En los últimos años se han identificado en Europa cepas emergentes cuya incidencia va en aumento, como son G8 y G12 (23, 25, 27, 92, 93). No sabemos qué tipo de *Rotavirus* infectará en cada estación y en cada país, porque la distribución estacional y geográfica de los distintos serotipos de *Rotavirus* ha sido impredecible (112, 113).

Virus strain	Virus protein and antigenic components				
	VP6 Group	VP6 Subgroup	VP7	VP4	NSP4
G1P[8]	A	II	G1	P[8]	B
G2P[4]	A	I	G2	P[4]	A
G3P[8]	A	II	G3	P[8]	B
G4P[8]	A	II	G4	P[8]	B
G9P[6]	A	I	G9	P[6]	A
G9P[8]	A	II	G9	P[8]	B
G10P[11]	A	I	G10	P[11]	A
G12P[6]	A	I	G12	P[6]	A
G12P[8]	A	II	G12	P[8]	B

*Antígenos compartidos entre las cepas virales comunes. Los antígenos compartidos son representados por el mismo sombreado. P(8) está frecuentemente asociado con la proteína viral VP6, subgrupo II y con la proteína no estructural 4 (NSP 4) B, mientras que P(4), P(6) y P(11) se asocian con el subgrupo I y NSP4 A (tomada de (111)).

En los países en vías de desarrollo, la diversidad de cepas poco habituales es mayor que en países desarrollados, y hasta un 30% de los niños están infectados por más de una cepa, lo cual sugiere una vía alternativa de transmisión, un mayor poder de infección o una dosis infecciosa superior (115).

Cada año, el *Rotavirus* causa aproximadamente 111 millones de episodios de gastroenteritis que requieren cuidados domiciliarios, 25 millones de visitas médicas, 2 millones de hospitalizaciones y 200000 muertes en niños menores de 5 años. A la edad de 5 años casi todos los niños habrán tenido un episodio de gastroenteritis por *Rotavirus*, 1 de cada 5 habrá recibido asistencia médica, 1 de cada 65 habrá ingresado y aproximadamente 1 de cada 300 habrá muerto. La mayoría de las muertes por *Rotavirus* (más del 80%) tienen lugar en países en vías de desarrollo (12, 79, 104, 106).

En países desarrollados, esta infección origina una gran morbilidad, con un elevado número de hospitalizaciones y actos médicos en la temporada de invierno, que suponen un elevado coste económico y social (12, 116).

Entre el 11,8% y el 53% de los ingresos por gastroenteritis aguda en menores de 5 años en España, son debidos a *Rotavirus* (6, 22, 56, 63-71, 85, 91, 98, 107). Estas diferencias se deben probablemente a la diversidad en el diseño de los distintos trabajos publicados y a la mejora en las técnicas de detección de *Rotavirus* en los últimos años. Los pacientes con infecciones por *Rotavirus* ingresan con mayor frecuencia (36, 63, 65, 94, 117, 118) y durante más tiempo que aquellos que padecen gastroenteritis de otras etiologías (65, 70, 117, 118). La duración media estimada de la hospitalización por gastroenteritis por *Rotavirus* en Europa es de 3 a 9 días (36, 57, 63-70, 85, 93, 98, 117, 118). El exceso de ingresos por *Rotavirus* durante los meses epidémicos se sitúa entre 66-67%, en diferentes estudios y áreas geográficas. Este cálculo se realizó tomando como base el mes con menor número de hospitalizaciones. Así, el porcentaje de ingresos por encima de esta base correspondería al exceso de hospitalización durante el

mes correspondiente (66, 69). Los ingresos debidos al *Rotavirus* se producen en los pacientes más jóvenes, mientras que los niños mayores son asistidos, con mayor frecuencia, en Atención Primaria (95).

En un estudio europeo prospectivo y multicéntrico, en menores de 5 años, se concluye que la frecuencia de gastroenteritis adquirida en la comunidad, con cultivo de heces positivo para *Rotavirus*, es del 43,4%, incluyendo muestras procedentes de pacientes hospitalizados (56,2%) y vistos en Urgencias (32,8%). Esta proporción varía entre países, desde el 29,8% en España hasta el 57,6% en Francia (98). El *Rotavirus* se asocia con mayor frecuencia a vómitos, deshidratación severa, fiebre e ingreso para sueroterapia intravenosa, según se demuestra en diferentes estudios (36, 44, 58, 62, 63, 72, 98). Otro estudio europeo, en el que España participa, teniendo en cuenta muestras obtenidas de pacientes hospitalizados y vistos en Urgencias, refleja que el porcentaje de gastroenteritis debidas a *Rotavirus* se sitúa en el 38%, siendo menor en pacientes que consultan en Atención Primaria (25%) (56). En nuestro país, entre el 11,5 y el 15% de los menores de 5 años que consultan a su Médico de Atención Primaria por gastroenteritis, presentan un cultivo positivo para *Rotavirus* (58, 72).

En la Unión Europea, se estima que anualmente se producen 3,6 millones de episodios de GEA por *Rotavirus* entre los 23,6 millones de niños menores de 5 años. Cada año, el *Rotavirus* suma unas 700000 visitas médicas, 72000-77000 hospitalizaciones y 230 defunciones. El coste total de las hospitalizaciones supone más de 109 millones de euros. Se asume que, por cada 32 niños que requieren cuidados en su domicilio, 8 necesitarán una visita médica y uno de ellos precisará ingreso. El *Rotavirus* constituye una importante carga para los Sistemas Públicos de Salud de la Unión Europea y, salvo por las muertes, el peso de la enfermedad es muy similar al de los países en vías de desarrollo (57, 78).

Concretamente en España, anualmente se infectan por *Rotavirus* unos 180000 niños menores de cinco años. Como consecuencia de ello, se producen 14000 ingresos hospitalarios, 41000 visitas a Urgencias, 48000

visitas al Centro de Salud, 3500 infecciones nosocomiales, y la pérdida de más de 200000 días de trabajo por parte de los padres. Además, se estima que, cada año, cerca de 74000 casos no solicitan asistencia sanitaria. En el mismo estudio se concluye que los costes anuales debidos a GEA por *Rotavirus*, en niños menores de 5 años en España, son de 28,6 millones de euros en el presupuesto del Sistema Nacional de Salud y 50 millones de coste social (96). En nuestro entorno, concretamente en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, se estima que 1 de cada 209 niños menores de 5 años de edad es ingresado cada año debido al *Rotavirus* y 1 de cada 26 niños recibe atención médica en consulta (67).

El coste por ingreso hospitalario atribuible al *Rotavirus* ha aumentado en España de 3 millones de euros en 2001 a casi 7 millones en 2005 y hasta 8,5 millones en 2006, lo que constituye una considerable carga económica para los Sistemas de Salud de países desarrollados (64, 65, 90, 117, 119). El estudio REVEAL, que incluye 7 países europeos, valora los costes directos e indirectos de las gastroenteritis agudas por *Rotavirus* en 3 niveles asistenciales (Unidad de Hospitalización, Servicio de Urgencias y Atención Primaria). El coste total por episodio de gastroenteritis por *Rotavirus* varía entre 166 y 473 euros en Atención Primaria, entre 334 y 770 euros en Urgencias y entre 1525 y 2101 euros en los Servicios de Pediatría.

Dentro de los costes indirectos, los días de trabajo perdidos por los padres suponen la carga económica más importante en todos los países incluidos. Según otros autores, en España, la media del número de días de trabajo perdidos por los padres por cada episodio de GEA por *Rotavirus* en los niños fue de 4-4,6 (77, 116).

Es importante tener en cuenta, además de los costes indirectos derivados del absentismo laboral de los padres, las comidas fuera de casa, los desplazamientos al centro médico o a la farmacia, el contrato de cuidadores y la compra adicional de pañales, soluciones de rehidratación oral, fármacos, dietas específicas o cremas de uso tópico. En un estudio multicéntrico realizado en España, incluyendo los 3 niveles asistenciales, se estimó que la media de costes indirectos causados por un episodio de

gastroenteritis aguda en menores de 5 años fue de 135,17 euros. Los costes de la gastroenteritis por *Rotavirus* fueron 1,74 veces mayores que las gastroenteritis de otras etiologías, sobre todo a expensas del absentismo de los padres (120).

2.1.2 Infección nosocomial por *Rotavirus*

Los *Rotavirus* constituyen la causa más frecuente de diarrea nosocomial, afectando en más del 95% de los casos a los menores de 2 años. La mayoría de las infecciones se producen durante los meses de mayor actividad del virus (Diciembre-Mayo). Los serotipos más frecuentemente implicados son G9P8 y G1P8. Se estima que el tiempo de ingreso se prolonga en casi un 50% en los casos de infección nosocomial por *Rotavirus*, con una mediana de 2-4 días más de hospitalización (57, 98, 121). El papel de otros virus (*Norovirus*, *Astrovirus* y *Adenovirus*) está infraestimado, sin embargo el *Norovirus* supone 17-46% de casos de diarrea nosocomial en niños en los que se ha realizado de forma sistemática la búsqueda de dicho germen (122).

En España, la incidencia acumulada de gastroenteritis nosocomial se estima entre 6 y 9 casos por cada 100 pacientes ingresados y expuestos (menores de 2 años), siendo el *Rotavirus* responsable de entre 3 y 5 casos por cada 100 pacientes ingresados, y el *Astrovirus* de 0,3 casos por cada 100 pacientes (7, 121). Es importante considerar la eliminación fecal asintomática de *Rotavirus* del grupo A, en niños hospitalizados, como uno de los factores de transmisión en la infección nosocomial (7). Un estudio español muestra que las infecciones asintomáticas son más frecuentes en niños menores de 6 meses e incluso en menores de 3 meses de edad (7). Aproximadamente uno de cada cuatro niños que salen del hospital con diagnóstico de gastroenteritis por *Rotavirus*, es de origen nosocomial (7, 70).

El principal vector de transmisión son los trabajadores contaminados, la mayoría no infectados. El *Rotavirus* se encuentra en las manos del 76-78% del personal sanitario que cuida niños con *Rotavirus* adquirido en la comunidad y del 20% de trabajadores que no cuidan niños. El *Rotavirus* puede sobrevivir unos pocos días en las manos y de 1 a 10 días en superficies secas (juguetes, instrumental médico...), en ambientes con poca humedad. La importante participación del transportador asintomático contribuye a extender el virus, dado que no se toman precauciones en ausencia de los síntomas típicos. Como parte de la prevención, el lavado de manos apropiado es la medida más importante y efectiva (122).

Se han descrito diversos factores de riesgo asociados a las infecciones nosocomiales por *Rotavirus*, como los días de hospitalización, edades tempranas, personal insuficiente, escaso cumplimiento de los procedimientos de higiene, material desechable limitado y presencia de gran número de visitas por cada paciente en las Salas de Hospitalización. Otros factores de riesgo subyacentes han sido también identificados, como prematuridad, bajo peso al nacimiento, inmunodeficiencias severas, malnutrición y otras enfermedades asociadas con estancias más prolongadas (como es el caso de las bronquiolitis). Solo unas pocas publicaciones estiman el coste de la infección nosocomial por *Rotavirus* en determinados países europeos. Entre ellos, el coste por cada caso de infección nosocomial por *Rotavirus* oscila entre 800-2500 euros por infección, teniendo en cuenta los días de prolongación de estancia hospitalaria, aunque es difícil comparar los datos debido a la diferente metodología, periodos de estudio, rango de edad, costes sanitarios y política de ingresos (57, 121, 122).

2.1.3 Vacunas: desarrollo y situación actual

Ante los datos de morbilidad y coste asistencial que han revelado diferentes estudios, se han desarrollado vacunas contra el *Rotavirus* específicas, inocuas, efectivas y especialmente diseñadas para prevenir las muertes en países en desarrollo. En 1983, Vesikari y cols hicieron el primer ensayo de una vacuna oral con cepa bovina (123). Tanto en humanos como en animales, son frecuentes las coinfecciones con diferentes cepas de *Rotavirus*, lo que permite la reordenación de genes de una cepa a otra, dando lugar a nuevas cepas, denominadas cepas resortantes. Este mecanismo de producción de nuevas cepas se ha utilizado de forma artificial en los laboratorios, con objeto de conseguir cepas vacunales de *Rotavirus* y de virus Influenza. La primera vacuna oral utilizada en programas de vacunación infantil fue RotaShield[®], una vacuna tetravalente resortante de *Rotavirus* simio-humano, autorizada en Septiembre de 1998 en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) (124). En Julio de 1999, tras la administración de la vacuna en más de 600000 lactantes americanos de 2 a 6 meses de edad, se comunicaron al Sistema de Vigilancia Pasiva dependiente de la FDA y de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, 15 casos de invaginación intestinal, la mayoría tras la primera dosis de la vacuna y en la primera semana tras la administración de la misma (125).

Como consecuencia de ello, los CDC recomendaron posponer la vacunación con el fin de disponer de información adicional, para finalmente retirarla del mercado y suspender definitivamente la recomendación de empleo de la vacuna en niños americanos (126). Posteriormente, diversos estudios señalaron una relación causal entre RotaShield[®] y el desarrollo de invaginación intestinal (127-133). El riesgo se concentraba entre el tercer y el séptimo día tras la vacunación, sobre todo tras la primera dosis. Después de la revisión de estudios de casos y controles en poblaciones vacunadas, se consideró la invaginación intestinal como un efecto adverso infrecuente (1/10000 vacunados) y, sobre todo, en relación con la edad de administración de la primera dosis, ya que el 80% de los casos de

invaginación tuvieron lugar en niños vacunados con la primera dosis, más allá de los 3 meses de edad (127).

En diferentes estudios epidemiológicos, no ha sido posible establecer una relación temporal entre la infección natural por *Rotavirus* y el desarrollo de invaginación intestinal (132). El agente etiológico más frecuentemente asociado ha sido el *Adenovirus*, encontrándose hasta en el 40% de los casos de invaginación intestinal (134). Recientemente se ha documentado un pequeño incremento en el riesgo de invaginación intestinal, en relación con las actuales vacunas de *Rotavirus* (1,5-2 casos/100000 vacunados) en Australia y América Latina (135, 136), sobre todo entre 1 y 7 días después de la administración de la 1ª dosis (137). También en Estados Unidos, con 1-3 casos/100000 vacunados (138, 139) entre el 3º y 6º día tras la primera dosis (139), lo que aún no se ha demostrado en otros países. Estos datos obligan a continuar con una vigilancia postcomercialización de las vacunas anti*Rotavirus*. Sin embargo, los beneficios obtenidos en cuanto a descenso de la morbimortalidad son muy superiores a los hipotéticos riesgos con las vacunas actuales, por lo que la OMS, en 2011 y 2013, ratifica la recomendación de la vacunación universal contra dicho germen (140-142), y los CDC continúan recomendando la vacunación a todos los lactantes de Estados Unidos (138, 143).

La nueva generación de vacunas contra el *Rotavirus* la componen Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica) y Rotateq® (Sanofi Pasteur MSD, Francia). Ambas vacunas fueron registradas por la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) en 2006 (124). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó su comercialización en España en marzo y julio de 2006 respectivamente. Ante la aparición de datos relacionados con la presencia de material genético de circovirus porcino en estas vacunas, en el año 2010 la AEMPS decidió limitar el suministro de lotes de ambas vacunas, aunque, 5 meses después, desde noviembre de 2010 se mantiene la decisión de limitar la liberación de la vacuna Rotarix® y autorizar la distribución normal de la vacuna Rotateq® (144-147).

El Rotarix[®] es una vacuna monovalente (serotipo G1P1), viva y atenuada, de origen exclusivamente humano, que ofreció una protección frente a la gastroenteritis grave por *Rotavirus* y la hospitalización asociada de un 85-100% (97, 124, 148, 149). La escala de 20 puntos de Vesikari se ha utilizado en los diferentes estudios clínicos que evalúan la eficacia de las vacunas anti*Rotavirus*, para ser uniformes en la valoración de la severidad de los episodios de diarrea (150). Actualmente retirada del mercado, el esquema vacunal del Rotarix[®] consta de 2 dosis, la primera a partir de las 6 semanas de edad con un intervalo de, al menos, 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debe estar finalizada a las 24 semanas de edad (151). Esta vacuna fue aprobada en primer lugar en Méjico, en el año 2004, y posteriormente en más de 116 países, incluyendo Estados Unidos y la Unión Europea (15).

El Rotateq[®] es una vacuna pentavalente resortante de *Rotavirus* bovino (P5)-humano (G1, G2, G3, G4, P8), de virus vivos atenuados, que mostró una disminución en la incidencia de gastroenteritis grave por *Rotavirus* del 98%, y en la hospitalización y necesidad de acudir a los Servicios de Urgencias por gastroenteritis por *Rotavirus* del 94,5%, en estudios pivotaes de eficacia y seguridad (152, 153). La administración de esta vacuna se completa con 3 dosis, la primera a partir de las 6 semanas y no más tarde de las 12 semanas, con intervalos de al menos 4 semanas entre dosis, todo ello antes de las 32 semanas de edad (154). Rotateq[®] ha sido aprobada en 97 países de todo el mundo, incluyendo la Unión Europea y Estados Unidos (15).

En 2007 la OMS recomendó la inclusión de estas dos nuevas vacunas en los programas de inmunización de los distintos países en América y Europa, en base a los cruciales ensayos clínicos en estas regiones (155). En Abril de 2009 la OMS hizo extensiva esta recomendación a todo el mundo, tras la revisión de los datos de los ensayos clínicos llevados a cabo en África y Asia, y los estudios postcomercialización del continente americano (156), con una fuerte recomendación para países donde las muertes por diarrea suponen más de un 10% de la mortalidad en menores

de 5 años (15). Además de los efectos protectores directos de la vacunación, se espera que las vacunas contra el *Rotavirus* reduzcan el número de casos entre los niños no vacunados, debido a una reducción en la transmisión del virus en la comunidad (157-159).

La vacunación universal contra el *Rotavirus* debe incluir poblaciones pediátricas específicas, como prematuros, desnutridos y niños inmunocomprometidos (incluyendo a los infectados por el VIH), y las vacunas deben ser seguras y efectivas para estos niños (15). La utilización de las vacunas en prematuros ha demostrado ser segura y bien tolerada (160).

La autorización de estas 2 vacunas en Europa, en 2006, generó la necesidad de recomendaciones para su uso. Para el Rotarix[®], se formó en 2004 un grupo asesor europeo, el Paediatric *Rotavirus* European Committee (PROTECT). En el caso del Rotateq[®], se estableció el European *Rotavirus* Vaccination Advocacy Committee. Estos 2 grupos desarrollaban recomendaciones para la vacunación del *Rotavirus* de forma independiente, financiados por distintos fabricantes. Para evitar esta duplicidad, se formó un nuevo grupo de expertos con miembros de ambos grupos asesores y miembros representativos de la European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) y de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Este último grupo de expertos recibió financiación de las 2 compañías farmacéuticas y redactó las recomendaciones basadas en la evidencia para la vacunación contra el *Rotavirus* en Europa, realizando revisiones sistemáticas de la literatura sobre la carga de la gastroenteritis por *Rotavirus* y las evidencias publicadas del Rotarix[®] y del Rotateq[®] (161).

Ambas sociedades europeas recomiendan la vacunación frente al *Rotavirus* a todos los niños y su incorporación a la mayoría de los calendarios vacunales europeos, de forma separada o conjunta con otras vacunas inactivadas. En los países europeos donde la vacuna de la polio oral se sigue utilizando, la administración concomitante de la vacuna del *Rotavirus* no se recomienda (162, 163). Debido a que las vacunas de la

polio y del *Rotavirus* contienen cepas de virus vivos atenuados que se replican en el intestino, existe potencial de interferencia mutua. La vacuna contra el *Rotavirus* no interfiere con la respuesta inmune a la vacuna de la polio oral. Aunque la respuesta inmune tras la primera dosis de la vacuna del *Rotavirus*, administrada de forma conjunta con la primera dosis de la vacuna contra la polio, ha sido casi siempre menor que cuando la vacuna se administra de forma independiente, la eficacia de la vacuna es alta (164-168).

La vacunación frente a *Rotavirus* en España no forma parte del calendario de vacunaciones sistemáticas del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y, por lo tanto, no está financiada por la Administración Sanitaria. No obstante, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría incluye la vacuna contra el *Rotavirus* en sus recomendaciones desde 2008, basándose en criterios epidemiológicos, de eficacia y seguridad de la misma. Varias sociedades científicas como la Asociación Española de Pediatría, Asociación Española de Vacunología, Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, consideran que la vacunación frente al *Rotavirus* constituye una medida preventiva recomendable para todos los niños de nuestro país (144, 146, 169-171). En un estudio reciente sobre el impacto de la retirada temporal de las vacunas frente al *Rotavirus* en España, se ha demostrado que aumentaron los ingresos por *Rotavirus* según disminuía la cobertura vacunal (172).

En otros países europeos como Finlandia, Austria, Bélgica, Luxemburgo, Alemania, Reino Unido, Finlandia, Noruega y Estonia las recomendaciones se han traducido en la incorporación de las vacunas contra el *Rotavirus* a sus programas de vacunación infantil (173-177), sumando un total de 51 países en todo el mundo (34). En la India, la alianza entre científicos de dicho país y de Estados Unidos ha permitido desarrollar una nueva vacuna contra el *Rotavirus* (Rotavac[®]), que ya ha completado la tercera fase de los ensayos clínicos y se encuentra pendiente de aprobación por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y representará una

alternativa más asequible a las otras 2 vacunas que se encuentran en el mercado, con una eficacia similar. Se trata de la primera vacuna frente al *Rotavirus* creada, desarrollada y fabricada en un país en vías de desarrollo (178-180). Por último, LLR es una vacuna viva atenuada, monovalente (G10P12), derivada de cordero, que se administra por vía oral en tres dosis y fue desarrollada por el Lanzhou Institute of Biological Products de China, autorizada en este país en 2000, aunque no disponemos de datos sobre su eficacia y seguridad (15).

En España se llevó a cabo un estudio reciente sobre los beneficios potenciales de un programa de vacunación universal con Rotateq[®], y concluyó que se reduciría la carga de la gastroenteritis por *Rotavirus* en un 75%. Esto supondría un ahorro de 22 millones de euros para el Sistema Nacional de Salud y 38 millones de euros en gastos sociales (96). Estos resultados son similares a los encontrados en otros países europeos, con una reducción en la carga de la enfermedad del 74% (82). Estos datos se han confirmado tras la introducción de la vacuna con una efectividad del 78% para prevenir las gastroenteritis por *Rotavirus* y del 83% para prevenir los ingresos por *Rotavirus* (94), llegando hasta cifras de 91,5% y 95,6% respectivamente (118). No se encuentran diferencias en cuanto al tipo de vacuna utilizada (monovalente o pentavalente). Esta protección es evidente desde la primera dosis de vacuna, si bien la efectividad es bastante inferior a la alcanzada en niños con la pauta vacunal completa (118). Aunque en los análisis coste-utilidad, realizados recientemente, se concluye que la introducción de la vacunación universal frente al *Rotavirus* con Rotateq[®], no sería eficiente en España, sí podría serlo con una reducción a la mitad del precio de la vacuna (55, 181). Esto es concordante con un estudio llevado a cabo en Castilla y León en el que se analiza el impacto de un programa de vacunación con Rotarix[®] y Rotateq[®], medido como disminución en la carga de la enfermedad y en los costes asociados durante los primeros 5 años de vida, y se deduce que no sería coste-efectivo debido al elevado precio de dichas vacunas (182), al igual que en otro estudio realizado en Cataluña (70).

En países en vías de desarrollo, la protección de la vacuna ha sido menor que en países desarrollados (183-187). Es más, en Nicaragua, la eficacia en el segundo año de vida fue menor que la observada en el primer año (32% versus 69%) (187). Lo mismo se demostró poco después en África (20% frente a 64%), posiblemente debido a niveles elevados de anticuerpos transplacentarios, alta tasa de niños amamantados, infecciones entéricas simultáneas y mayor prevalencia de malnutrición (183). Aunque la eficacia de las vacunas anti*Rotavirus* es menor en países en desarrollo que en los desarrollados, la mayor carga de enfermedad severa en los países más pobres se traduce en una mayor reducción absoluta de las gastroenteritis severas por *Rotavirus* (15, 186). En estos países, donde la eficacia y cobertura vacunal tiende a ser menor, es importante tener en cuenta los beneficios indirectos de la vacunación, puesto que podrían compensar la menor eficacia directamente proporcionada por la vacuna (188) y podríamos considerarlas una intervención coste-efectiva (80).

El desarrollo de una vacuna contra el *Campylobacter* se ha visto entorpecido porque se desconocían los mecanismos de virulencia y la complejidad antigénica de estos microorganismos. No obstante, el estudio de proteomas ha permitido identificar el principal factor patogénico del *Campylobacter*, para diseñar una vacuna segura y efectiva a partir de secuencias peptídicas que no se encuentren presentes en los huéspedes humanos (189).

Por otra parte, y con objeto de mejorar las estrategias preventivas, sería conveniente conocer las variaciones anuales del momento de presentación de las epidemias de gastroenteritis. De este modo podríamos estar preparados y optimizar los recursos para los periodos de mayor afluencia de pacientes tanto a los Centros de Salud como a los Servicios de Urgencias. La repetición de las epidemias cada año les confiere ritmicidad. La ciencia que estudia la variabilidad en los seres vivos es la Cronobiología (190) y es el eje de este trabajo. Nuestro estudio pretende aplicar la metodología cronobiológica al análisis de la variabilidad de presentación de las gastroenteritis agudas en nuestra Comunidad Autónoma. En base a esto

podemos conocer mejor el comportamiento de este tipo de enfermedades y así tomar las medidas oportunas para la gestión y el manejo de las mismas.

2.1.4 Impacto tras la introducción de las vacunas

En países en los que se ha llevado a cabo la vacunación, se observa una disminución en el total de gastroenteritis atendidas en Atención Primaria (191-194), una circulación disminuida del *Rotavirus* y una reducción de los ingresos hospitalarios esperados como consecuencia de la infección por dicho germen (32, 191-227), así como en el total de gastroenteritis (194, 219-222, 224-228), incluso con pautas de vacunación incompletas (194, 207, 214-216, 229). También se ha demostrado una disminución de la mortalidad por gastroenteritis de cualquier etiología en niños de 0 a 5 años (230). Estos cambios son concordantes con los modelos que estiman el impacto de la introducción de la vacuna en Estados Unidos (231, 232) y con los estudios postcomercialización que reflejan unos resultados similares a los de los ensayos de eficacia (193, 207, 223, 224). Estos demuestran que la protección que confiere la vacuna se prolonga durante el segundo año de vida en países desarrollados (185, 215-217, 233), así como en países con ingresos medios-bajos (234) y en un ensayo clínico llevado a cabo en 10 países latinoamericanos de nivel medio-alto (225). También existe evidencia de que las vacunas contra el *Rotavirus* protegen frente a genotipos no incluidos en ellas, tanto en los ensayos de eficacia como en los estudios realizados tras su utilización en diversos países (97, 148, 152, 225, 234-237).

El impacto de la vacunación en países como Brasil y México ha sido sorprendente, con una disminución de 80000 ingresos y 1300 muertes por diarrea cada año, en ambos países (136). En EEUU se estima una disminución en la incidencia anual de los ingresos por *Rotavirus* de 1,3-1,8 a 0,25-0,6 por cada 1000 menores de 5 años, comparando la era pre y postvacunal (205, 221). Tras la introducción de la vacunación contra el

Rotavirus, cabe destacar un claro descenso en el número de infecciones nosocomiales por dicho germen (194, 199, 218), mientras que las infecciones hospitalarias por otros virus (influenza o virus respiratorio sincitial) se han mantenido estables (199).

Los datos disponibles de los primeros años postvacunación muestran una importante reducción en la enfermedad por *Rotavirus* entre grupos de edad no incluidos en criterios de vacunación (191, 192, 194, 200, 203, 204, 219, 222, 238-240). Aún no disponemos de datos suficientes para aclarar si la introducción de la vacuna contra el *Rotavirus* permitiría a otros genotipos P y G, que no estén cubiertos por las vacunas actuales, emerger e infectar a la población general. Este tipo de análisis es difícil, debido a la fluctuación cíclica de los genotipos en las distintas áreas geográficas y de un año a otro (188, 241). Por eso es importante la vigilancia de los cambios antigénicos en las proteínas de superficie del *Rotavirus* en los países en los que se están administrando las vacunas (242), así como mejorar los sistemas de vigilancia, las pruebas de detección (243) y poner en marcha estudios epidemiológicos que analicen la efectividad de las vacunas frente al *Rotavirus*, como los propuestos recientemente por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (244, 245).

Debido a que la mortalidad de la infección por *Rotavirus* en Europa es baja, a pesar de la significativa carga socioeconómica que, directa o indirectamente, supone la enfermedad, con frecuencia ésta se percibe como leve y de importancia menor. No hay duda de que la vacunación previene los casos graves de gastroenteritis aguda por *Rotavirus*, disminuye el número de ingresos por esta infección, así como las visitas médicas y, por lo tanto, los costes derivados y pérdidas de días de trabajo por parte de los padres (30, 77). En Estados Unidos también queda demostrado que, después de la implantación de la vacuna, el coste médico total por año disminuye de forma muy significativa (221, 246).

2.1.5 Manejo, diagnóstico y tratamiento de la infección por Rotavirus

La gastroenteritis aguda es un proceso autolimitado y, en la mayoría de los casos, solo es necesario realizar una adecuada historia clínica y exploración física para establecer las indicaciones más oportunas. La gravedad de la diarrea está en relación con el grado de deshidratación, que clínicamente se refleja como porcentaje de pérdida ponderal. Hablamos de deshidratación leve con una pérdida ponderal de menos del 3% del peso corporal, moderada cuando la pérdida de peso se sitúa entre el 3% y el 9%, y grave cuando es superior al 9% del peso corporal. En lactantes nos referimos a deshidratación leve con una pérdida ponderal menor del 5%, moderada entre el 5 y 10% y severa por encima del 10% (3). Es importante concretar en la historia clínica si la diuresis es normal, lo que indica ausencia de deshidratación. En cuanto a los signos clínicos que indican deshidratación, se encuentran: pérdida de turgencia cutánea, respiración anormal, relleno capilar lento, mucosa oral seca, ausencia de lágrimas y alteración neurológica. En los casos de deshidratación grave, se recomienda la determinación de glucosa, electrolitos y bicarbonato, siendo este último el parámetro más útil para valorar el estado de hidratación (2).

En cuanto al diagnóstico etiológico, el conocimiento del agente causal no va a influir la mayoría de las veces en el abordaje terapéutico de la diarrea, por lo que no está indicado de forma rutinaria solicitar el coprocultivo y se reserva para pacientes inmunodeprimidos, diarrea mucosanguinolenta, ingreso hospitalario, diagnóstico dudoso, diarrea prolongada, sospecha de toxiinfección alimentaria y viaje reciente al extranjero (2).

La ESPGHAN, junto con la ESPID, han elaborado unas guías para el manejo de las gastroenteritis agudas en niños europeos. Según estas guías, el tratamiento de primera línea, en los pacientes con gastroenteritis, debe ser la rehidratación oral con soluciones hipotónicas (60 mEq de sodio/litro) (2). De esta manera conseguimos una reducción de la estancia hospitalaria

y del número de efectos adversos graves (247). Si la rehidratación oral no es posible, pasaremos a la rehidratación enteral y, en último término, a la vía intravenosa. Posteriormente, se recomienda que la instauración de la alimentación completa habitual del niño tenga lugar después de 4 horas de rehidratación oral. Esto conduce a una mayor ganancia de peso y no prolonga la duración de la diarrea, además de mejorar el bienestar del niño al poder comer libremente (2).

En los últimos años, los probióticos han surgido como un nuevo elemento de prevención y tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, mostrando un beneficio clínico moderado (disminución de la duración del episodio) en el tratamiento precoz de la diarrea, sobre todo por *Rotavirus* y en los niños más pequeños. La base para su uso es su papel modificador de la composición de la flora intestinal colónica y su acción contra los agentes patógenos. Los más efectivos hasta el momento son *Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardii*. Los suplementos con zinc, recomendados por la OMS en países en desarrollo, reducen la severidad, la duración y la incidencia de diarrea en los meses posteriores. El uso de fármacos como inhibidores de la motilidad intestinal, modificadores de la secreción intestinal y sustancias adsorbentes, no está indicado en la población pediátrica, por no haberse demostrado su eficacia y por sus efectos secundarios. El Racecadotril (Tiorfan[®]) puede considerarse como parte del manejo de la gastroenteritis, siempre asociado a la rehidratación oral, debido a que disminuye la hipersecreción de agua y electrolitos en la luz intestinal y reduce así la intensidad y duración de la diarrea. Son necesarios más estudios para garantizar su seguridad y eficacia en pacientes que no estén hospitalizados. En determinados casos se puede utilizar el Ondansetrón, aunque no se recomienda su uso de forma rutinaria. El uso de antibióticos en las gastroenteritis agudas bacterianas no es necesario de forma rutinaria, se reserva para patógenos específicos y en situaciones clínicas específicas, como pueden ser los pacientes inmunodeprimidos (2). Dado que la vía de contagio principal es la fecal-oral, es fundamental reforzar la higiene ambiental en el medio familiar, con limpieza adecuada de manos y objetos manipulados por niños con diarrea (3).

2.2 CRONOBIOLOGÍA

2.2.1 Concepto

La Cronobiología es la ciencia (logía) que estudia los ritmos (cronos) biológicos (bios). Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual, sino que forman parte de la adaptación del organismo al entorno, hecho fundamental para la supervivencia de las especies. En 1971 se crea la Sociedad Internacional de Cronobiología. Destacan las investigaciones realizadas por Hellbrüge, Parmelee, Kleitman, Englemann, Dreifus-Brisac, Anders, y por el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Minneapolis, que, bajo la dirección de F. Halberg, desarrolla un modelo matemático necesario para el análisis de la ritmicidad de los procesos biológicos. Durante las últimas décadas, esta disciplina ha experimentado un notable impulso, con importantes avances en la investigación acerca de la variabilidad fisiológica del organismo vivo (190, 248-255).

2.2.2 Ritmos biológicos

Se define ritmo como la secuencia de eventos que se repiten de forma estable a lo largo del tiempo, en el mismo orden y con igual intervalo. Es sinónimo de ciclo y oscilación (248). La expresión fisiológica de la vida se basa en la sucesión alternante de períodos de actividad y reposo que conforman un ciclo, de cuya repetición a lo largo del tiempo resulta un ritmo biológico. Este movimiento uniforme de una actividad vital, es lo que recibe el nombre de biorritmo. Así, la actividad rítmica es una propiedad fundamental de toda materia viva y por ello la ritmicidad de las variables y funciones fisiológicas y el carácter cíclico de los actos conductuales son una característica común a todos los organismos. El ritmo es un fenómeno universal. Esta peculiaridad se pone de manifiesto en muchos procesos como la toma de alimentos y líquidos, la actividad motriz o la reproducción. Muchos de los procesos fisiológicos fluctúan en consonancia con los

comportamentales y el motivo no es otro que la necesidad de adaptación. El comportamiento y los sistemas biológicos subyacentes se acoplan a las exigencias provenientes del medio externo, y así alcanzan el nivel óptimo cuando el organismo lo requiere, dando una respuesta adecuada en relación con los imperativos externos (190, 256, 257).

La programación temporal permite que los organismos estén preparados con antelación, para así hacer frente a los cambios de las circunstancias del ambiente que les rodea (190). El interés por los ritmos oscilatorios se debe al papel que desempeñan en el mantenimiento de la salud y en el desarrollo de algunos estados patológicos (190, 258).

Según Halberg, un ritmo biológico es el cambio de una función fisiológica que recurre con un patrón de onda reproducible y con significación estadística, por lo que, para caracterizar un ritmo biológico, se pueden utilizar procedimientos análogos a los que se emplean para el análisis de cualquier otro acontecimiento periódico. La física es una ciencia que analiza muchos fenómenos repetitivos, como el movimiento de un péndulo o la trayectoria de un satélite, hecho que ha permitido elaborar una terminología matemática para describirlos, lo que puede ser aplicado a cualquier actividad que presente oscilaciones regulares. En biología ningún proceso se corresponde exactamente con una función matemática, pero cualquier fenómeno cíclico puede asemejarse a una función sinusoidal y representarse gráficamente como ella, asumiendo que se aproxima a la serie temporal de los valores que se han observado en la realidad. La presencia de ritmo o sus armónicos se puede demostrar a través del método cosinor. Con este análisis se obtiene una curva coseno adaptada, en la que se identifican diversos parámetros. La adaptación de una curva coseno a un ritmo se hace por el método de regresión de los mínimos cuadrados. Los términos fundamentales para su descripción son (190, 251, 252, 259-262):

1) Período: es el tiempo necesario para que una oscilación describa un ciclo completo. Partiendo de una posición inicial determinada, será el tiempo

transcurrido hasta que el fenómeno vuelve a encontrarse en una situación equivalente a la primera.

2) Frecuencia: es el inverso del período, y se expresa en ciclos por unidad de tiempo.

3) MESOR (Midline Estimating Statistic of Rhythm): es el valor promedio de un ritmo variable sobre un único ciclo, sobre el cual oscilan todas las mediciones del fenómeno. Es dinámico y variable a lo largo del tiempo.

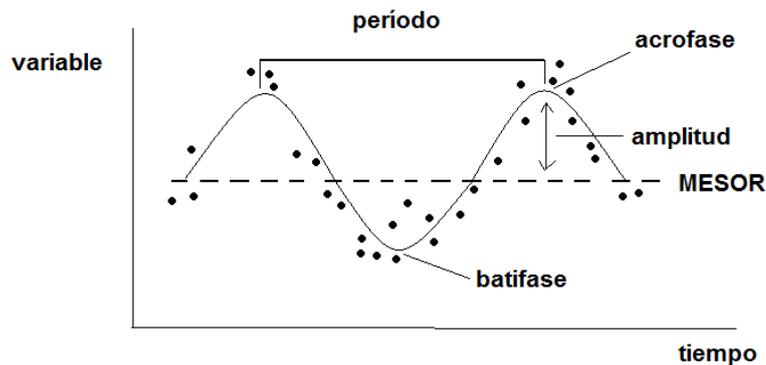
4) Amplitud: corresponde a la mitad de la altura que separa un máximo de un mínimo, y se calcula restando el MESOR al valor de un pico máximo de la función coseno.

5) Fase: describe en qué momento del ciclo se encuentra el fenómeno estudiado, es decir, el valor intrínseco de un ritmo en un instante concreto. Si se parte de una representación gráfica, la fase habitualmente se mide tomando como referencia un origen fijado con anterioridad en el eje de abscisas. Cada fase de un ritmo puede ser expresada en grados de una circunferencia, por lo que una oscilación completa se correspondería con un recorrido de 360° (cosinor polar).

6) Acrofase: es el tiempo en el que se verifica el máximo valor alcanzado por la variable en la curva coseno adaptada. Si dos ritmos biológicos diferentes se encuentran en fase, sus acrofases suceden en el mismo momento.

7) Batifase: es el tiempo en el cual se verifica el valor mínimo de la variable en la curva coseno adaptada.

Para describir las características rítmicas de un fenómeno, se dan los valores que definen la senoide que mejor se adapta a los datos experimentales. El primer objetivo es conocer el período, sin el cual no es posible fijar la amplitud y tampoco la fase.



*Representación de la curva coseno y parámetros empleados en Cronobiología.

Cuando lo que se trata es de descubrir la presencia de ritmos ocultos o confirmar de forma objetiva la aparente ritmicidad de un fenómeno, se emplean distintos procedimientos matemáticos que ofrecen una indicación del predominio relativo de ciertas bandas de frecuencia, como la transformada rápida de Fourier, el modelado adaptativo de Widrow y Kalman y no adaptativo como el de la máxima entropía. Los métodos del análisis espectral necesitan de un elevado número de cálculos repetitivos y por ese motivo Halberg los considera el trabajo microscópico del cronobiólogo (190, 255).

Los ritmos biológicos abarcan una gran gama de frecuencias y así, en el ser humano, se pueden encontrar desde ritmos que oscilan una vez por fracción de segundo, como el ritmo alfa del EEG, hasta aquéllos que oscilan una vez por varios segundos, como el ciclo respiratorio y, más aún, los que se presentan una vez al año (248). De este modo, existen distintos tipos de ritmo dependiendo de su frecuencia (190): A) De frecuencias altas, cuyo período está comprendido entre fracciones de segundo y 30 minutos. B) De frecuencias medias, con un período mayor de 30 minutos e inferior a 6 días. Dentro de este grupo, aquellos ritmos con período comprendido entre 30 minutos y 20 horas reciben el nombre de ultradianos por tener una frecuencia mayor de un ciclo al día. Los ritmos biológicos con un período comprendido entre las 20 y las 28 horas se denominan circadianos o

nictamerales, es decir, con frecuencia de un ciclo al día (secreción de cortisol, ritmo sueño- vigilia). Estos ritmos circadianos constituyen el reloj biológico más importante, por medio del cual cada organismo se adapta al medio externo y controla su propio gasto energético. Por último, los ritmos cuyo período está entre las 28 horas y los 6 días son los infradianos. C) De frecuencias bajas, en los que el período supera los 6 días y que, según los ciclos que los constituyen, pueden ser circaseptanos o semanales si su período se aproxima a los 7 días, circatrigintanos o mensuales, estacionales o circanuales (257, 263).

Los fenómenos rítmicos endógenos se adaptan, como ya hemos comentado, a las variaciones ambientales, de tal forma que se denomina sincronizador a toda modificación del medio externo que tiene la capacidad de reajustar la fase de un ritmo biológico o, lo que es lo mismo, todo factor del ambiente que puede modificar los parámetros que caracterizan a un ritmo biológico. El sincronizador circadiano por excelencia es la alternancia luz-oscuridad, que en el hombre tiene una naturaleza preponderantemente sociológica en relación al descanso nocturno y la actividad diurna. También pueden existir otros sincronizadores, tales como las variaciones periódicas de la temperatura, el ruido, los olores, la humedad, los factores sociales, la actividad laboral, la presencia o ausencia de alimentos, la presión atmosférica, los campos eléctricos, el ruido y la temperatura, entre otros (190, 257).

Los factores sociales armonizan ritmos en la especie humana y permiten una cierta adecuación por la propia interacción entre los individuos, sobre todo cuando la luz no es accesible. Estos estímulos pueden ser incluso los sincronizadores más importantes de los ritmos biológicos humanos, porque es la especie que más intensamente controla los factores ambientales. La fisiología y el comportamiento de los seres vivos se sincronizan con el período de diversos factores ambientales, aunque también existe un denominado reloj interno o endógeno responsable de la medida del tiempo y del acoplamiento de los procesos internos a las variaciones del ambiente (190).

2.2.3 Subespecialidades

La cronobiología incluye la cronofisiología, la cronopatología y la cronofarmacología. Ésta, a su vez, se compone de cronoterapia y cronotoxicología (248). La cronopatología analiza los síntomas y enfermedades que muestran patrones de presentación relacionados con los relojes biológicos, mientras que la cronofarmacología estudia la eficacia de los fármacos según su comportamiento cronobiológico (251, 264).

La cronobiología identifica y analiza los mecanismos de muchos ritmos biológicos en los seres vivos y, con ello, la variable susceptibilidad del organismo a diferentes agentes físicos o químicos, incluidos los fármacos, que también presentan unos cambios periódicos y previsibles. Por este motivo, una rama importante de la cronobiología es la cronofarmacología (190, 251).

La cronotoxicología fue enunciada por Halberg en un estudio en ratones y confirmada en posteriores trabajos, con la evidencia de que la vulnerabilidad del organismo depende de la fase del ritmo circadiano en el cual se administra una sustancia, por lo que los efectos de los medicamentos varían en función del tiempo biológico en el que actúan (248).

2.2.4 El ritmo en el hombre

A lo largo de la evolución, las especies han tenido que realizar adaptaciones a los cambios en las condiciones ambientales, como las que constituyen los cuatro grandes ciclos geofísicos, el ciclo día-noche, el ciclo lunar, las estaciones y las mareas (190).

La mayoría de datos acerca de los ritmos biológicos en el ser humano corresponden al adulto. Aunque la edad pediátrica, caracterizada por el crecimiento y desarrollo, es de gran interés en relación a la adquisición y

maduración progresiva de los ritmos circadianos, el problema es que la experimentación en los niños se ve limitada por diversos aspectos como la dificultad en la recogida de muestras repetidas, las razones éticas en los más pequeños y la escasa colaboración voluntaria (248).

Como hemos comentado, existen 4 ritmos que en condiciones naturales se sincronizan con ciclos geofísicos: las mareas, el día y la noche, las estaciones y las fases de la luna. El ritmo que más claramente se manifiesta, es conocido como circadiano, del latín *circa*, alrededor y *dies*, día, y tiene un período de aproximadamente 24 horas, con un margen de 4 horas (248, 265-268).

Los eventos neuroendocrinos y el control hormonal son un buen ejemplo de la programación temporal. El conocimiento de la ritmicidad hormonal demuestra que determinadas sustancias tienen períodos de secreción más cortos de 20 horas, como la GH y la LH-RH, con ritmos ultradianos. También el sueño REM posee un ritmo ultradiano, con períodos nocturnos de unos 90 minutos. Los máximos y mínimos de las actividades rítmicas no se distribuyen al azar. En el ser humano, la capacidad del sistema nervioso, la actividad pulmonar y cardiovascular, la fuerza muscular y distintas actividades metabólicas, entre otras funciones, presentan su acrofase, es decir, su pico máximo, hacia la mitad de la jornada, mientras que otras importantes variables, como la hormona de crecimiento o los linfocitos sanguíneos, tienen acrofases nocturnas (248, 269).

El reconocimiento, estudio y descripción de la ritmicidad en la secreción hormonal ha conducido a la obtención de importantes hallazgos en materia de endocrinología clínica y experimental, así como en neuroendocrinología. La apreciación de dicha ritmicidad ha tenido sus mayores aplicaciones en el conocimiento de los valores hormonales normales, variables y dependientes del momento del día en que se determinen, así como de la frecuencia del número de extracciones de las muestras. También ha permitido la comprensión de la fisiología y de los procesos patológicos, que se caracterizan por una alteración en la

ritmicidad, e incluso ha sido utilizada en la confección de esquemas terapéuticos adecuados, dentro del campo de la cronoterapia (248).

La ritmicidad circadiana supone una variable respuesta a las agresiones y una resistencia distinta a las mismas, de tal manera que, en ciertos momentos del día, el organismo presenta mayor susceptibilidad frente a los daños. Por eso la evolución y el pronóstico de muchos procesos patológicos están condicionados por los ritmos biológicos de las diferentes funciones del organismo. El conocimiento de este hecho permite adoptar medidas de control y monitorización más estrictas y dirigidas a los momentos de mayor riesgo, algo que puede mejorar el pronóstico y el cuidado de los enfermos, si se logra anticipar el horario de presentación de las complicaciones de muchas patologías, con un reconocimiento precoz y un inicio también temprano del tratamiento de éstas (190, 258).

En la actualidad, y desde hace pocos años, la medicina ha comenzado a beneficiarse de la aplicación de las investigaciones llevadas a cabo sobre los biorritmos y así, tanto los procesos diagnósticos como los terapéuticos, se están viendo influidos y modificados para acoplarse al factor temporal, de tal manera que se puedan optimizar en relación con la fisiología del organismo (190, 251, 264).

2.3 GASTROENTERITIS Y CRONOBIOLOGÍA

En la era prevacunal, el *Rotavirus* ha demostrado tener un patrón estacional más evidente en países de clima templado que en los tropicales, donde la gastroenteritis tiende a estar presente durante todo el año (270, 271), aunque existen muchas variaciones entre los distintos países (270). Sin embargo, el nivel de desarrollo del país, más que su localización geográfica, se ha revelado como el factor predictor más claro de estacionalidad. Los países más pobres, sobre todo los pertenecientes a África, Asia y Sudamérica, tienen menor variación estacional de la enfermedad por *Rotavirus* que los más desarrollados (270). Esto concuerda con los datos extraídos de otro estudio en el que se demuestra que las altas tasas de transmisión y de natalidad (individuos susceptibles), factores comunes en países pobres, explicarían, en parte, la ausencia de estacionalidad en dichos países (272). Aunque la interacción de otros factores entre el huésped y el entorno (clima o temperatura) probablemente también contribuya a la estacionalidad (270).

Históricamente, en Estados Unidos ha existido una actividad característica del *Rotavirus* en los meses de invierno que se iniciaba en el Suroeste entre Diciembre y Enero, se propagaba a través del país y terminaba en el Nordeste en Abril o Mayo. Sin embargo, este patrón espaciotemporal ha disminuido en los últimos años en un país donde la vacuna anti*Rotavirus* está incluida en el programa de vacunación infantil (273, 274). Al comparar la estación de 2007-2008 con las 15 estaciones previas (1991-2006), se produjo un retraso en la actividad del *Rotavirus* de 2 a 4 meses y un descenso de su magnitud del 50%. Entre 1991 y 2006, el inicio de la estación tuvo lugar a mediados del mes de Noviembre, mientras que en 2008 se produjo a finales de Febrero, con una reducción a la mitad del número total de casos (159). Resultados similares en la temporada 2007-2008 se han publicado en otros hospitales de Estados Unidos (205, 275, 276). Además la estación 2007-2008 fue más corta comparada con los años prevacuna, con un final no muy diferente al de estaciones anteriores (276). En el análisis de las 5 estaciones que siguieron a la introducción de la

vacuna (2007-2012), se ha comprobado la existencia de un patrón bianual, con incrementos en la actividad del *Rotavirus* que continúan muy por debajo de los niveles prevacuna, además de un retraso en el inicio de la epidemia (277).

En países como Méjico, también se ha demostrado un retraso en el pico de ingresos por diarrea de unos dos meses, si comparamos los años postvacunales con los prevacuna (209). En Sudáfrica el retraso en el inicio de la epidemia es de unas 4-5 semanas, aunque también se acorta la duración de la misma, aproximadamente un mes tras la introducción de la vacuna (210). Estos cambios en la actividad del *Rotavirus* coinciden con un aumento en el uso de la vacuna y con un descenso en la transmisión de *Rotavirus* en la comunidad, debido a la inmunidad de grupo (159, 205, 275, 276).

En Europa el *Rotavirus* tiene su máxima actividad también durante los meses de invierno, con una tendencia similar a la de Estados Unidos, propagándose de Sur a Norte y de Oeste a Este, más precoz en España y más tardío en países como Hungría y Finlandia (73, 92). También en Europa se ha constatado un retraso entre 4 y 6 semanas en el inicio de la estación y en el pico de incidencia, en el periodo postvacunal (202, 208), además de una reducción del 50% en el número de casos (202) y una protección indirecta en pacientes no vacunados (208).

En cuanto a las enteritis de origen bacteriano, existe también una distribución estacional demostrada del *Campylobacter* en nuestro entorno y en Europa. Se observa un componente estacional bimodal que tiene su máximo en la época de transición entre la primavera y el verano (18, 67, 99, 100). La *Salmonella*, sin embargo, tiene una clara preferencia por los meses de verano (42, 43, 64, 66, 67, 69, 90, 100).

JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

Existen trabajos sobre la incidencia global de las gastroenteritis a nivel mundial y en algunos territorios españoles, pero apenas se encuentran estudios locales sobre prevalencia ni sobre el comportamiento de las epidemias a lo largo de los años.

Asumimos que existe un ritmo anual de la epidemia de gastroenteritis, sobre todo en el caso del *Rotavirus*, que varía según el área geográfica en estudio. No hemos encontrado estudios que analicen, con metodología adaptada, la periodicidad rítmica de las epidemias.

La metodología de análisis de ritmo da mayor consistencia a las observaciones de datos epidemiológicos y empíricos, que constituyen la mayor parte de la bibliografía revisada. No hay publicaciones habituales sobre estos aspectos que refuercen las programaciones asistenciales para orientar los recursos con base científica y poder prever el pico epidémico anual, que nos permita estar preparados para ofrecer la mejor atención a nuestros pacientes.

En 2008 iniciamos un estudio con el objetivo de analizar la variabilidad de presentación de las gastroenteritis agudas en los menores de 2 años de edad ingresados entre 1993 y 2005. La población de estudio estuvo constituida por 2.309 pacientes y concluimos que las gastroenteritis presentaron un patrón estacional con ritmo circanual, más patente en las víricas que en las no víricas (278). Estos resultados nos alentaron para continuar en esta línea de trabajo, ampliando el tamaño muestral y manejando datos de toda la Comunidad de Castilla y León. Tampoco hemos encontrado estudios en nuestro país que manejen cifras derivadas de bases de datos tan amplias como la que aquí presentamos.

Con el objeto de mejorar la prevención y control de las epidemias, creemos útil la recogida de datos de cada región y la previsión en cuanto a la fecha de comienzo y fin de la temporada de infecciones.

A través de este trabajo, intentamos valorar el comportamiento rítmico de las epidemias de gastroenteritis durante los años estudiados, así como la relación entre las distintas poblaciones.

HIPÓTESIS

4. HIPÓTESIS

Establecemos como hipótesis nula (H_0) la no existencia de ritmicidad en cuanto a la aparición anual de la epidemia de gastroenteritis. Es decir, la amplitud de la variable no se diferencia significativamente de cero. En consecuencia no hay ritmo.

La hipótesis alternativa (H_1) establece que existe un ritmo en dicho fenómeno. Es decir, la amplitud de su ritmo difiere significativamente de cero y, por lo tanto, hay variación en las observaciones. El grado de significación se acepta con una probabilidad de error menor del 5% ($p=0,05$).

El rechazo o la aceptación de la hipótesis nula y el correspondiente comportamiento complementario de la hipótesis alternativa, dependerá de que se encuentren o no diferencias estadísticamente significativas en las epidemias sometidas a análisis. Así concluiremos que la variable estudiada posee o no un ritmo con un periodo determinado.

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

- Objetivo principal: analizar desde el punto de vista cronobiológico las gastroenteritis en la comunidad de Castilla y León.

- Objetivos secundarios:

- Describir y analizar las características de la población afectada de gastroenteritis aguda, en cuanto a las diversas variables recogidas en los sistemas de registro Medora[®] en Atención Primaria y Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) hospitalarios.

- Analizar la distribución de los casos en el contexto de una serie temporal, con el fin de describir la posible ritmicidad de las consultas de Atención Primaria y las altas hospitalarias por gastroenteritis en nuestro medio.

- Comparar el ritmo de los subgrupos, categorizados en función de las diferentes variables de la población.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

6. POBLACIÓN Y MÉTODOS

La población de estudio está constituida por 138367 casos, menores de 14 años, atendidos en consultas de Atención Primaria por un episodio de gastroenteritis aguda entre 2001 y 2011; y 23133 pacientes de la misma edad, dados de alta con diagnóstico de gastroenteritis en los hospitales públicos de Sanidad de Castilla y León (SACYL) entre 2001 y 2013, ambos inclusive. En muchos de ellos se realizó cultivo de heces y, según la etiología, fueron clasificados 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).

Medora[®] constituye una herramienta de trabajo ofimática para los profesionales, que integra toda la información clínica del paciente con el fin de registrar su asistencia en Atención Primaria. La codificación seleccionada en Medora[®] recoge los siguientes diagnósticos: “GEA por *Salmonella*”, “*Rotavirus*”, “otro organismo, no clasificado bajo otro concepto”, “colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas”, “colitis, enteritis y gastroenteritis de origen presumiblemente infeccioso”, “diarrea infecciosa”, “diarrea de origen presumiblemente infeccioso”, “otras gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas”.

El CMBD es un registro administrativo que contiene un conjunto de variables clínicas, demográficas y administrativas que recoge la información clínica de un paciente durante un ingreso hospitalario. Proporciona información básica sobre el paciente, el Centro, el Servicio que lo atiende y el proceso asistencial. La codificación en el CMBD se hace sobre los informes de alta hospitalaria y, puesto que se correlacionan estrechamente con los ingresos, utilizaremos ambos términos como sinónimos en nuestro trabajo. Los diagnósticos y procedimientos se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª Revisión, Modificación Clínica, CIE-9-MC). Para nuestro trabajo hemos recogido los siguientes códigos:

ENFERMEDADES INFECCIOSAS INTESTINALES (001-009)

001: Cólera.

001.0 Cólera debido a *Vibrio cholerae*.

001.1 Cólera debido a *Vibrio cholerae el tor*.

001.2 Cólera, no especificada.

002: Fiebres tifoidea y paratifoideas.

002.0 Fiebre tifoidea.

002.1 Fiebre paratifoidea A.

002.2 Fiebre paratifoidea B.

002.3 Fiebre paratifoidea C.

002.9 Fiebre paratifoidea, no especificada.

003: Otras infecciones por *Salmonella*.

003.0 Gastroenteritis por *Salmonella*.

003.1 Septicemia por *Salmonella*.

003.2 Infecciones por *Salmonella* localizadas.

003.8 Otras infecciones por *Salmonella*, especificadas.

003.9 Infecciones por *Salmonella*, no especificadas.

004: Shigelosis.

004.0 *Shigella dysenteriae*.

004.1 *Shigella flexneri*.

004.2 *Shigella boydii*.

004.3 *Shigella sonnei*.

004.8 Otras infecciones por shigella especificadas.

004.9 Shigelosis, no especificada.

005: Otras intoxicaciones alimentarias (bacterianas).

005.0 Intoxicación alimentaria estafilocócica.

005.1 Intoxicación alimentaria botulínica.

005.2 Intoxicación alimentaria por *Clostridium perfringens*.

005.3 Intoxicación alimentaria debida a otros Clostridia.

005.4 Intoxicación alimentaria debida a *Vibrio*

parahaemolyticus.

005.8 Otras intoxicaciones alimentarias bacterianas.

005.9 Intoxicación alimentaria, no especificada.

006: Amebiasis.

- 006.0 Disentería amébrica aguda sin mención de absceso.
- 006.1 Amebiasis intestinal crónica sin mención de absceso.
- 006.2 Colitis amebiana no disentérica.
- 006.3 Absceso amebiano del hígado.
- 006.4 Absceso amebiano pulmonar.
- 006.5 Absceso amebiano cerebral.
- 006.6 Ulceración amebiana cutánea.
- 006.8 Infección amebiana de otros sitios.
- 006.9 Amebiasis, no especificada.
- 007: Otras enfermedades intestinales protozoarias.
 - 007.0 Balantidiasis.
 - 007.1 Giardiasis.
 - 007.2 Coccidiosis.
 - 007.3 Tricomoniasis intestinal.
 - 007.4 Criptosporidiosis.
 - 007.5 Cyclosporiasis.
 - 007.8 Otras enfermedades intestinales protozoarias especificadas.
 - 007.9 Enfermedades intestinales protozoarias, no especificadas.
- 008: Infecciones intestinales debidas a otros organismos.
 - 008.0 *Escherichia Coli*.
 - 008.1 Grupo Arizona de bacilos del paracolon.
 - 008.2 *Aerobacter serogenes*.
 - 008.3 *Proteus (mirabilis) (morganii)*.
 - 008.4 Otras bacterias especificadas.
 - 008.41 *Estafilococos*.
 - 008.42 *Pseudomonas*.
 - 008.43 *Campylobacter*.
 - 008.44 *Yersinia enterocolítica*.
 - 008.45 *Clostridium difficile*.
 - 008.46 Otros anaerobios.
 - 008.47 Otras bacterias gram-negativas.
 - 008.49 Otras.

- 008.5 Enteritis bacteriana, no especificada.
- 008.6 Enteritis por virus especificado.
 - 008.61 *Rotavirus*.
 - 008.62 *Adenovirus*.
 - 008.63 *Virus Norwalk*.
 - 008.64 Otros virus redondos de tamaño pequeño.
 - 008.65 *Calicivirus*.
 - 008.66 *Astrovirus*.
 - 008.67 *Enterovirus* NCOC: *Coxsackie*, *Echovirus*.
 - 008.69 Otras enteritis virales.
- 008.8 Otro organismo, no clasificado bajo otro concepto.

009: Infecciones intestinales mal definidas.

- 009.0 Colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas.
 - 009.1 Colitis, enteritis y gastroenteritis de origen presumiblemente infeccioso.
 - 009.2 Diarrea infecciosa.
 - 009.3 Diarrea de origen presumiblemente infeccioso.

GASTROENTERITIS NO INFECCIOSAS

558: Otras gastroenteritis y colitis no infecciosas y las no especificadas.

- 558.1: Gastroenteritis y colitis por radiación.
- 558.2: Gastroenteritis y colitis tóxicas.
- 558.3: Gastroenteritis y colitis alérgicas.
- 558.4: Gastroenteritis y colitis eosinofílicas.
 - 558.41 Gastroenteritis eosinofílica.
 - 558.42 Colitis eosinofílica.
- 558.9 Otras gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas.

Cada caso registrado fue exportado a una hoja de cálculo. A partir de ahí se llevó a cabo el análisis estadístico.

Para el estudio se han tenido en cuenta las siguientes variables: sexo (varón-mujer), edad (años o meses), día de la semana (de lunes a domingo), mes (de enero a diciembre), año (2001-2013), ámbito de procedencia (urbano-rural), provincia y área de salud de la comunidad de Castilla y León, tipo de GEA (por *Salmonella*, por *Rotavirus*, GEA/diarrea no especificada), estancia media hospitalaria (en días), peso de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), que constituyen un sistema de clasificación de pacientes que relaciona la casuística de un hospital con el coste que representa su asistencia; tipo de ingreso (urgente-programado), tipo de alta (domicilio-alta voluntaria-traslado) y nivel del Centro. Los niveles se clasificaron desde el punto de vista organizativo y estructural: nivel 1 incluye a los hospitales de referencia (CAU León, CAU Salamanca, Hospital Clínico Universitario y Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, CAU Burgos); nivel 2, a los hospitales generales (Hospital de El Bierzo en Ponferrada, CA Zamora, CAU Palencia, CA Soria, CA Segovia y CA Ávila); y nivel 3, a los hospitales comarcales (Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro, Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero y Hospital de Medina del Campo). Los grupos de estudio fueron: serie global, gastroenteritis como diagnóstico principal, gastroenteritis como diagnóstico secundario y gastroenteritis por *Rotavirus* en pacientes con diagnóstico principal de GEA.

6.1 Análisis estadístico.

Para el análisis se ha seguido la siguiente secuencia de estudio:

1. Estadística descriptiva:

- Variables continuas (edad y estancia): Se obtuvieron los siguientes parámetros: Media (con su intervalo de confianza al 95%) y desviación estándar. Se analizó la bondad de ajuste a la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov.

- Variables discretas (año, mes, día de la semana, sexo, infección bacteriana,...): se utilizó la distribución de frecuencias.

2. Análisis bivariante:

- Variables continuas: Test de la t de Student.

- Variables discretas y nominales: Tablas de contingencia con la prueba de chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher.

3. Análisis de regresión de Joinpoint.

4. Análisis cronobiológico:

- Búsqueda de periodos dominantes mediante la transformada rápida de Fourier (FFT).

- Ajuste de modelos mediante curva coseno con varios armónicos.

En cuanto al análisis ritmométrico, se ha tenido en consideración que la recogida de datos con Medora[®] fue homogénea en todas las provincias a partir del año 2006, por lo que tomamos en consideración los datos obtenidos en el periodo 2006-2011. Los datos utilizados para el análisis temporal en los registros hospitalarios recogen la información del periodo 2001-2013.

6.2 Información bibliográfica.

Para el desarrollo de este trabajo se han realizado búsquedas bibliográficas utilizando las bases de datos de Uptodate[®], PubMed[®], Índice Médico Español, la base de datos de tesis doctorales TESEO, además de los buscadores en red Tripdatabase[®] y Google Académico[®].

La búsqueda se centró en los términos: gastroenteritis, diarrea, pediatría y ritmos biológicos. Como resultado de la misma, se obtuvieron numerosas referencias bibliográficas, de las cuales se han seleccionado aquellas que mostraron mayor interés en relación a la gastroenteritis en pediatría. Durante la elaboración del trabajo, se han realizado búsquedas periódicas con el fin de añadir cualquier publicación de interés aparecida en los últimos meses, lo cual ha permitido agregar nueva información durante la redacción del trabajo, antes de la conclusión del mismo.

Para la citación bibliográfica se han seguido las normas del sistema Vancouver y el gestor bibliográfico EndNote X1[®].

RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1 Datos epidemiológicos.

7.1.1 Registros en Atención Primaria.

Entre los años 2001 y 2011 se registraron un total de 138367 consultas por gastroenteritis aguda en Medora[®], la aplicación informática utilizada en las consultas de Atención Primaria de Castilla y León. De ellos, el 53,4% correspondieron a consultas realizadas por varones y el 46,6% por mujeres (tabla 1). Respecto a la procedencia de los pacientes, el 78,3% de las consultas procedían del ámbito urbano y el 21,7% del medio rural (tabla 2). La edad media de los pacientes fue de $4,2 \pm 3,8$ años, con una mediana de 3 (figura 1).

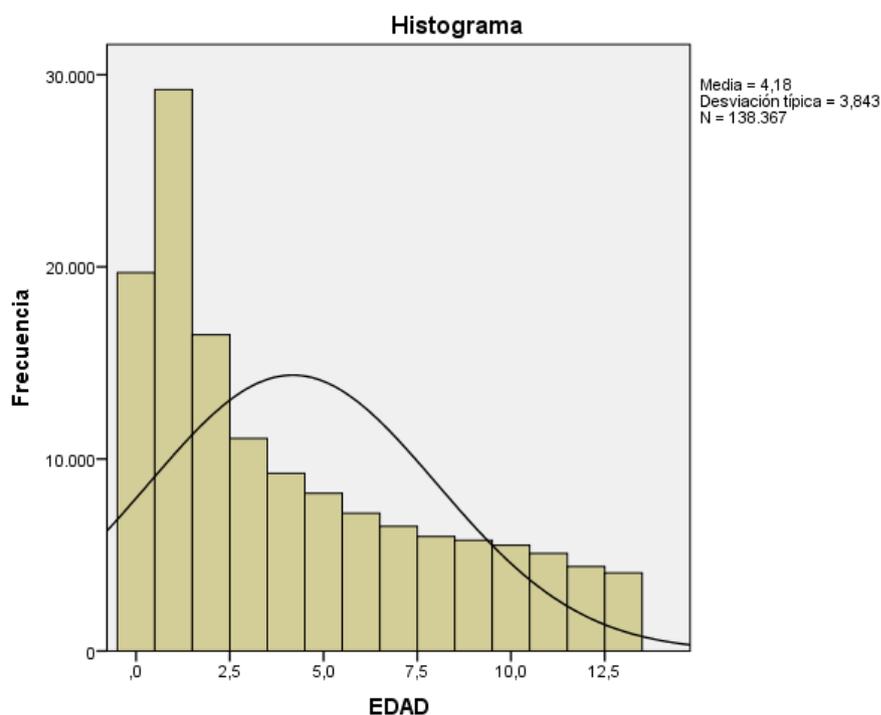


Figura 1. Distribución por edades (años) de las gastroenteritis agudas.

7.1.1.1 Distribución de las consultas por gastroenteritis en función del año y del mes.

La distribución de las consultas por gastroenteritis entre los años 2001 y 2011 sigue una tendencia claramente ascendente, en relación con la implantación y el uso de la aplicación Medora® en las consultas de Atención Primaria (figura 2). Respecto a la distribución por meses, se observa un aumento en el número de consultas en los meses de Octubre a Febrero (figura 3).

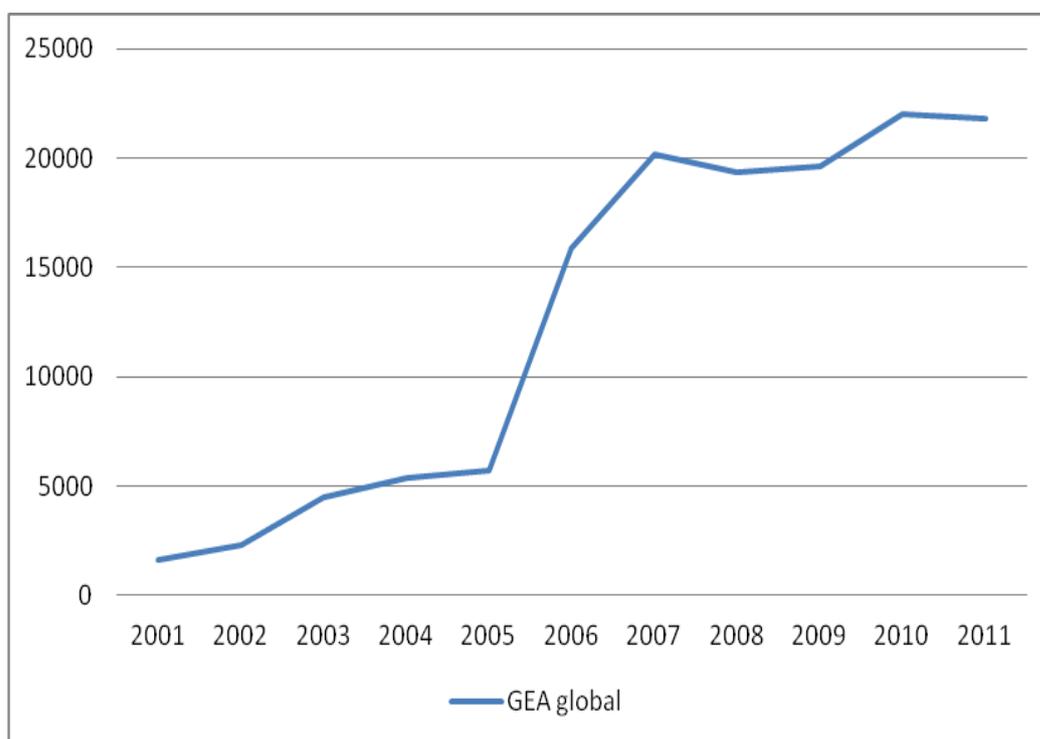


Figura 2. Evolución de las consultas por gastroenteritis aguda entre 2001 y 2011.

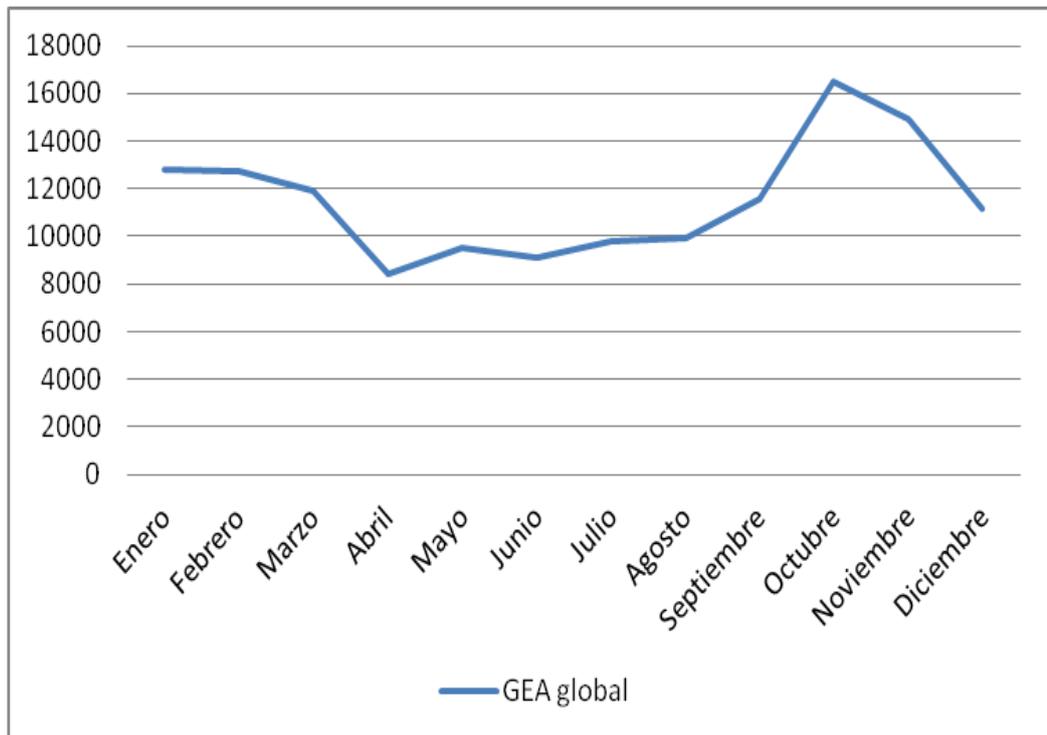


Figura 3. Distribución de las consultas por gastroenteritis aguda en los distintos meses.

7.1.1.2 Distribución de consultas por gastroenteritis en función de la provincia.

Las consultas por GEA en función de la provincia están representadas en la figura 4. En la figura 5 se muestra la distribución de las consultas por GEA en función de la provincia, ajustado a la población de cada una de ellas.

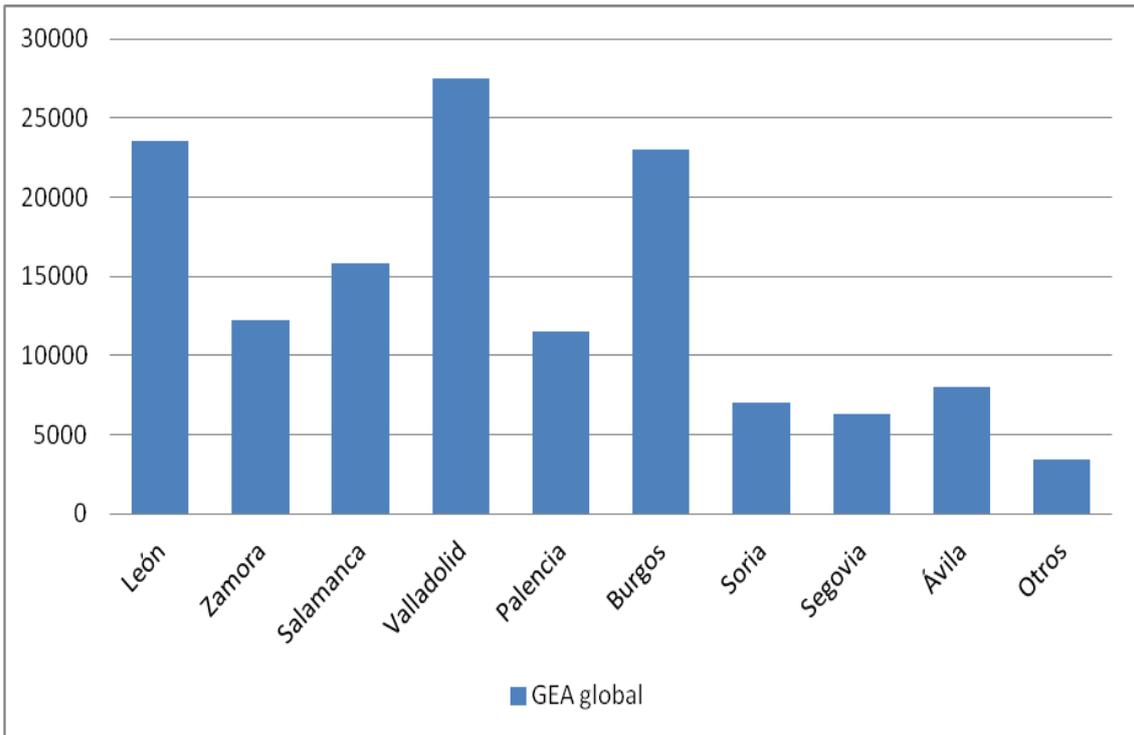


Figura 4. Distribución de las consultas por GEA en función de la provincia de residencia.

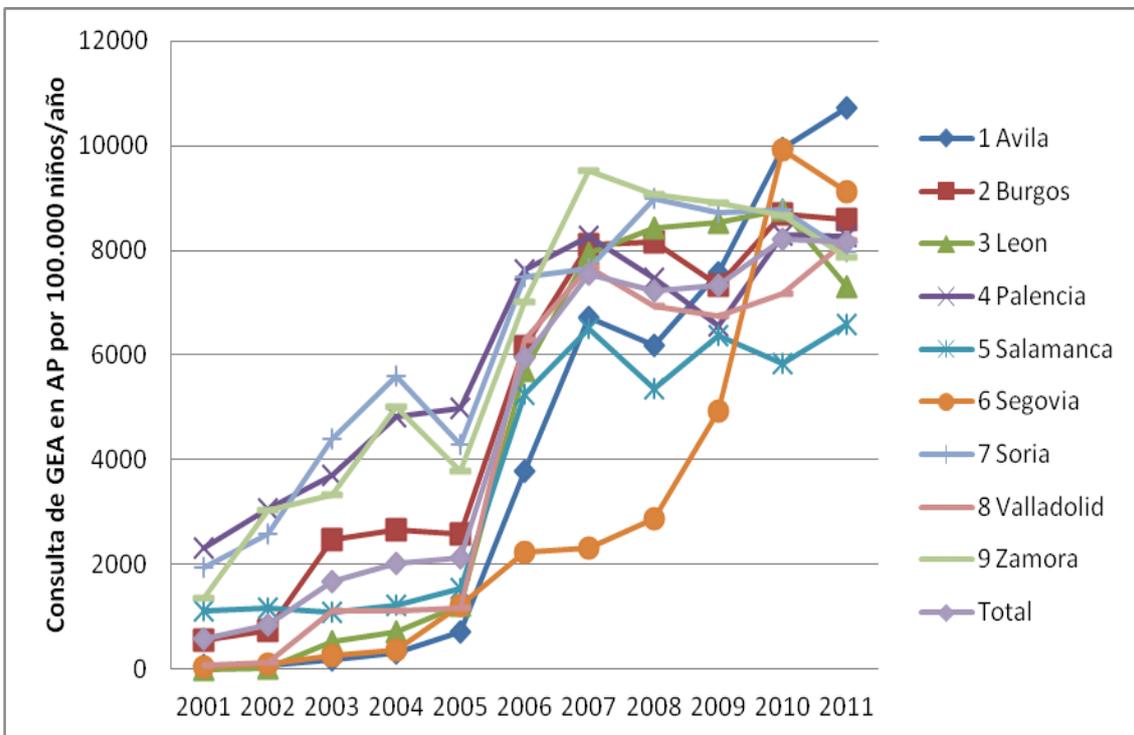


Figura 5. Distribución de las consultas por GEA en función de la provincia de residencia, ajustado por población, entre los años 2001 y 2011.

7.1.1.3 Distribución de las consultas según el tipo de GEA.

Los resultados de la codificación en los distintos tipos de gastroenteritis son los siguientes: 1269 casos se clasificaron como GEA por *Salmonella* (0,9%), 667 como GEA por *Rotavirus* (0,5%) y 132917 como GEA/diarrea no especificada (98,6%). En la tabla 3 se pueden ver los distintos grupos de codificación según la CIE-9-MC.

7.1.1.4 Distribución de las consultas según la edad, el ámbito de procedencia/sexo.

La edad media de los pacientes procedentes del medio urbano es de $4,1 \pm 3,8$ años, mientras que la edad de los pacientes que proceden del ámbito rural es de $4,6 \pm 3,9$ años (tabla 4). Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el sexo de los pacientes (tabla 5).

7.1.1.5 Edad media de los pacientes según el mes, año, provincia y código.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en la edad de los pacientes en función del mes de consulta, siendo mayores aquellos que consultan en el mes de mayo ($4,7 \pm 3,9$ años) y menores los que consultan en Diciembre ($3,9 \pm 3,8$ años), como puede verse en la tabla 6.

Existen también diferencias en cuanto a la edad media de los pacientes y el año estudiado ($p < 0,001$), entre $3,9 \pm 3,7$ años en 2006 y $4,3 \pm 3,9$ años en 2010, como se refleja en la tabla 7.

Con los datos que se muestran en la tabla 8 se observan las diferencias en la edad de los pacientes según la provincia a la que pertenecen ($p < 0,001$), con un mínimo de $4 \pm 3,8$ años en Valladolid y otras provincias (fuera de Castilla y León) y un máximo de $4,6 \pm 3,8$ años en Zamora (tabla 8).

Finalmente encontramos también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en cuanto a la edad de los pacientes y el código que tipifica su episodio de gastroenteritis en la aplicación Medora[®]. Es llamativo que los pacientes codificados como *Rotavirus* son los más pequeños (edad media de $1,9 \pm 2,8$ años) frente al resto de las etiologías (tabla 9).

7.1.1.6 Distribución de los pacientes según el ámbito de procedencia en función del sexo, el día de la semana, el mes, el año, la provincia y el código del proceso.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) en cuanto al sexo de los pacientes que proceden del medio urbano (53,2% varones/46,8% mujeres) y rural (54% varones/46% mujeres), como se refleja en la tabla 10.

Respecto a los días de la semana, se registran menos pacientes con gastroenteritis durante el fin de semana en los Centros de Salud y se produce un aumento en el número de casos en el primer día de la semana (lunes), con diferencias entre los que proceden del medio urbano y rural, $p < 0,001$ (tabla 11).

Según el mes del año, Abril es el que refleja menor número de casos en ambos medios (rural y urbano), con un incremento claro en los meses de Octubre y Noviembre respecto al resto de los meses con $p < 0,001$ (tabla 12).

En cuanto a la distribución por años, cabe destacar que antes de 2006 la recogida de datos con Medora[®] no fue homogénea, por lo que no tomamos en consideración los datos obtenidos.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en cuanto a los casos registrados en el medio rural y urbano de las distintas provincias, con un claro predominio de los casos en el medio urbano en todas las provincias salvo en Segovia (tabla 13). Ante estos datos, debemos tener en cuenta que Medora[®] se incorporó más tarde en los Centros rurales respecto al entorno urbano, por lo que podemos encontrarnos ante un sesgo de selección.

Los códigos que concentran el mayor número de casos registrados en Medora[®] son: “colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas” en el ámbito urbano y “otras gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas” en el rural, con una $p < 0,001$ (tabla 14).

7.1.1.7 Distribución de los pacientes por día de la semana según el sexo.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,007$) en los días de la semana que consultan los pacientes en Atención Primaria según el sexo (tabla 15).

7.1.1.8 Distribución de los pacientes por día de la semana que consultan según mes y provincia.

La distribución de pacientes a lo largo de la semana según los distintos meses del año muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En todos los meses se observa menor número de casos registrados los fines de semana, hecho ya referido previamente en este trabajo (tabla 16).

En cuanto a la distribución de pacientes a lo largo de la semana según las distintas provincias analizadas, observamos igualmente que dicha comparación muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Al igual que en el caso anterior, los registros recogidos en fines de semana son insignificantes respecto a los otros días de la semana (tabla 17).

7.1.1.9 Distribución de los pacientes por meses según las provincias.

La distribución por meses en las distintas provincias muestra diferencias significativas ($p < 0,001$). Los meses de mayor incidencia en todas las provincias analizadas son Octubre y Noviembre y los de menor incidencia se localizan en primavera (tabla 18).

7.1.2 Registros en Atención Hospitalaria.

Entre los años 2001 y 2013 fueron dados de alta 23133 pacientes en los hospitales pertenecientes a SACYL, que fueron codificados como gastroenteritis en su diagnóstico principal o secundario.

La distribución por sexos fue de un 54,6% varones y un 45,4% mujeres (tabla 19).

7.1.2.1 Distribución de las altas según el tipo de GEA.

El 22,5% de las gastroenteritis fueron *Rotavirus* positivas, el 9,9% fueron codificadas como *Salmonella*, el 30,4% como otra GEA infecciosa y el 37,2% como GEA no infecciosa (tablas 20-22).

7.1.2.2 Tipo de ingreso y alta por gastroenteritis.

Los ingresos por gastroenteritis aguda, en los distintos centros, se realizaron de forma urgente en el 96,2% de los casos y de forma programada en el 3,8% de los pacientes (tabla 23). El 99,1% de los pacientes ingresados fueron dados de alta a su domicilio, el 0,5% fueron trasladados a otros centros y el 0,4% solicitaron el alta voluntaria (tabla 24). Los pacientes ingresados con diagnóstico de gastroenteritis pertenecían en un 98,8% de los casos al Servicio de Pediatría (tabla 25).

7.1.2.3 Distribución de altas en función del nivel del Centro Hospitalario, área de Salud, tasas por provincias y peso del GRD.

El 14,7% de los pacientes fueron atendidos en hospitales de nivel 3 ó comarcales, el 46,8% en los de nivel 2 ó generales y el 38,5% en los de nivel 1 ó de referencia (tabla 26). De todos ellos, el 74,4% procedían del medio urbano y el 25,5% del ámbito rural (tabla 27).

Existen 4 patrones de comportamiento diferentes en la evolución de la incidencia de casos por provincias: en Valladolid y Burgos se produce un incremento de los ingresos hasta el año 2005 y 2006 respectivamente, para después disminuir de forma progresiva; en León, Palencia, Segovia y Ávila, la curva es descendente desde el inicio hasta alcanzar valores mínimos en el año 2013; Zamora y Salamanca disminuyen hasta 2010 y 2008 respectivamente, para luego aumentar los últimos 3 años; y finalmente Soria tiene una curva ascendente a lo largo de los 13 años de estudio (tabla 28).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el peso del GRD según la provincia estudiada para los datos globales de GEA y para el grupo de diagnóstico principal GEA (tablas 29 y 30).

7.1.2.4 Distribución de altas por gastroenteritis aguda en función del año, mes y día de la semana.

Los ingresos entre los años 2001 y 2013 se muestran en la figura 6, con un progresivo descenso en los últimos 6 años. Como acabamos de comentar en el apartado anterior, existe una tendencia decreciente en los ingresos durante los trece años de estudio en casi todas las provincias.

La figura 7 representa el perfil de ingresos según el mes del año, con un claro predominio de los ingresos entre Diciembre y Febrero. Comparando los ingresos en las distintas provincias (tabla 31) a lo largo del año, encontramos mayor incidencia en los meses de Diciembre a Febrero ($p < 0,001$) y, en el caso de Salamanca, también en los meses de verano.

También encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los ingresos en los distintos meses del año con los años estudiados ($p < 0,001$) (tabla 32) y, mientras que en los primeros años (2001 y 2002) la mayoría de los casos se concentran en los meses de verano, a partir del 2003 se observa un claro predominio de ingresos en los meses de invierno, con pequeñas variaciones en cuanto al inicio y fin de la epidemia.

Existen diferencias en cuanto al día de la semana que ingresan los pacientes en las distintas provincias (tabla 33), con un mínimo en sábado y máximo en lunes (figura 8). Por otra parte, de forma global, las altas disminuyen de forma evidente durante el fin de semana, sobre todo el domingo (figura 9). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas cuando comparamos los días de la semana en que ingresan los pacientes, con los años de estudio ($p=0,7$) (tabla 34) ni con los meses del año ($p=0,4$) (tabla 35).

En cuanto a la distribución del *Rotavirus* a lo largo de los trece años estudiados, observamos que a partir del 2008 se produce un descenso en el número de casos, con un aumento puntual en 2011, para volver a disminuir en los dos años siguientes. Al comparar lo que ocurre con los casos *Rotavirus* negativos, vemos que la caída en el número de casos se produce a partir del año 2006, con un discreto ascenso en 2012, para volver a descender al año siguiente (figura 10).

En la distribución por meses, los casos codificados como *Rotavirus* predominan entre Diciembre y Febrero, mientras que los no *Rotavirus* tienen su máximo en los meses de Julio, Agosto y Octubre (figura 11).

Si nos centramos en el comportamiento del *Rotavirus* a lo largo del año, durante los trece años estudiados se observa que la mayoría de los ingresos se producen en los meses de invierno, aunque llama la atención que a partir de 2009 el inicio de la epidemia se retrasa hasta Enero o Febrero, o incluso Mayo y Junio en 2013, se acorta su duración y se reduce el número de ingresos. En el caso de los no *Rotavirus* existen 2 picos, uno en verano, sobre todo los primeros años, y un segundo pico en invierno, con pequeñas variaciones de unos años a otros (figuras 12 y 13).

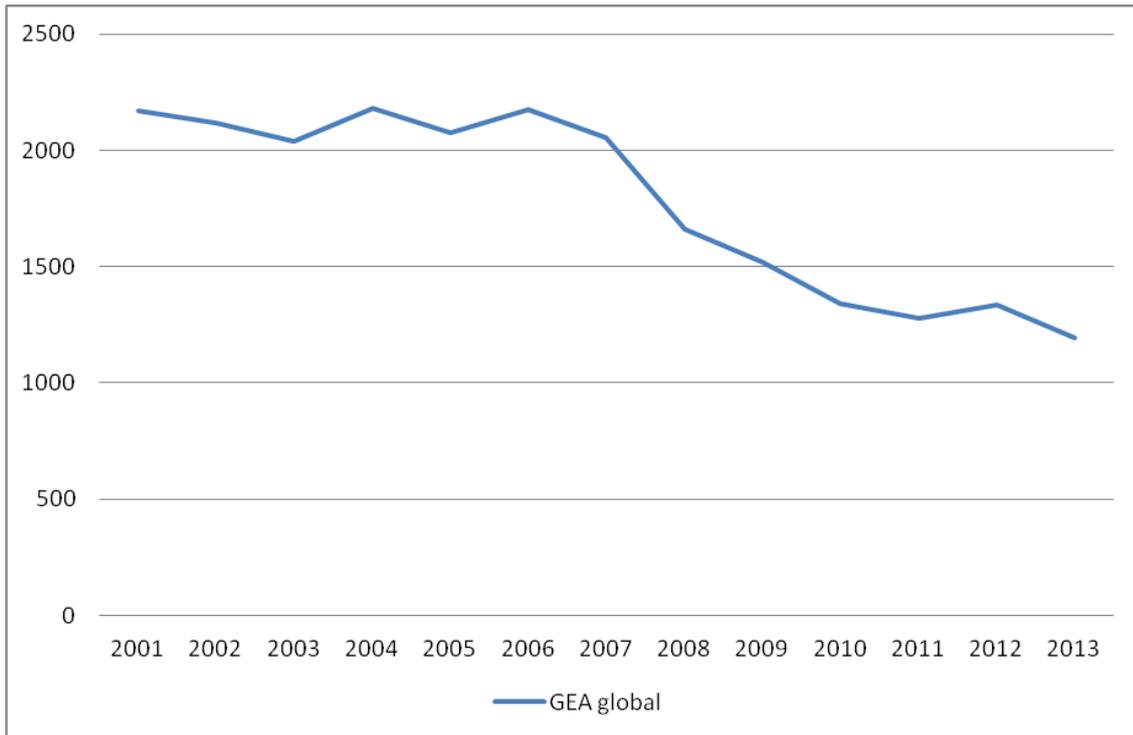


Figura 6. Evolución de las altas por gastroenteritis aguda entre 2001 y 2013.

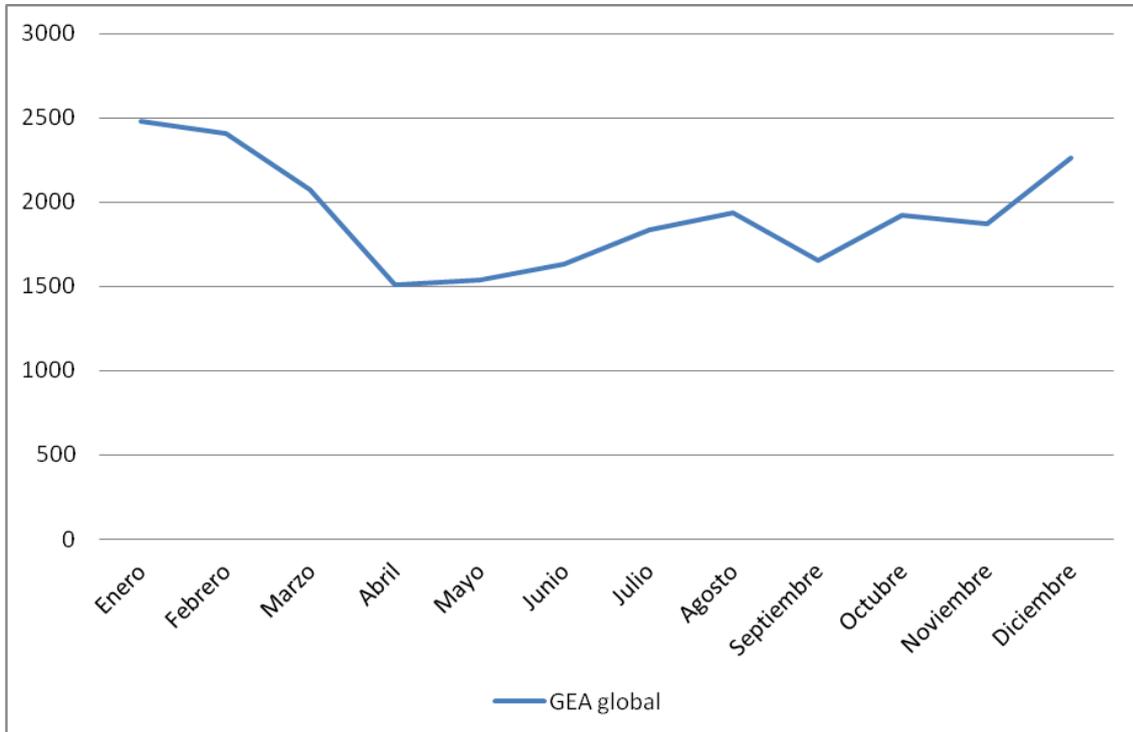


Figura 7. Distribución de altas según el mes del año.

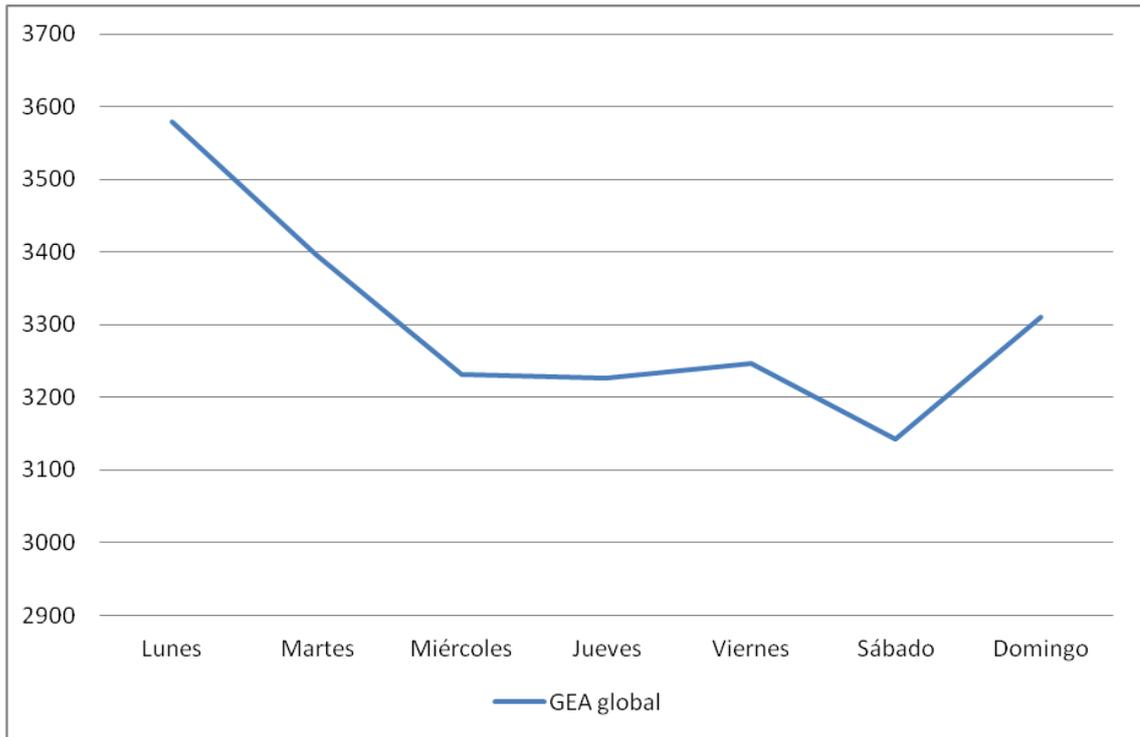


Figura 8. Ingresos según el día de la semana.

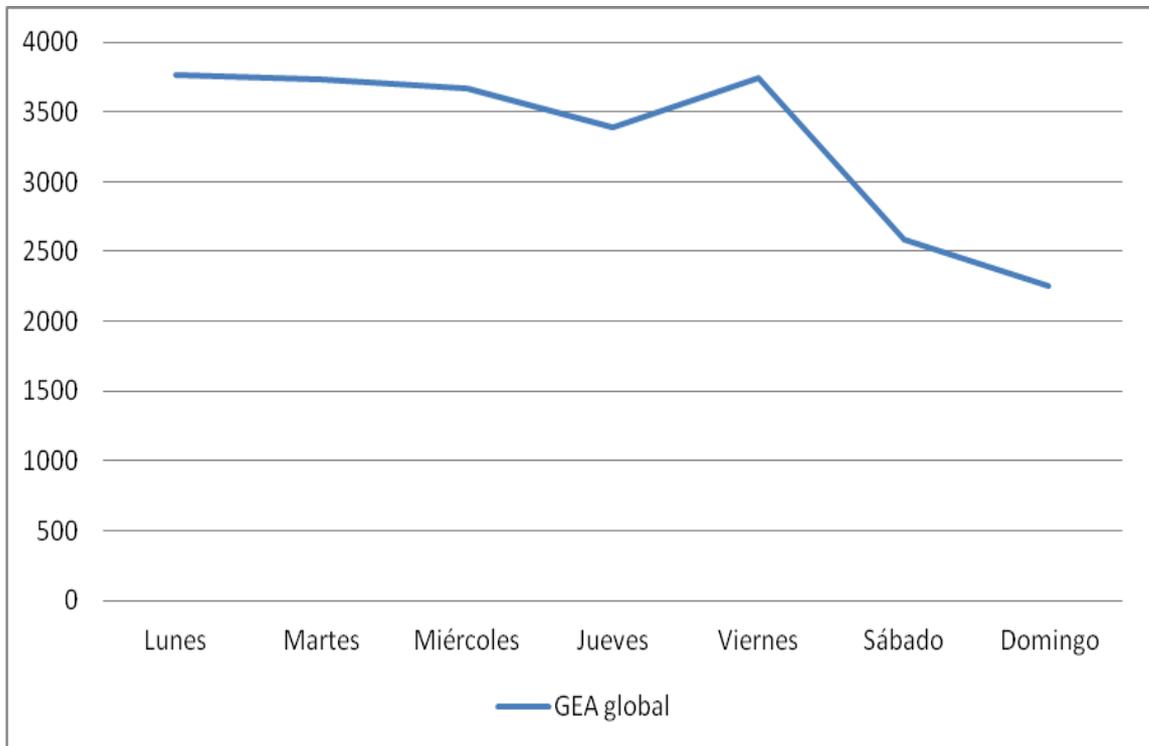


Figura 9. Altas según el día de la semana.

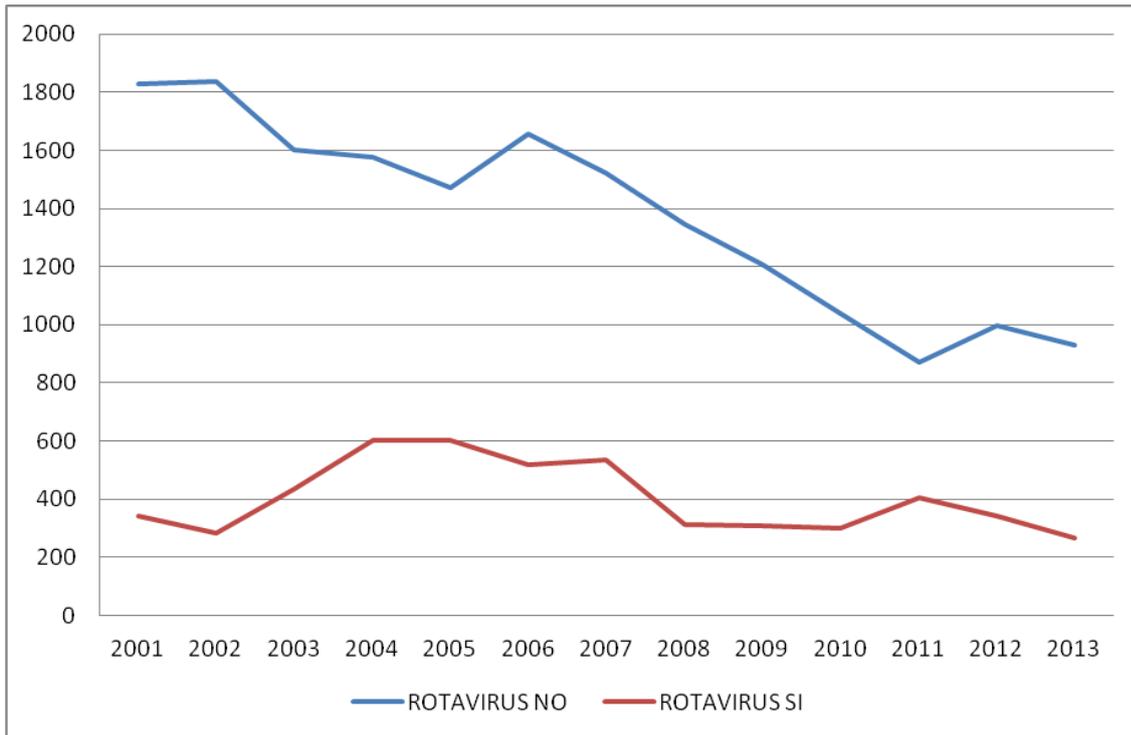


Figura 10. Distribución de los casos de *Rotavirus* positivo y negativo a lo largo de los años.

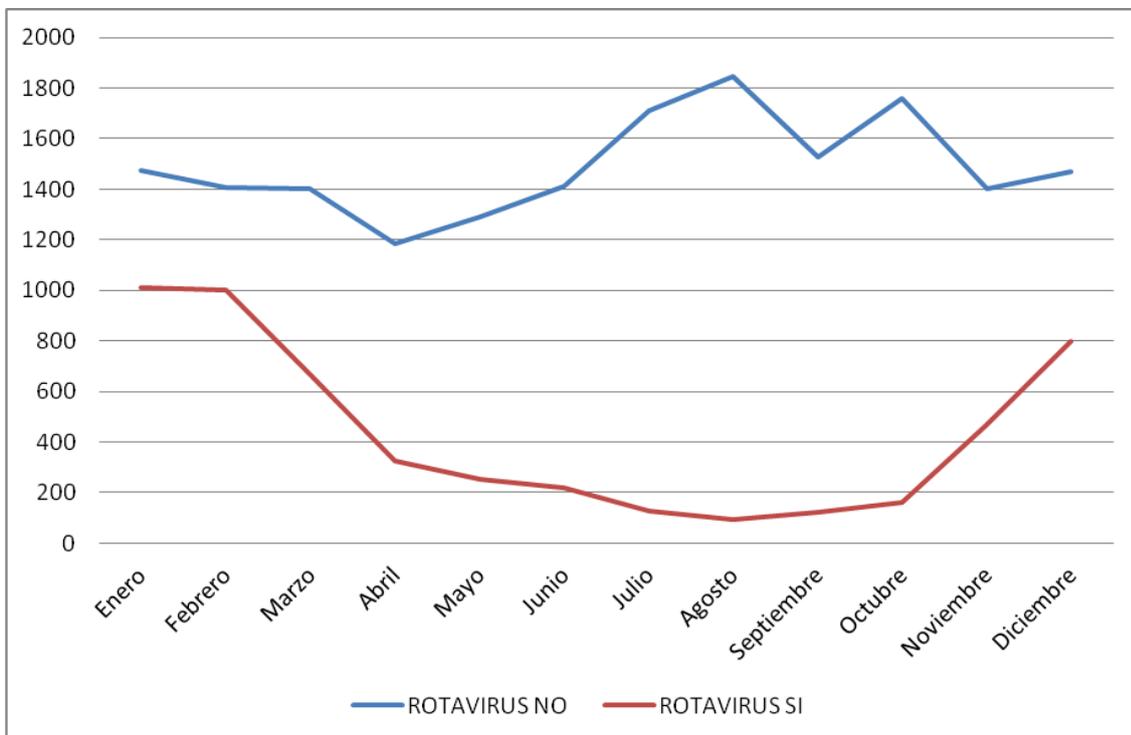


Figura 11. Distribución de los casos de *Rotavirus* positivo y negativo a lo largo de los meses.

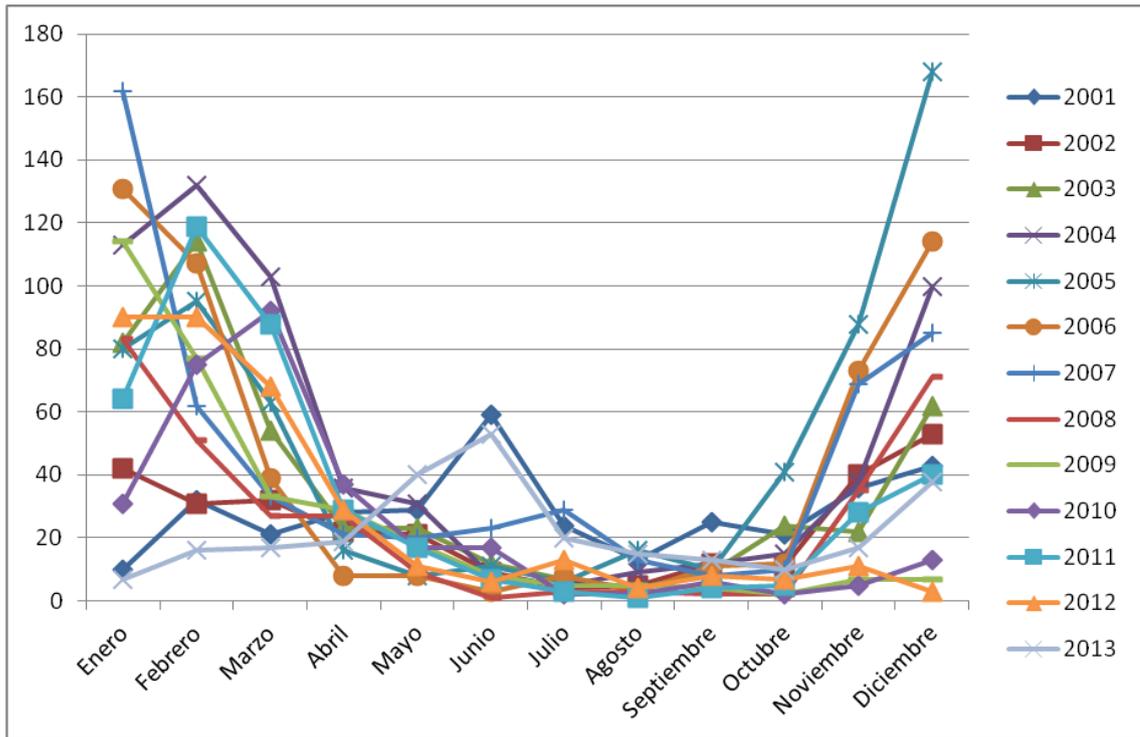


Figura 12. Distribución de los *Rotavirus* según el mes a lo largo de los años.

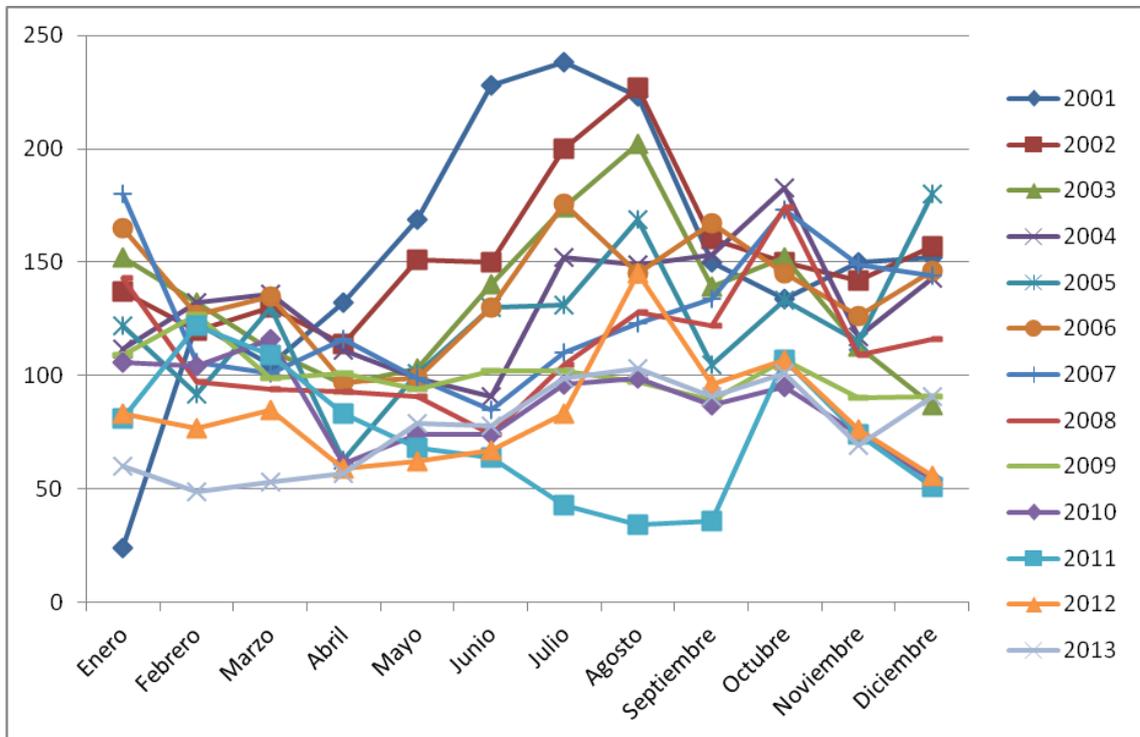


Figura 13. Distribución de las GEA *Rotavirus* negativas según el mes a lo largo de los años.

7.1.2.5 Edad y estancia media según el tipo de GEA, el nivel hospitalario, el ámbito de procedencia y el tipo de ingreso.

Existen diferencias significativas ($p < 0,001$) en la edad media de los pacientes según el tipo de gastroenteritis. Los pacientes de menor edad fueron aquellos codificados como GEA por *Rotavirus*: $17,2 \pm 17,8$ meses; le siguen otra GEA infecciosa con $39,7 \pm 40,6$ meses, GEA no infecciosa con $42,9 \pm 43,1$ meses y finalmente la GEA por *Salmonella* con una edad media de $62 \pm 44,6$ meses (tabla 36).

También encontramos diferencias significativas ($p < 0,001$) en la estancia media según el tipo de GEA. La *Salmonella* tiene estancias más prolongadas ($4,6 \pm 2,7$ días), seguida muy de cerca por el *Rotavirus* ($4,4 \pm 4,9$ días) y finalmente otra GEA infecciosa y GEA no infecciosa con $3,5 \pm 4$ y $3 \pm 3,8$ días respectivamente (tabla 37).

La edad media de los pacientes es diferente según el nivel del centro en el que ingresan ($p < 0,001$). Así, en los hospitales comarcales, la edad media es de $34,1 \pm 36,3$ meses, en los generales $38,1 \pm 39,4$ meses y en los de referencia $39,4 \pm 42,7$ meses (tabla 38).

La estancia media también difiere según el nivel del centro hospitalario ($p < 0,001$), y es más prolongada en los hospitales de referencia ($4,6 \pm 5,8$ días), si la comparamos con los generales y comarcales ($3 \pm 2,4$ y $3,1 \pm 2,1$ días respectivamente) (tabla 39).

La edad media de los pacientes que proceden del medio urbano difiere de forma significativa de los del medio rural ($37,6 \pm 40,1$ frente a $39,2 \pm 41$ meses) con $p = 0,013$. Por otro lado, la estancia media se prolonga un día más en los pacientes que proceden del ámbito rural con $p < 0,001$ (tablas 40 y 41).

La edad media de los pacientes que ingresan de forma urgente no difiere de aquellos que ingresan de forma programada ($p = 0,2$), mientras que la estancia es 0,5 días más larga en el caso de los ingresos realizados desde Urgencias respecto a los programados, con $p < 0,001$ (tablas 42 y 43).

7.1.2.6 Tipo de gastroenteritis según nivel, sexo, provincia de residencia, tipo de ingreso, ámbito de procedencia, día de la semana y año.

Encontramos diferencias ($p < 0,001$) en cuanto al tipo de gastroenteritis y el nivel del Centro, con más casos tipificados como GEA por *Rotavirus* en los hospitales comarcales respecto a los generales y a los de referencia (tabla 44).

Encontramos diferencias ($p = 0,001$) en el sexo de los pacientes según el tipo de gastroenteritis y observamos que en la GEA por *Salmonella* la proporción por sexo está más igualada que en el resto de los casos donde predomina ligeramente el sexo masculino (tabla 45).

También encontramos diferencias significativas ($p < 0,001$) en cuanto al tipo de GEA y la provincia de residencia. En Burgos y en Valladolid hay más casos codificados como GEA por *Rotavirus* y menos como otra GEA infecciosa, en León más del 75% de los casos de GEA están codificados como otra GEA infecciosa y en Salamanca la proporción de casos de GEA por *Rotavirus* y *Salmonella* está muy igualada. En esta última provincia, así como en Palencia, Soria, Segovia y Ávila, más de la mitad de los casos están codificados como GEA no infecciosa (tabla 46).

Cuando ajustamos por población los ingresos por *Rotavirus*, vemos 3 patrones de comportamiento diferentes a lo largo del tiempo: un descenso progresivo del número de ingresos en provincias como Zamora, Palencia, Segovia y Ávila; en Valladolid y Burgos se produce un aumento progresivo hasta 2004 y 2005 respectivamente, para luego disminuir de forma progresiva hasta 2013; finalmente, en León, Salamanca y Soria, la tasa de ingresos por *Rotavirus* sigue una tendencia ascendente durante los años de estudio (tabla 47).

Si ajustamos los ingresos por *Salmonella* en las distintas provincias por población, encontramos una tendencia decreciente generalizada a lo largo de los diez años de estudio, excepto en Soria y Segovia (tabla 48).

Los ingresos se realizan desde Urgencias en la mayoría de los casos en todos los tipos de GEA, aunque encontramos diferencias entre unos y otros ($p < 0,001$), como se muestra en la tabla 49.

Existen diferencias significativas ($p < 0,001$) en la distribución de los pacientes procedentes del ámbito urbano y rural en los distintos tipos de GEA (tabla 50). También hay diferencias ($p < 0,001$) en la distribución del tipo de GEA según el día de la semana de ingreso (tabla 51). Y finalmente encontramos diferencias significativas ($p < 0,001$) en la distribución de los distintos tipos de GEA en función del año de ingreso (tabla 52).

7.1.2.7 Nivel del hospital y sexo, día de la semana, tipo de ingreso y ámbito de procedencia.

El sexo es independiente del nivel del hospital en el que ingresan los pacientes ($p = 0,1$) y también lo es el día de la semana en que ingresan ($p = 0,1$) (tablas 53 y 54). Sin embargo, existen diferencias significativas ($p < 0,001$) entre el nivel del Centro y el tipo de ingreso, siendo más frecuentes los ingresos urgentes en los hospitales de referencia y en los generales (tabla 55). También hay diferencias ($p < 0,001$) en cuanto al ámbito de procedencia de los pacientes que ingresan en los hospitales de referencia, generales o comarcales (tabla 56).

7.1.2.8 Ámbito de procedencia y sexo, día de la semana de ingreso, provincia de residencia y tipo de ingreso.

No encontramos diferencias entre el ámbito de procedencia y el sexo de los pacientes ($p = 0,2$), ni el tipo de ingreso ($p = 0,26$) (tablas 57 y 58). En cambio, sí encontramos diferencias entre el día de la semana en que ingresan los pacientes y su procedencia ($p = 0,03$) y, además, la distribución de la población pediátrica en el ámbito urbano y rural varía según la provincia estudiada ($p < 0,001$). Así, provincias como Palencia y Ávila ingresan más población pediátrica procedente del ámbito rural (tablas 59 y 60).

7.1.2.9 Altas por GEA como diagnóstico principal o secundario.

De los 23133 pacientes codificados como GEA entre 2001 y 2013, el 87,5% fue como diagnóstico principal y el 12,5% fue como diagnóstico secundario (tabla 61).

La distribución por sexos en el grupo de gastroenteritis como diagnóstico principal fue prácticamente igual que en el total de gastroenteritis (tabla 62).

Los pacientes con diagnóstico secundario de GEA se distribuyen en mayor número de Servicios, aunque con menor número de casos, que aquellos en los que la GEA es el diagnóstico principal (tabla 63), y es en el Servicio de Pediatría donde se concentra la mayoría de ellos, en ambos grupos.

7.2 Datos de ritmometría.

7.2.1 Registros de consultas en Atención Primaria. Ritmometría circanual: análisis por meses.

7.2.1.1 Datos globales de gastroenteritis.

Las gráficas del análisis cosinor se ajustaron con 3 armónicos (12, 6 y 3 meses) que fueron elegidos teniendo en cuenta los que mejor ajustan la curva coseno resultante de los datos de gastroenteritis globales en Atención Primaria y del estudio de la transformada rápida de Fourier. La población que consulta por gastroenteritis en Atención Primaria mostró un ritmo circanual significativo ($p < 0,001$) y un porcentaje de ritmo del 39,49%. Cuando hacemos el análisis por armónicos, el de 12 meses presenta ritmo con $p < 0,001$. Así pues, podemos rechazar la hipótesis nula y aceptamos la alternativa (tabla 64 y figura 14).

Tabla 64. Parámetros de ritmo en el total de gastroenteritis en Atención Primaria.

	ACROFASE	BATIFASE	p
GEA en AP	13 de Noviembre	30 de Junio	<0,001
(IC 95%)	1 de Noviembre- 27 de Noviembre	18 de Junio- 12 de Julio	

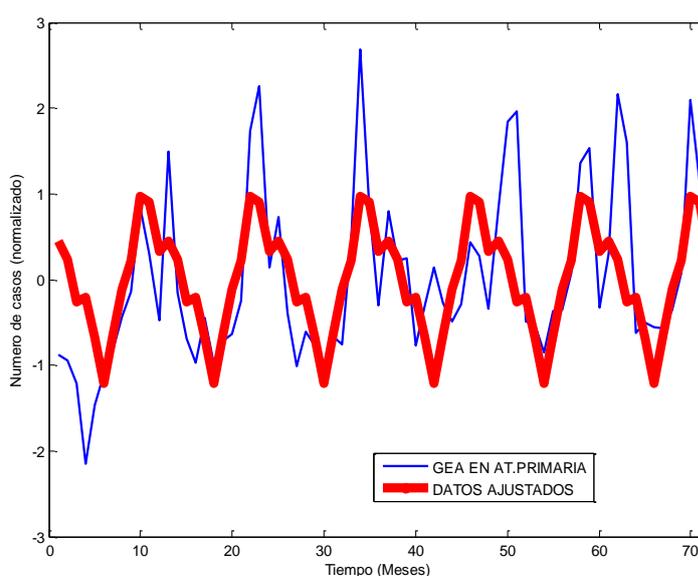


Figura 14. Distribución del total de consultas por GEA en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

7.2.1.2 Sexo.

El análisis ritmométrico según el sexo muestra la existencia de ritmo circanual en cada una de las series por separado, con un porcentaje de ritmo de 38,87% en varones y 39,68% en mujeres, de modo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa (tabla 65, figuras 15 y 16).

Tabla 65. Parámetros del ritmo en el total de consultas por GEA según el sexo.

	ACROFASE	BATIFASE	p
VARONES	13 de Noviembre	30 de Junio	<0,001
(IC 95%)	1 de Noviembre-28 de Noviembre	17 de Junio-14 de Julio	
MUJERES	13 de Noviembre	30 de Junio	<0,001
(IC 95%)	2 de Noviembre-26 de Noviembre	19 de Junio-12 de Julio	

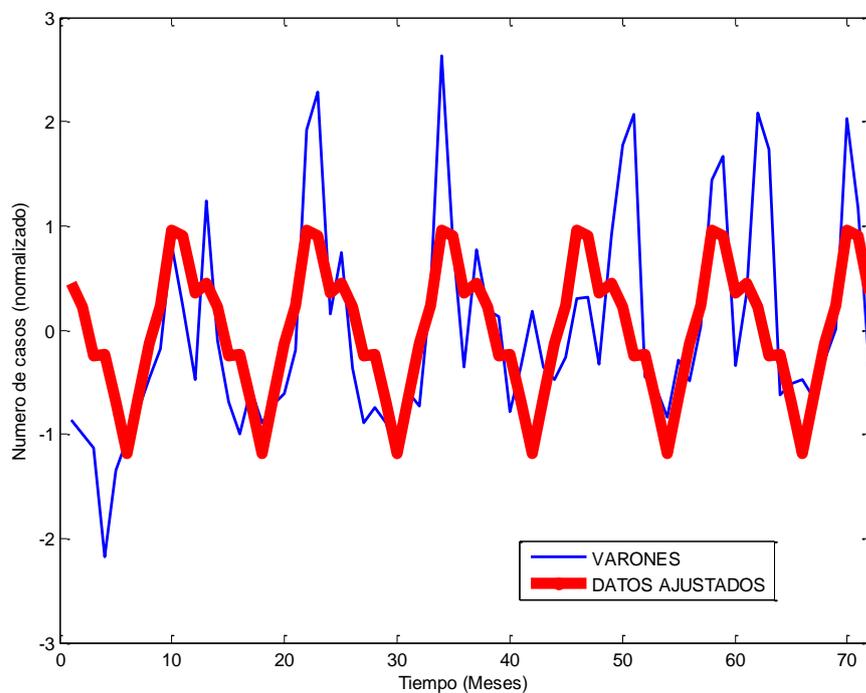


Figura 15. Distribución del total de consultas por GEA, varones, en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

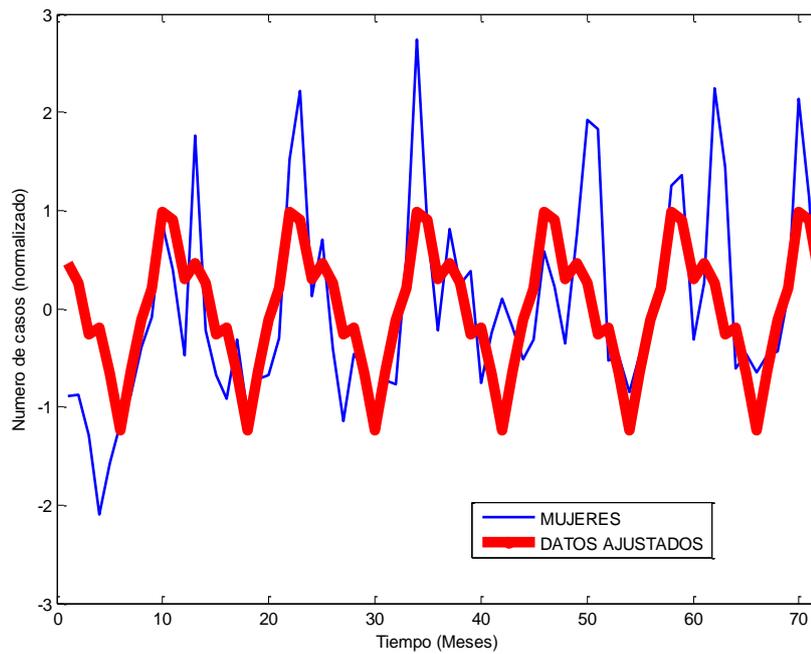


Figura 16. Distribución del total de consultas por GEA, mujeres, en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

El análisis comparativo entre ambos grupos no mostró diferencias significativas ($p=1$), por lo que concluimos que el ritmo circanual es prácticamente idéntico en ambos sexos (figura 17).

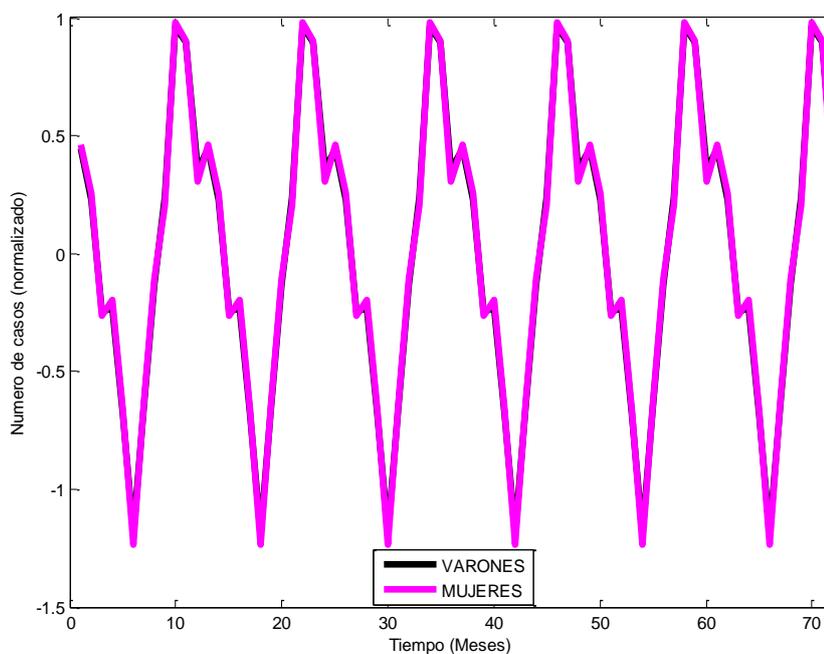


Figura 17. Comparativa de ingresos por GEA según el sexo en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

7.2.1.3 *Ámbito de procedencia.*

El análisis ritmométrico según el ámbito de procedencia (urbano o rural) muestra la existencia de ritmo circanual en cada una de las series por separado, con un porcentaje de ritmo de 43,12% y 19,44% respectivamente (tabla 66, figuras 18 y 19).

Tabla 66. Parámetros ritmométricos según el ámbito de procedencia.

	ACROFASE	BATIFASE	p
URBANO	13 de Noviembre	30 de Junio	<0,001
(IC 95%)	31 de Octubre-27 de Noviembre	18 de Junio-14 de Julio	
RURAL	16 de Noviembre	30 de Junio	0,025
(IC 95%)	1 de Noviembre-1 de Diciembre	13 de Junio-14 de Julio	

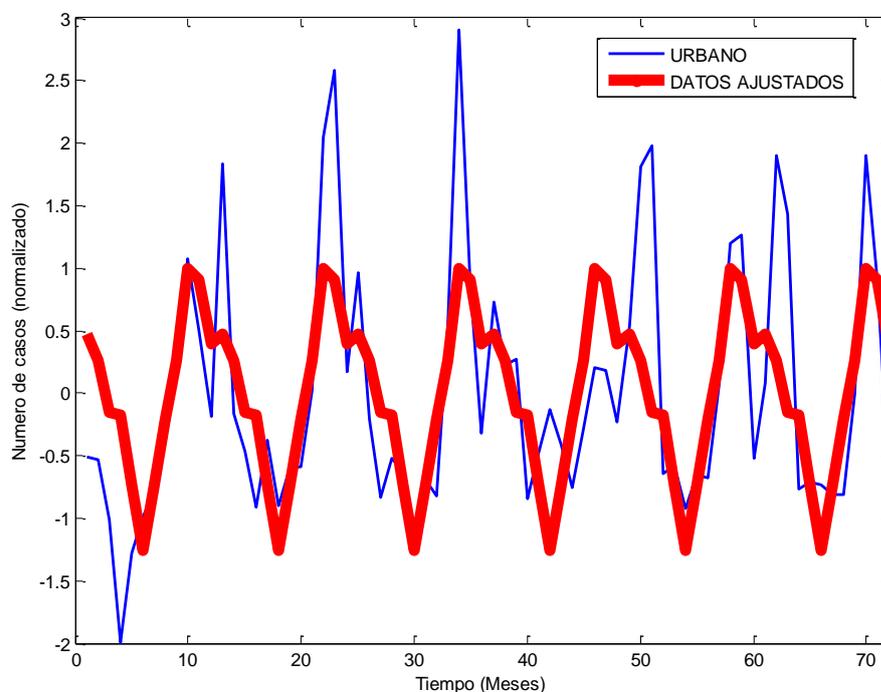


Figura 18. Análisis cosinor de las consultas por GEA procedentes del medio urbano.

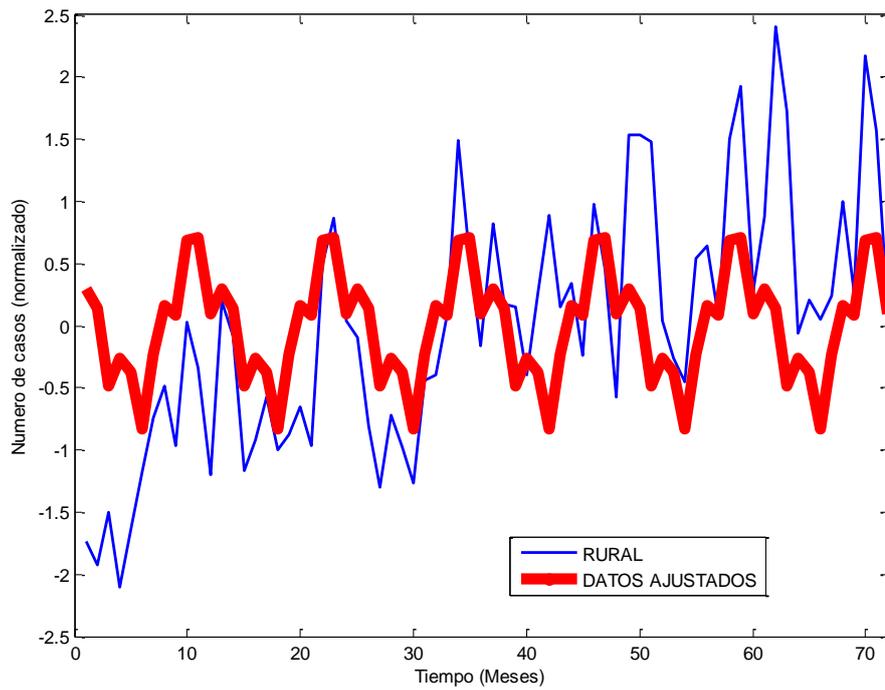


Figura 19. Análisis cosinor de las consultas por GEA procedentes del medio rural.

El análisis comparativo entre urbano y rural no mostró diferencias significativas ($p=0,604$), por lo que concluimos que su ritmo circanual es similar (figura 20).

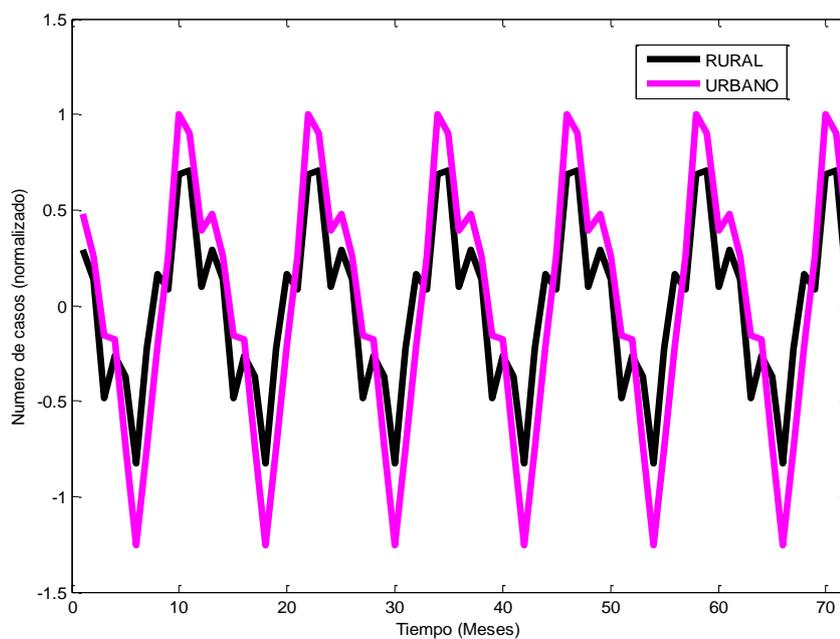


Figura 20. Análisis cosinor de las consultas por GEA del medio urbano y rural.

7.2.1.4 Edad.

El análisis del ritmo en los grupos de edad de 0-2 años y de 2-14 años mostró la existencia de un ritmo circanual en cada una de las series, con un porcentaje de ritmo de 43,74% y 32% respectivamente (tabla 67 y figuras 21 y 22).

Tabla 67. Parámetros ritmométricos según el grupo de edad.

	ACROFASE	BATIFASE	p
0-2 AÑOS	6 de Noviembre	22 de Junio	<0,001
(IC 95%)	25 de Octubre-19 de Noviembre	10 de Junio-4 de Julio	
2-14 AÑOS	20 de Noviembre	8 de Julio	<0,001
(IC 95%)	10 de Noviembre-1 de Diciembre	28 de Junio-19 de Julio	

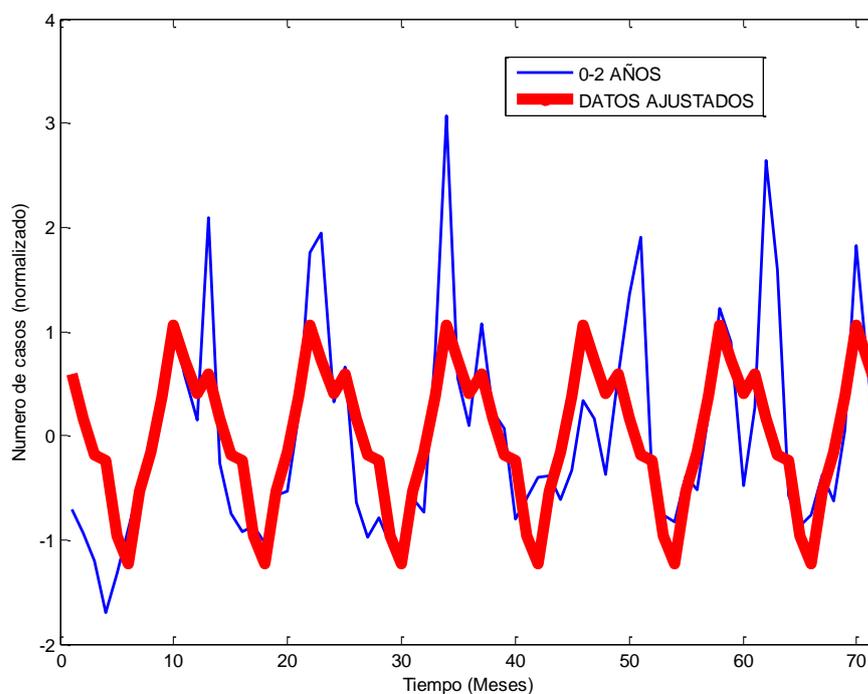


Figura 21. Análisis cosinor de las consultas por GEA entre 0 y 2 años de edad.

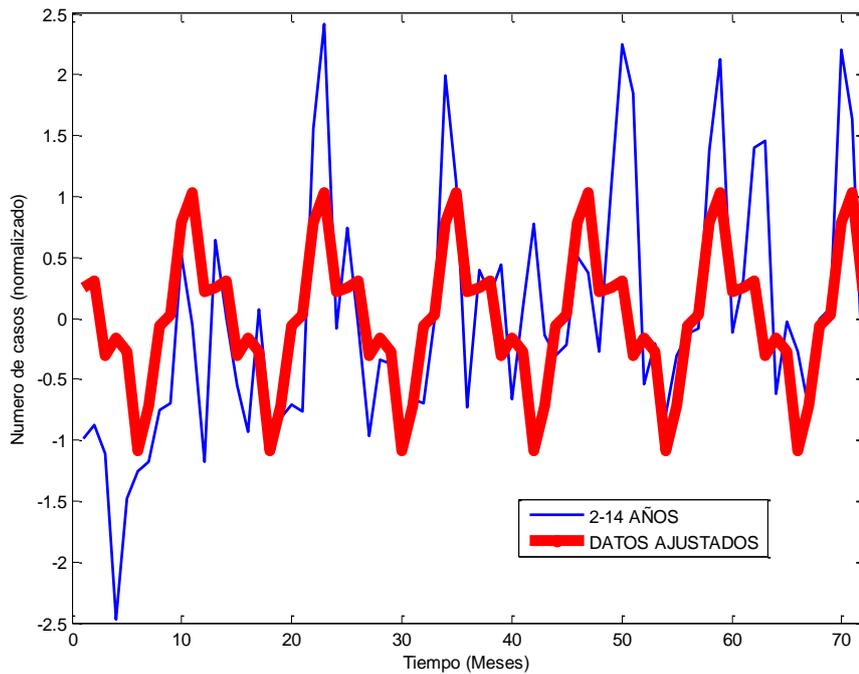


Figura 22. Análisis cosinor de las consultas por GEA entre 2 y 14 años de edad.

El análisis comparativo entre ambos grupos de edad no mostró diferencias significativas ($p=0,605$), lo que significa que no hay diferencias estadísticas entre sus respectivos ritmos circanuales (figura 23).

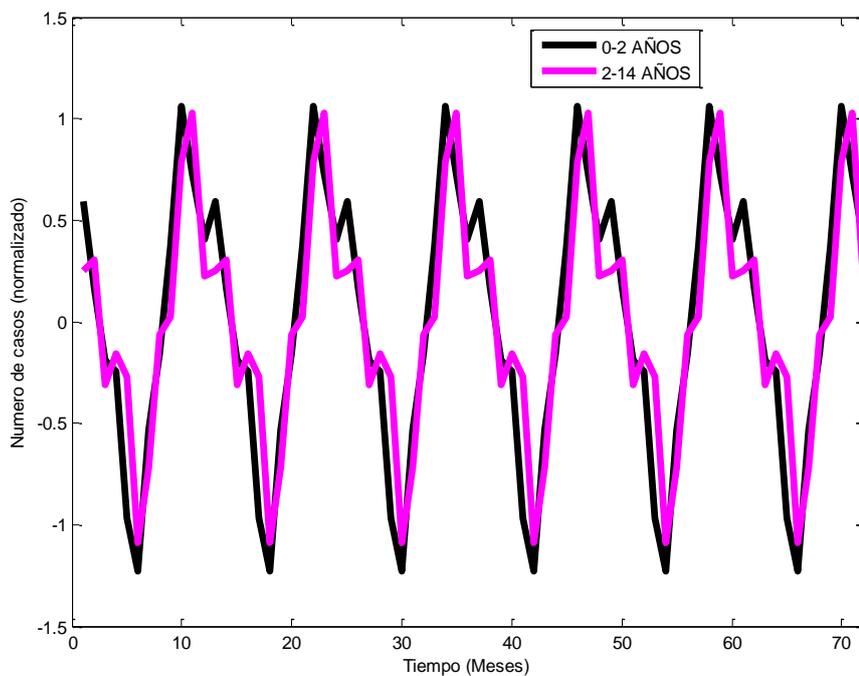


Figura 23. Análisis cosinor de las consultas por GEA según el grupo de edad.

7.2.1.5 Provincia.

El análisis ritmométrico por provincias demostró la existencia de un ritmo circanual en todas ellas salvo en Segovia ($p=0,498$), como se observa en la tabla 68 y figuras 24-32. En Ávila, el resultado roza la significación estadística ($p=0,057$), con un porcentaje de ritmo del 16,7% y significación para el armónico de 12 meses.

Tabla 68. Parámetros ritmométricos por provincias.

	ACROFASE	BATIFASE	p
ÁVILA			0,057
BURGOS	18 de Noviembre	2 de Julio	<0,001
(IC 95%)	6 de Noviembre-1 de Diciembre	18 de Junio-15 de Julio	
LEÓN	19 de Noviembre	5 de Julio	0,002
(IC 95%)	7 de Noviembre-2 de Diciembre	24 de Junio-17 de Julio	
PALENCIA	16 de Noviembre	3 de Julio	<0,001
(IC 95%)	31 de Octubre-19 de Junio	19 de Junio-19 de Julio	
SALAMANCA	13 de Noviembre	28 de Junio	0,025
(IC 95%)	21 de Octubre-5 de Junio	5 de Junio-9 de Octubre	
SEGOVIA			0,498
SORIA	8 de Febrero	21 de Junio	<0,001
(IC 95%)	4 de Julio-28 de Febrero	9 de Junio-4 de Julio	
VALLADOLID	6 de Noviembre	28 de Junio	<0,001
(IC 95%)	27 de Octubre-17 de Noviembre	17 de Junio-13 de Julio	
ZAMORA	2 de Noviembre	18 de Junio	0,013
(IC 95%)	16 de Octubre-18 de Noviembre	4 de Junio-1 de Julio	

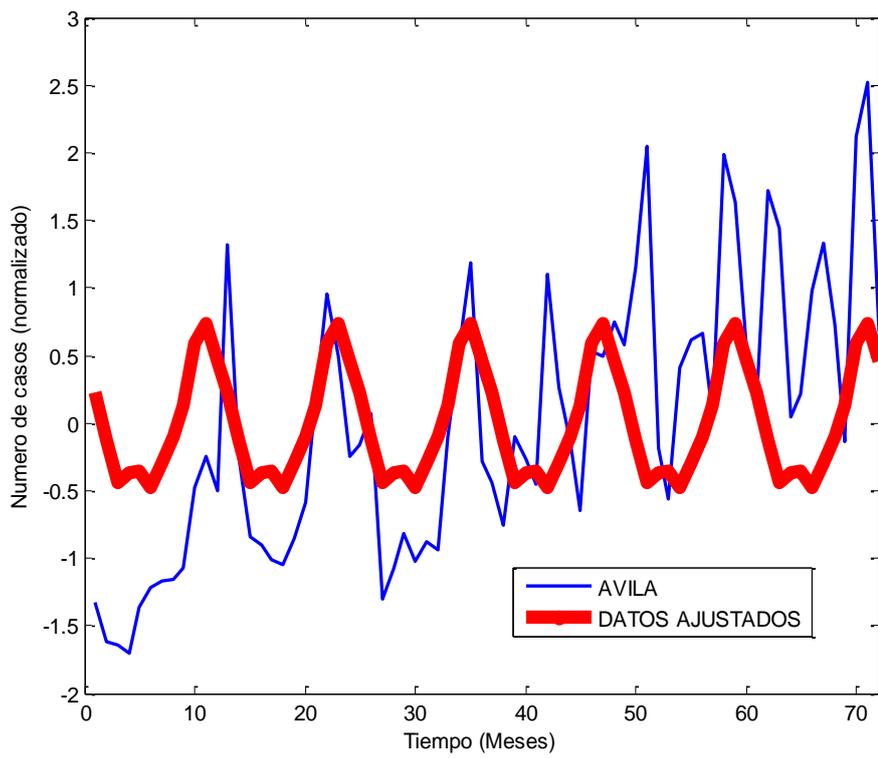


Figura 24. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Ávila.

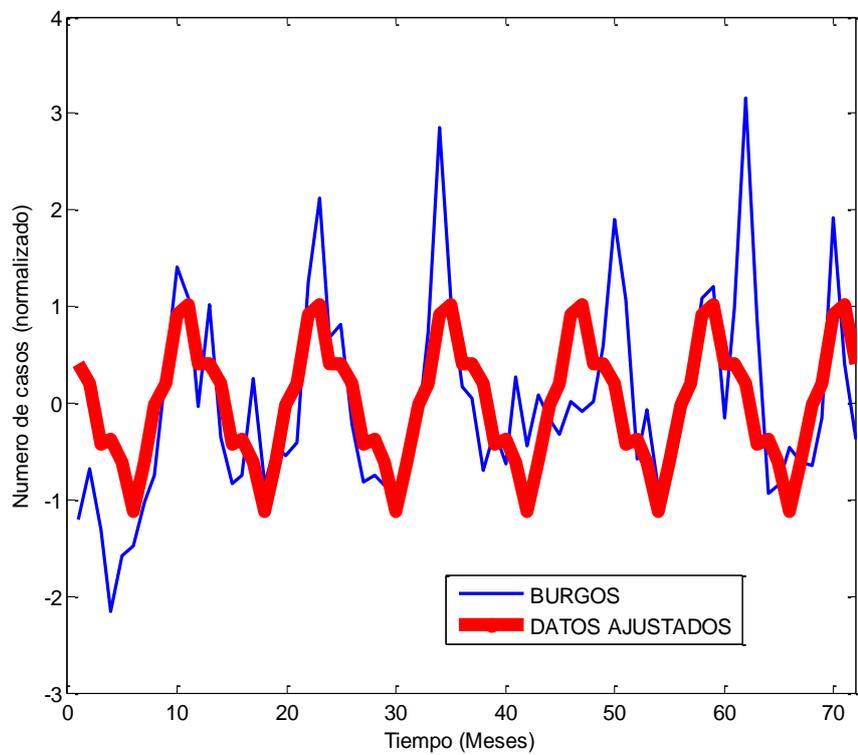


Figura 25. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Burgos.

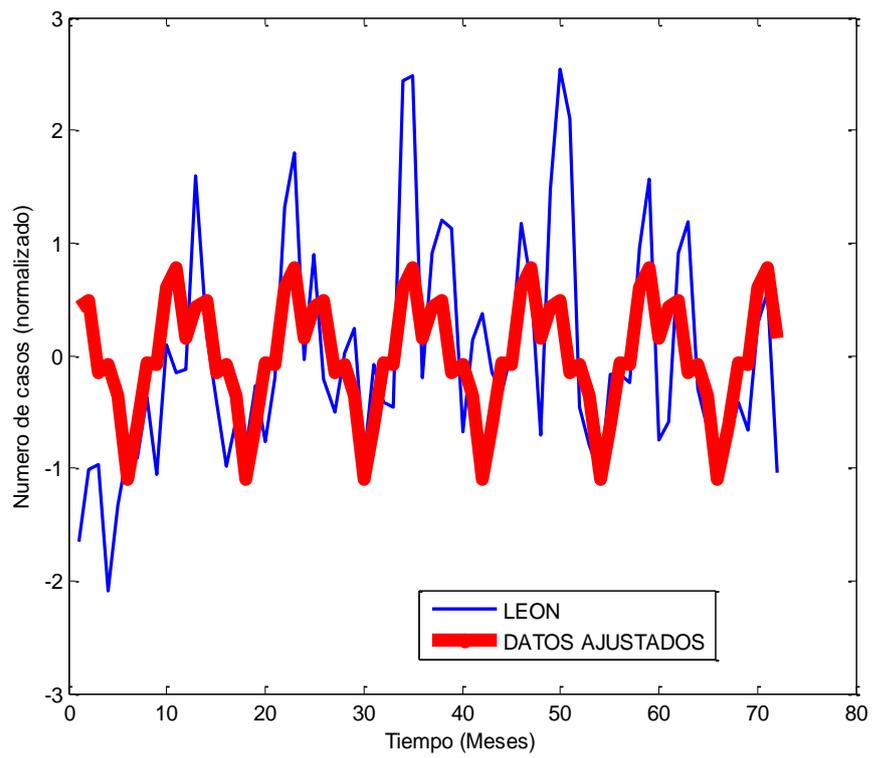


Figura 26. Análisis cosinor de las consultas por GEA en León.

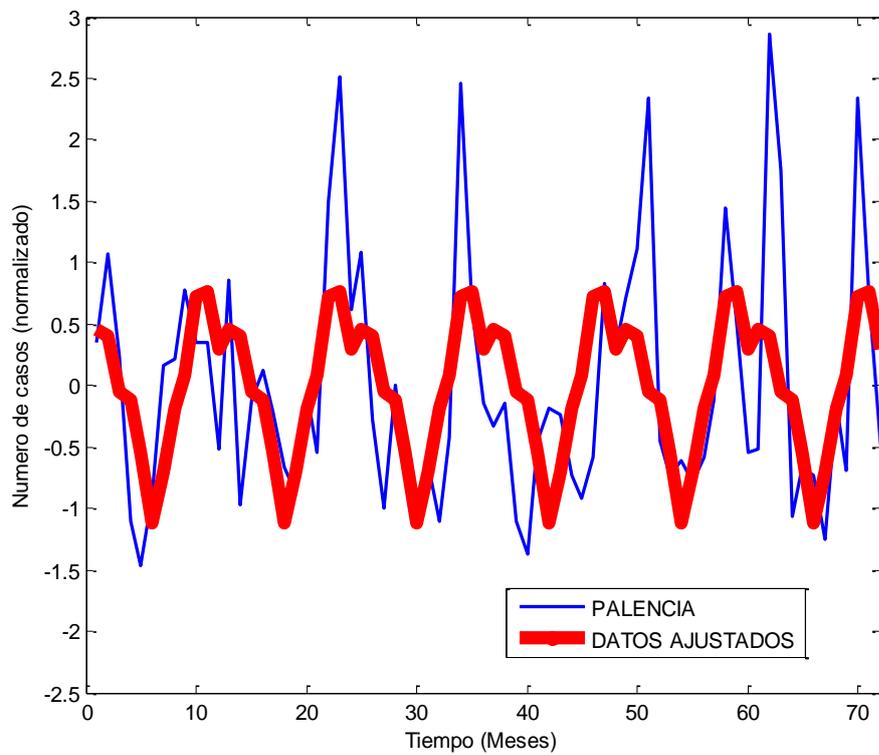


Figura 27. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Palencia.

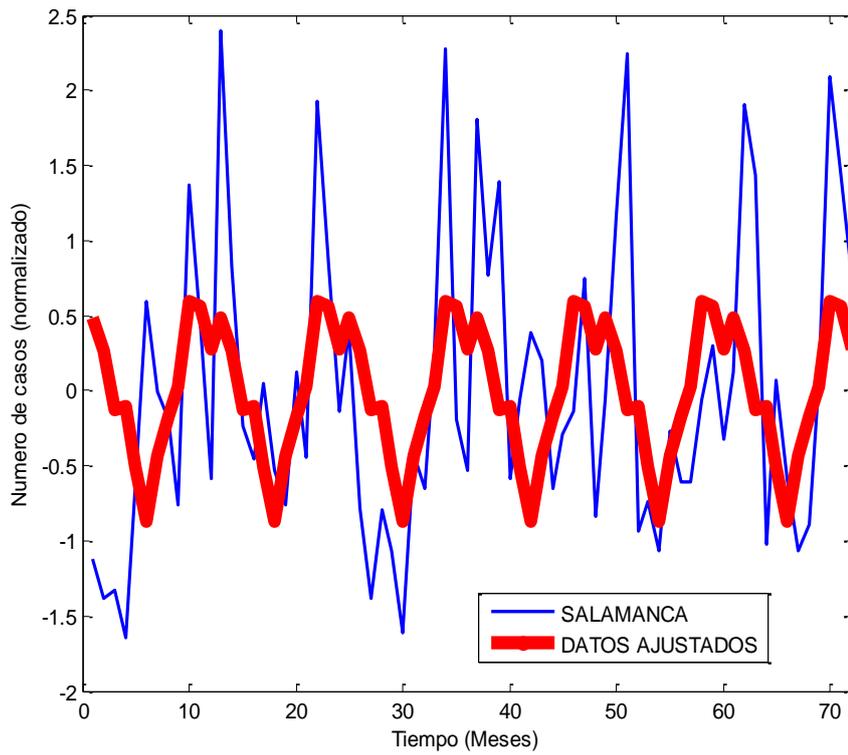


Figura 28. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Salamanca.

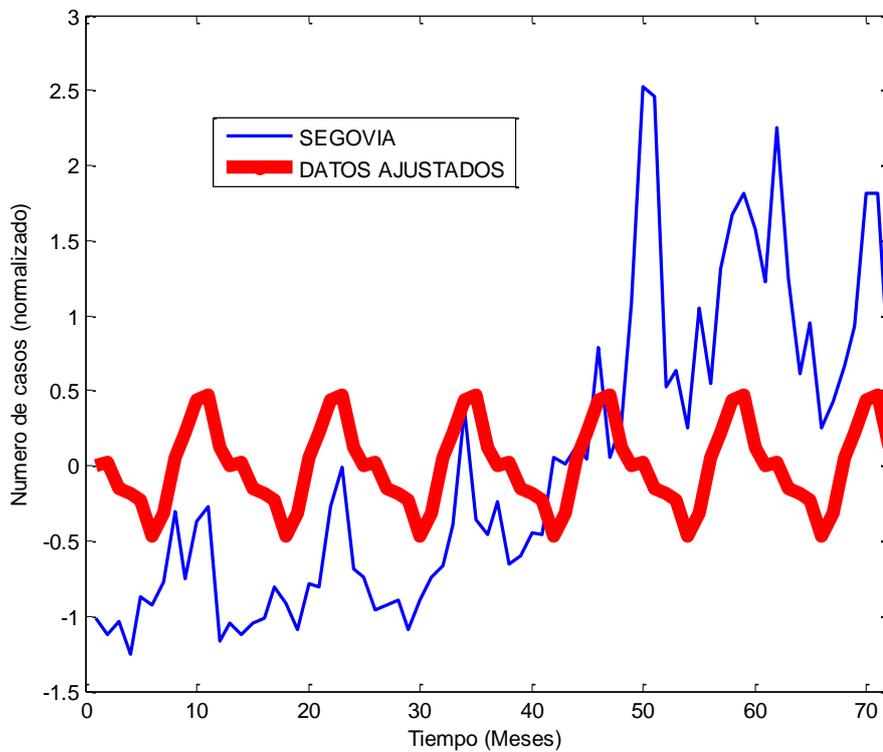


Figura 29. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Segovia.

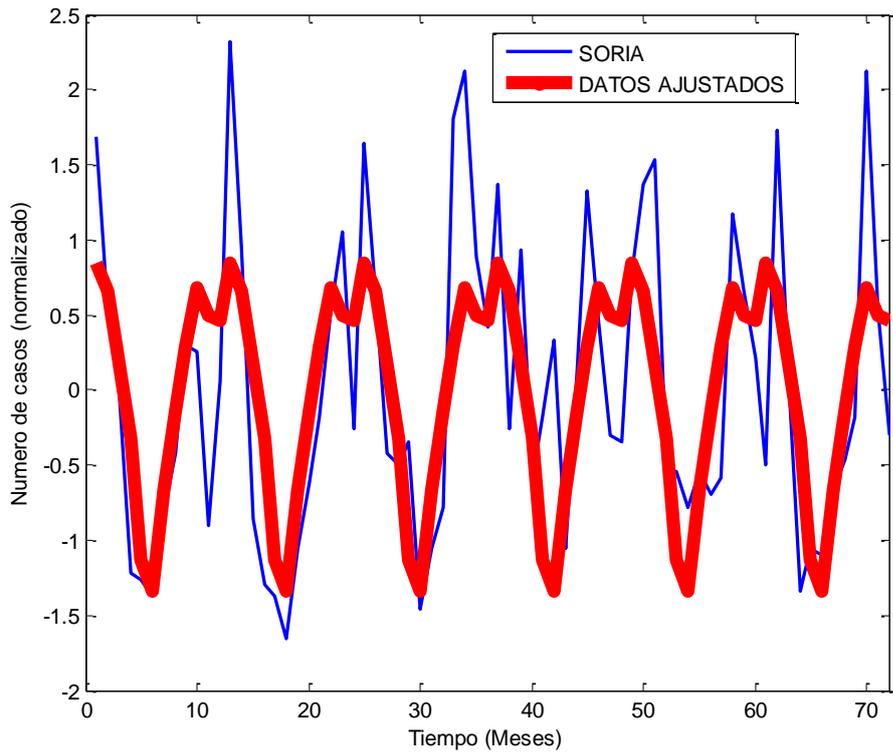


Figura 30. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Soria.

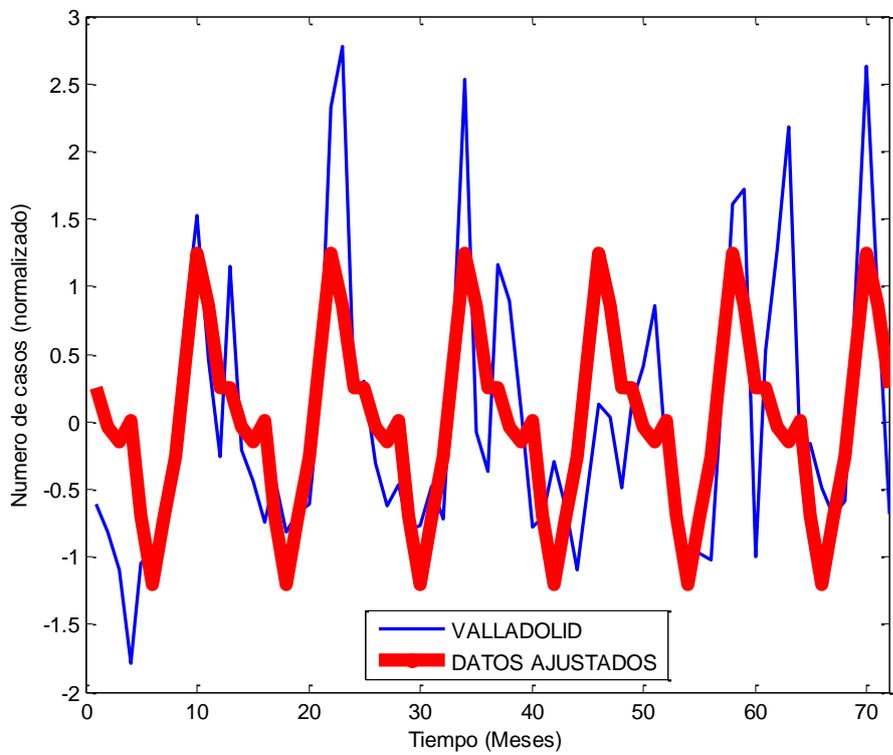


Figura 31. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Valladolid.

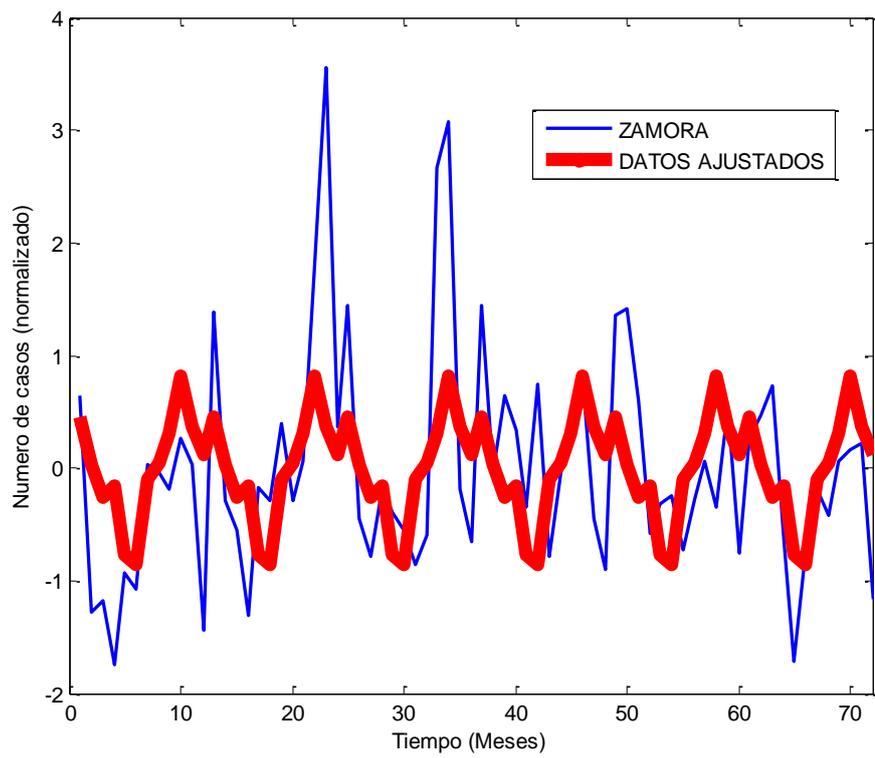


Figura 32. Análisis cosinor de las consultas por GEA en Zamora.

7.2.2 Registros hospitalarios. Ritmometría circanual: análisis por meses.

7.2.2.1 Datos globales de gastroenteritis.

Las gráficas del análisis cosinor se ajustaron con 3 armónicos (12, 6 y 3 meses) de acuerdo a los resultados prospectivos realizados y eligiendo finalmente aquellos armónicos que mejor ajustan la curva coseno resultante a los datos brutos observados. La población global mostró un ritmo circanual significativo con $p < 0,001$ y un porcentaje de ritmo del 16,28%. Cuando se hace el análisis con los armónicos, comprobamos que el de 12 meses tiene ritmo con $p < 0,001$. Con todo ello se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alternativa (tabla 69 y figura 33).

Tabla 69. Parámetros de ritmo en el total de ingresos por GEA.

	ACROFASE	BATIFASE	p
GEA global	8 de Febrero	2 de Junio	<0,001
(IC 95%)	9 de Enero-28 de Febrero	23 de Abril-9 de Enero	

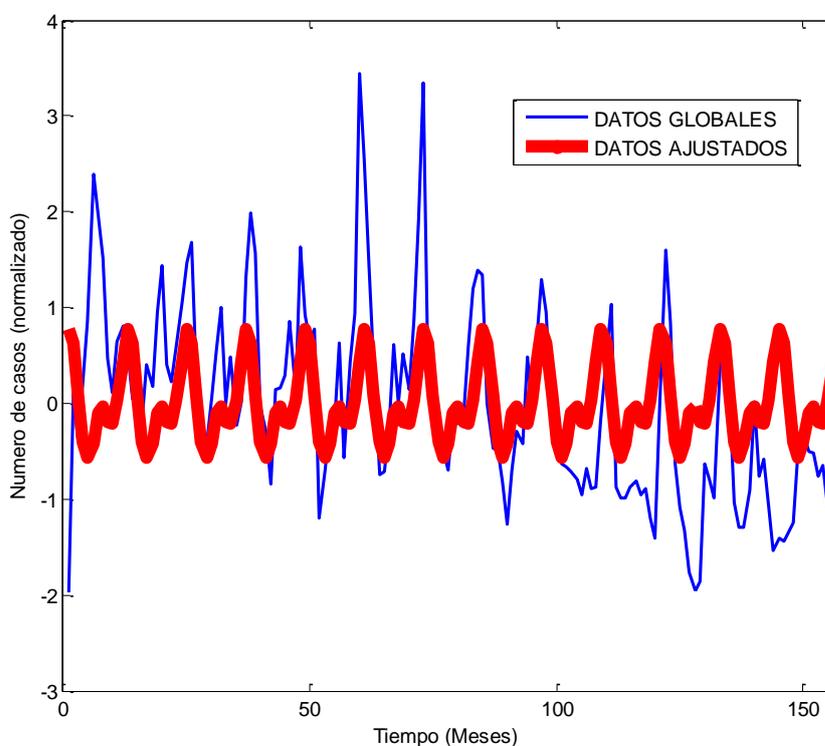


Figura 33. Distribución del total de altas hospitalarias por GEA en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

7.2.2.2 Sexo.

El análisis ritmométrico según el sexo muestra la existencia de un ritmo circanual en cada una de las series por separado, de modo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alternativa (tabla 70, figuras 34 y 35).

Tabla 70. Parámetros del ritmo en el total de casos según el sexo.

	ACROFASE	BATIFASE	p
NIÑOS	4 de Febrero	28 de Mayo	<0,001
IC 95%	19 de Enero-19 de Febrero	9 de Mayo-25 de Junio	
NIÑAS	8 de Febrero	2 de Junio	<0,001
IC 95%	15 de Enero-2 de Marzo	26 de Abril-15 de Enero	

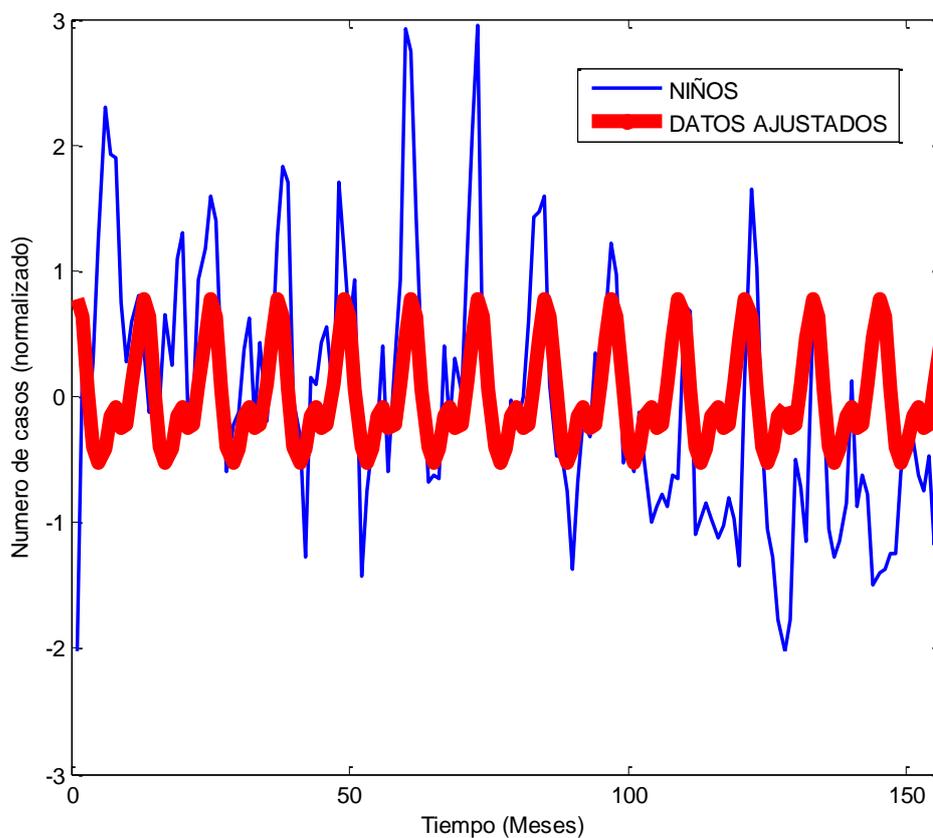


Figura 34. Distribución del total de altas hospitalarias por GEA, en niños, en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

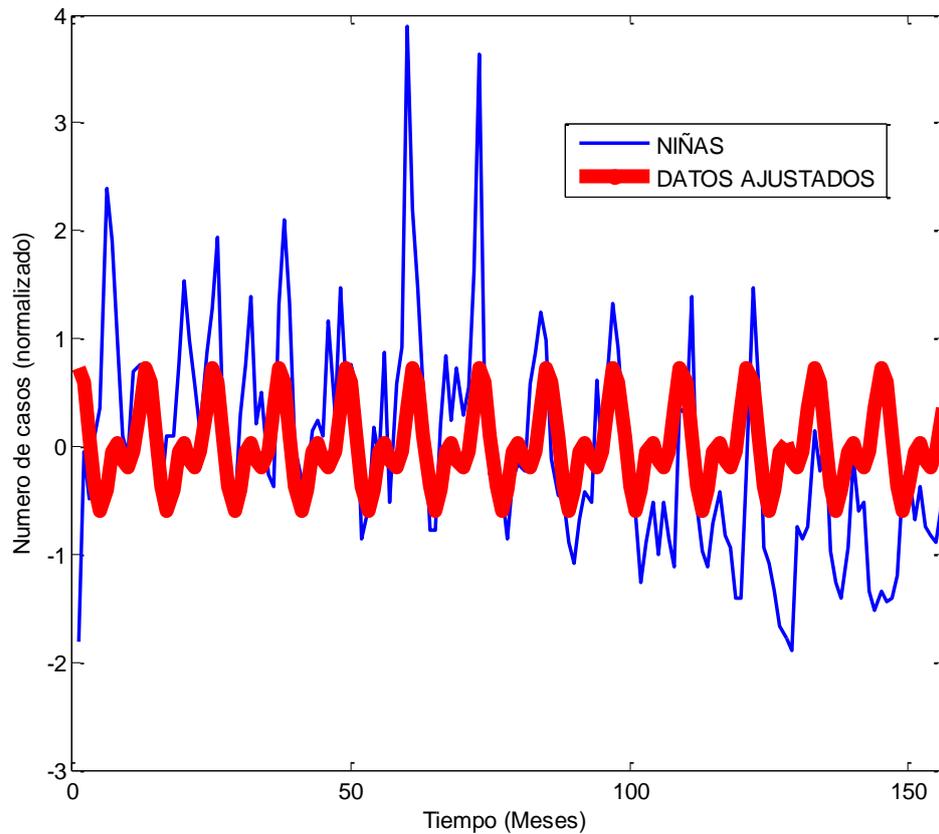


Figura 35. Distribución del total de altas por GEA, en niñas, en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

El análisis comparativo entre ambos grupos con el test de amplitud-acrofase, no mostró diferencias significativas ($p=0,996$). Por tanto, podemos deducir que su ritmo circanual es similar (figura 36).

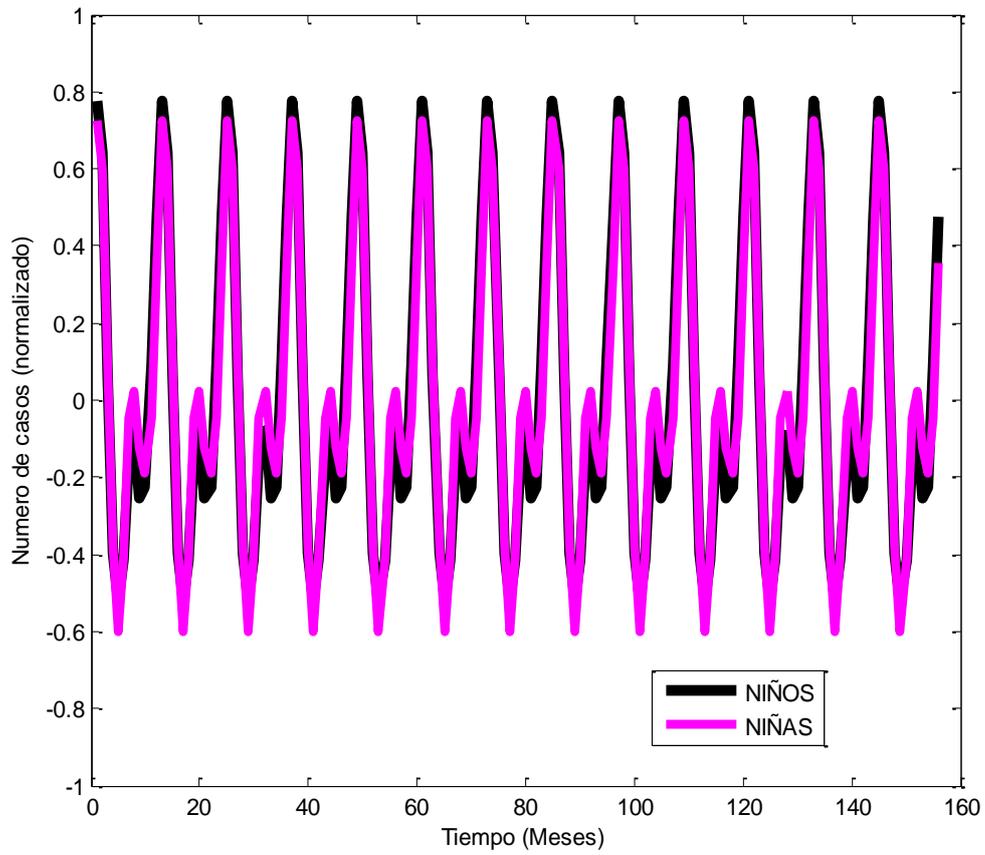


Figura 36. Distribución del total de altas por GEA según el sexo en función de la dimensión temporal con ajuste a la función coseno.

7.2.2.3 Tipo de ingreso.

En el análisis ritmométrico, en el caso de los ingresos codificados como urgentes, encontramos ritmo circanual con un porcentaje de ritmo de 16,98% (tabla 71, figura 37).

Tabla 71. Parámetros ritmométricos de los ingresos urgentes.

	ACROFASE	BATIFASE	p
INGRESO URGENTE	8 de Febrero	3 de Junio	<0,001
(IC 95%)	13 de Enero-28 de Febrero	25 de Abril-13 de Enero	

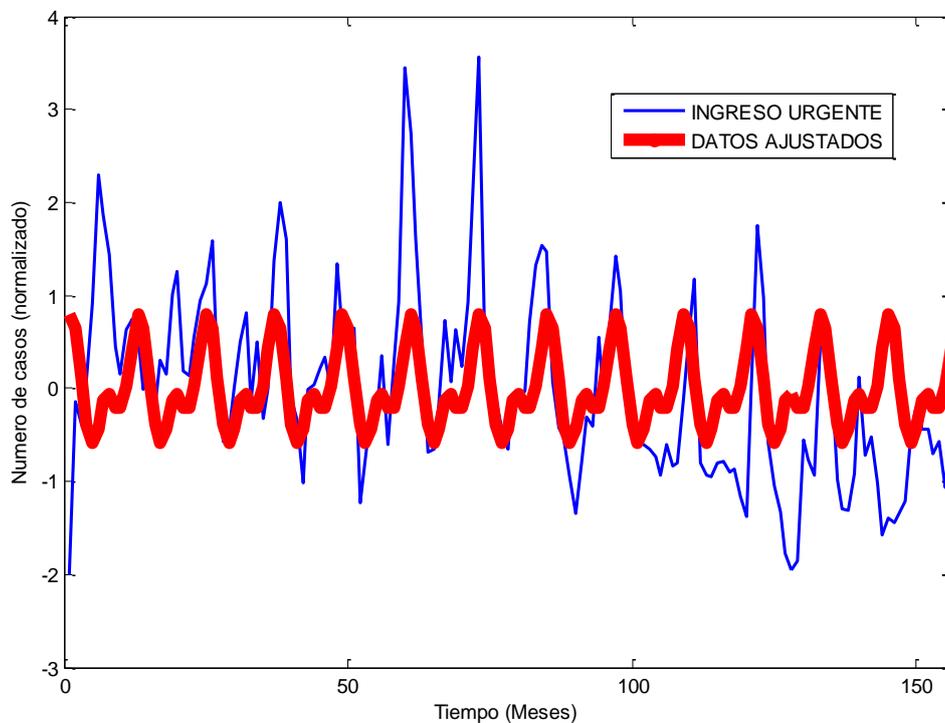


Figura 37. Análisis cosinor de los ingresos urgentes.

En cuanto a los ingresos programados, el ritmo no fue significativo ($p=0,8$) y, por lo tanto, en este caso aceptamos la hipótesis nula (figura 38).

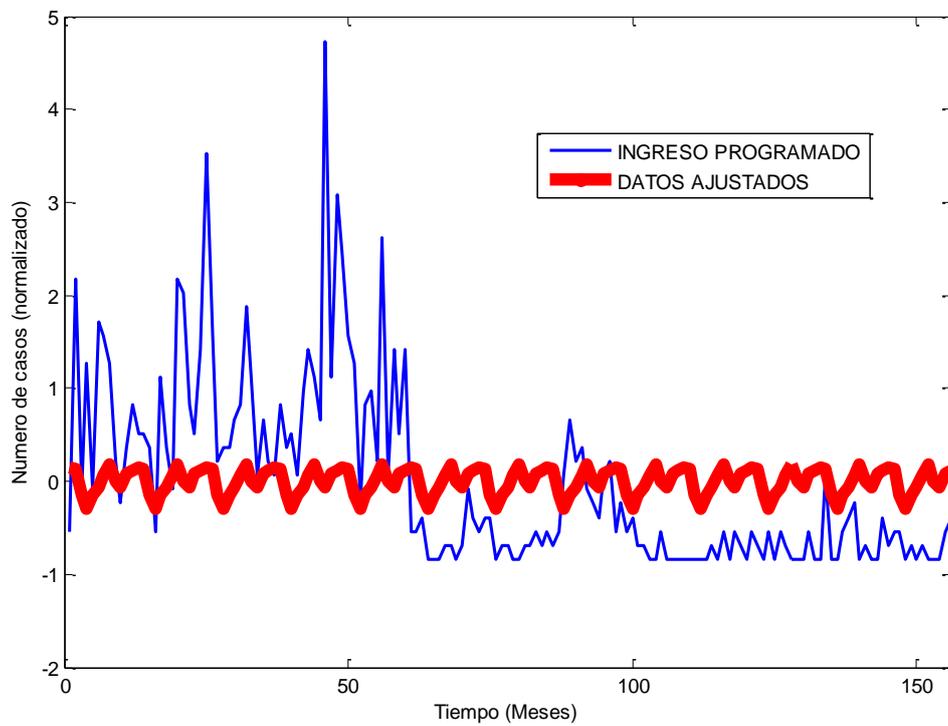


Figura 38. Análisis cosinor de los ingresos programados.

7.2.2.4 Nivel del Centro.

Encontramos ritmo circanual tanto en los hospitales de nivel 3 ($p < 0,001$), como en los de nivel 2 ($p = 0,002$) y en los de nivel 1 ($p = 0,001$), con un porcentaje de ritmo de 16,81%, 12,70% y 13,44% respectivamente (tabla 72, figuras 39-41).

Tabla 72. Parámetros ritmométricos según el nivel del Centro.

	ACROFASE	BATIFASE	p
Hospital de nivel 1 ó comarcal (IC 95%)	20 de Febrero	22 de Junio	<0,001
	17 de Julio-6 de Marzo	25 de Abril-17 de Julio	
Hospital de nivel 2 ó general (IC 95%)	13 de Febrero	27 de Mayo	0,002
	10 de Diciembre-16 de Marzo	30 de Abril-10 de Diciembre	
Hospital de nivel 3 ó referencia (IC 95%)	3 de Febrero	2 de Junio	0,001
	10 de Enero-20 de Febrero	3 de Abril-10 de Enero	

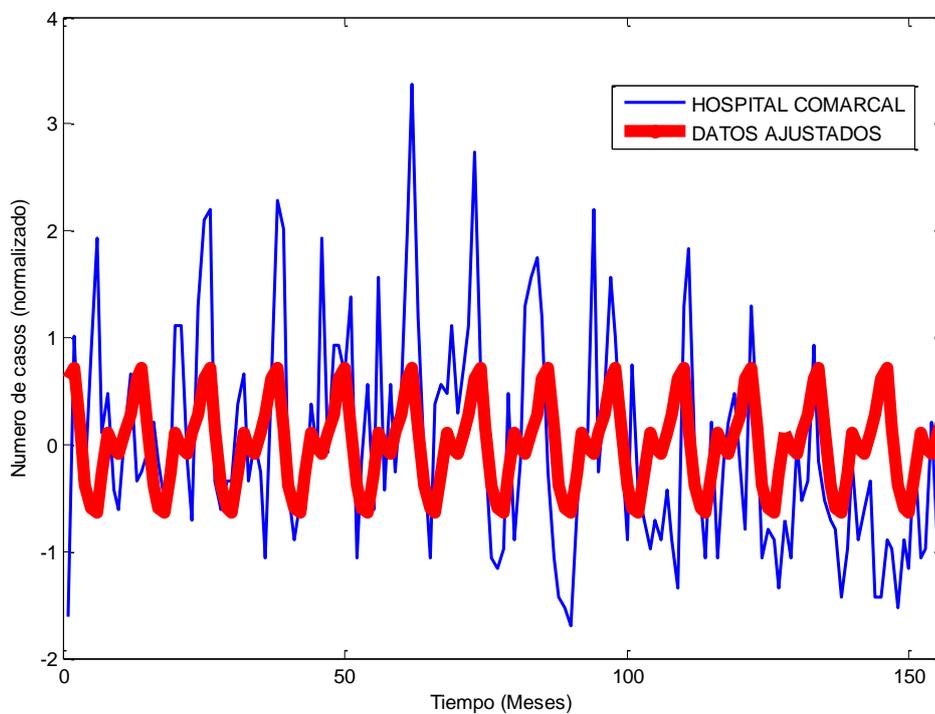


Figura 39. Análisis cosinor de las altas en hospitales comarcales (nivel 1).

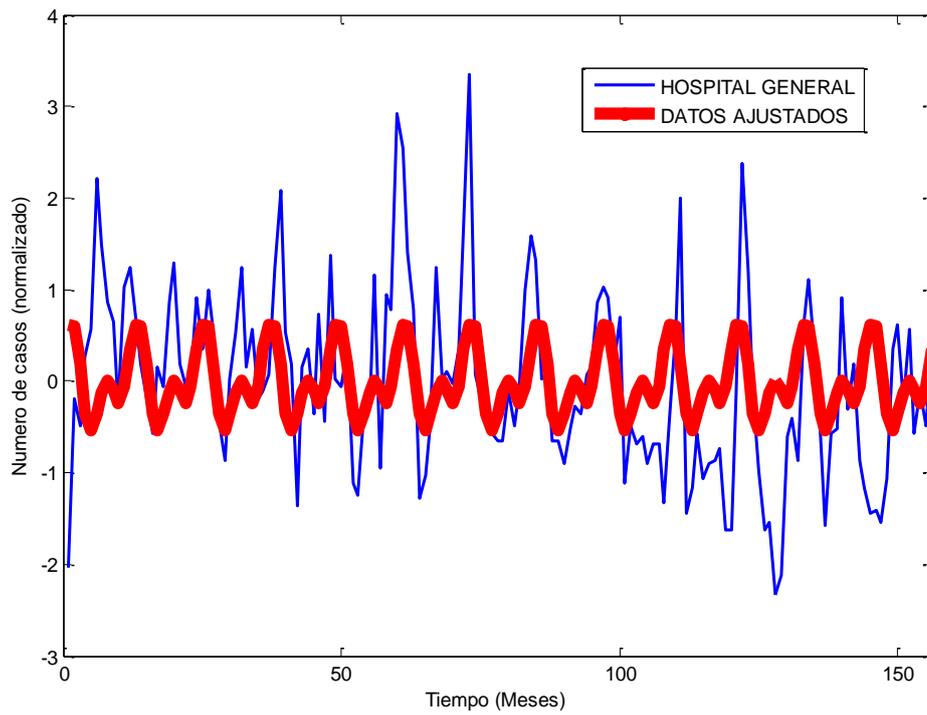


Figura 40. Análisis cosinor de las altas en hospitales generales (nivel 2).

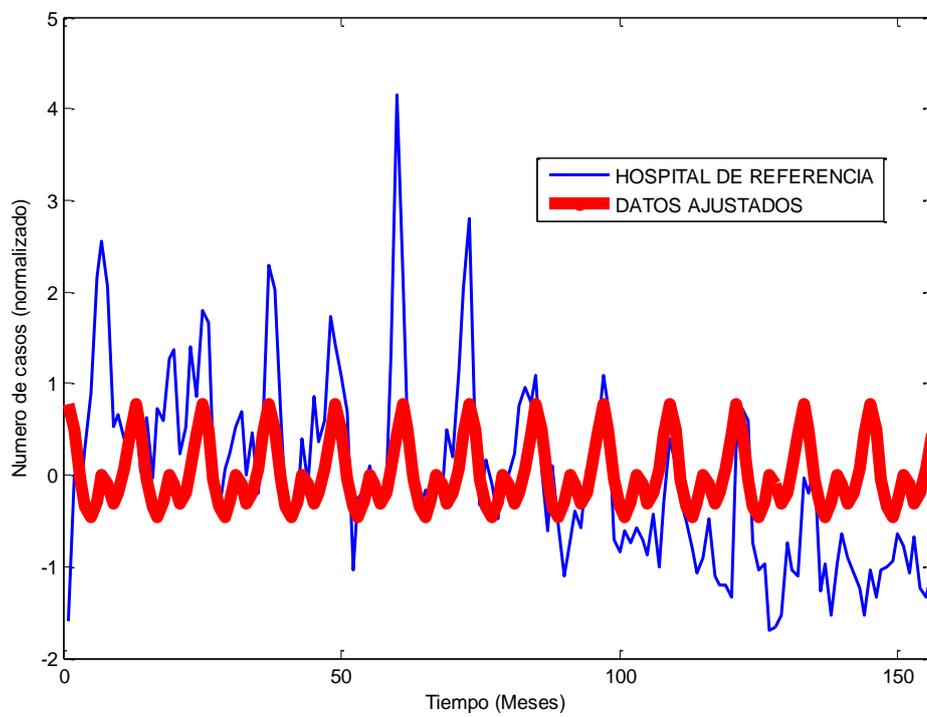


Figura 41. Análisis cosinor de las altas en hospitales de referencia (nivel 3).

El análisis comparativo con el test de amplitud-acrofase entre hospital comarcal y general, hospital comarcal y de referencia y entre hospital general y de referencia, no mostró diferencias significativas ($p=0,963$, $p=0,732$ y $p=0,968$ respectivamente), por tanto podemos afirmar que su ritmo circanual es similar (figuras 42-44).

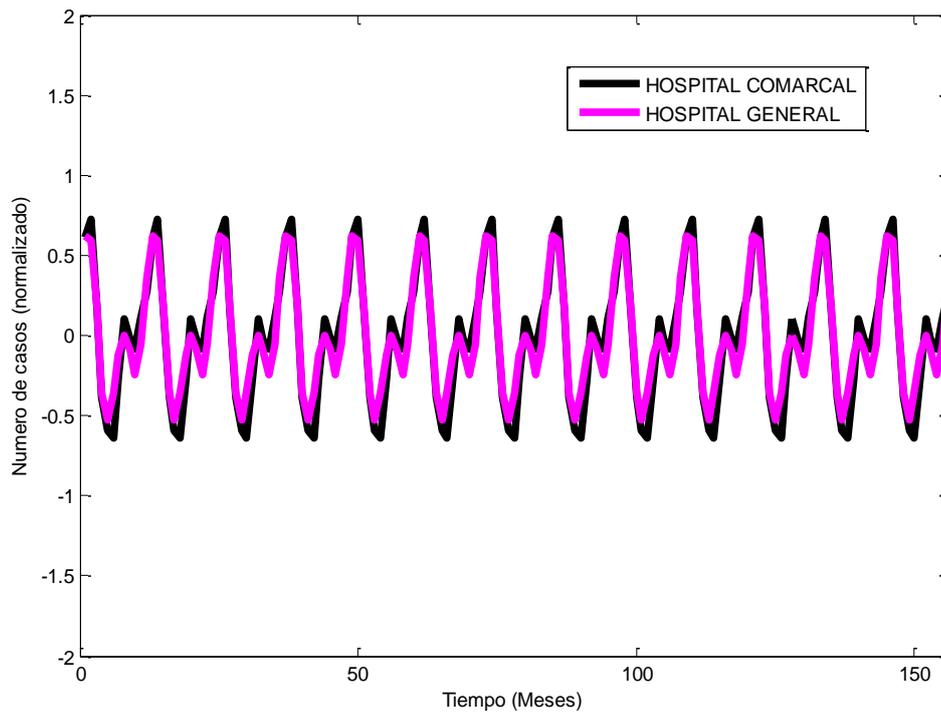


Figura 42. Análisis cosinor de las altas en hospitales comarcales y generales.

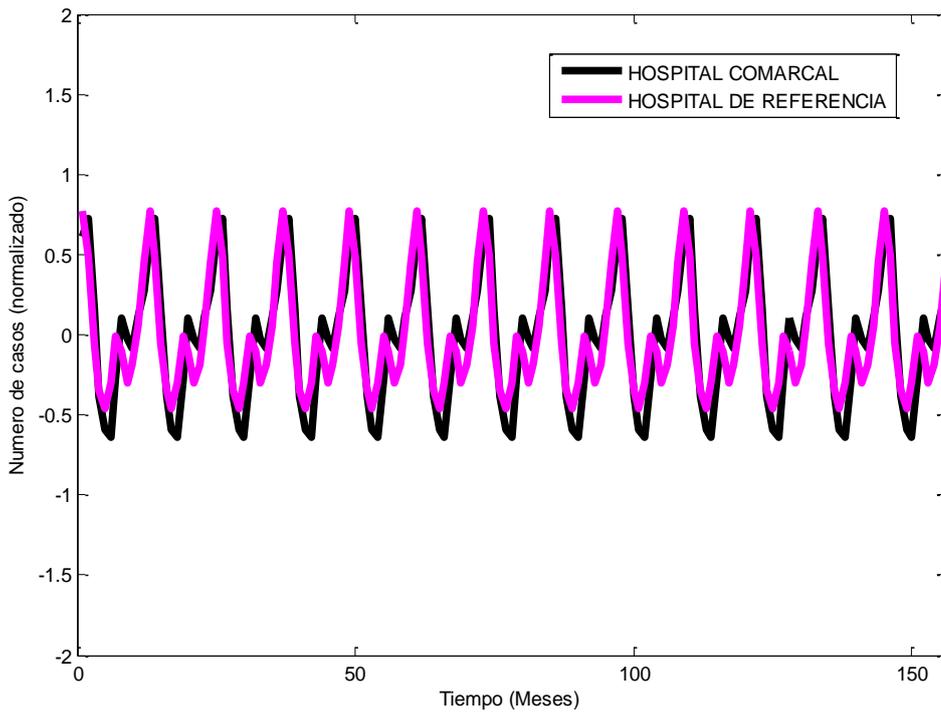


Figura 43. Análisis cosinor de las altas en hospitales comarcales y de referencia.

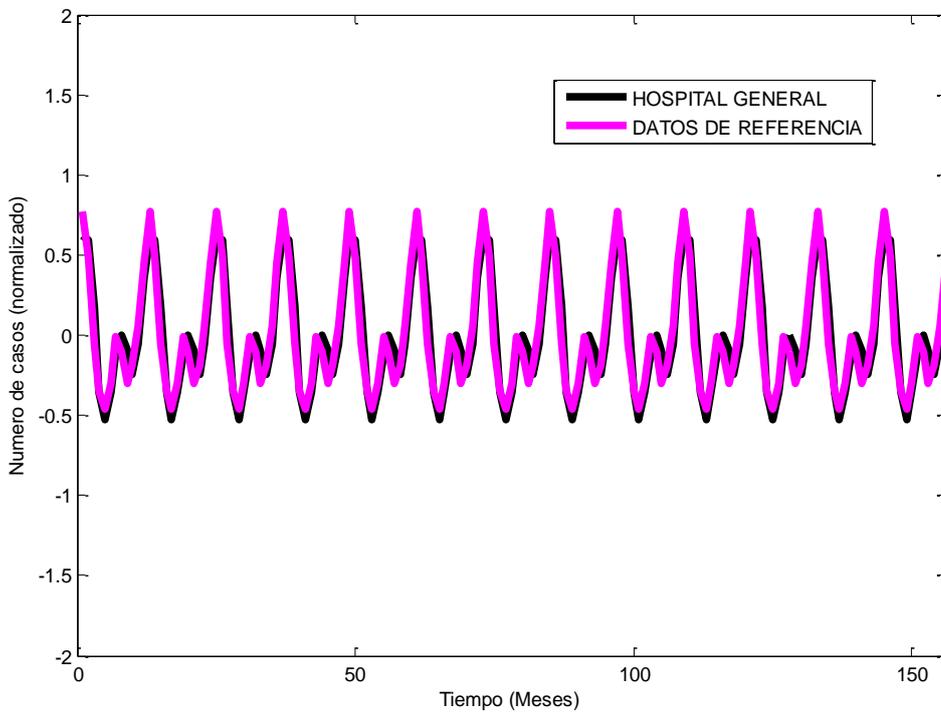


Figura 44. Análisis cosinor de las altas en hospitales generales y de referencia.

7.2.2.5 Ámbito de procedencia.

En cuanto al análisis del ritmo según el ámbito de procedencia (urbano/rural), se observa la existencia de ritmo circanual en cada una de las series por separado, con un porcentaje de ritmo de 17,89% y 9,22% respectivamente (tabla 73, figuras 45 y 46).

Tabla 73. Parámetros ritmométricos según el nivel de procedencia.

	ACROFASE	BATIFASE	p
URBANO	8 de Febrero	29 de Mayo	<0,001
(IC 95%)	10 de Enero-28 de Febrero	29 de Abril-10 de Enero	
RURAL	9 de Febrero	19 de Junio	0,024
(IC 95%)	7 de Enero-4 de Marzo	25 de Marzo-7 de Enero	

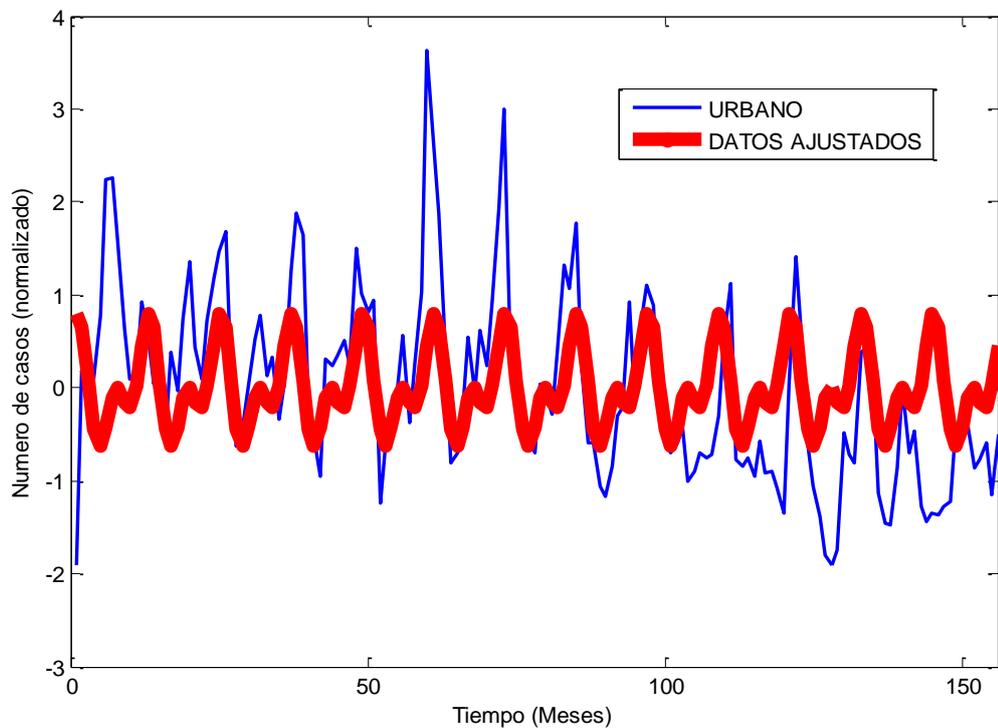


Figura 45. Análisis cosinor de las altas de procedencia urbana.

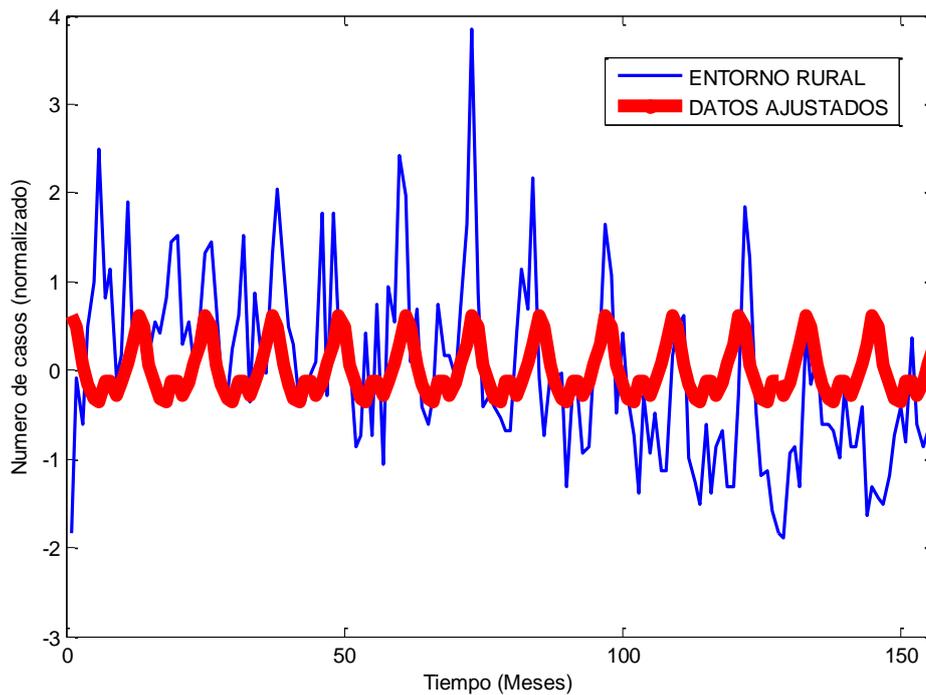


Figura 46. Análisis cosinor de las altas de procedencia rural.

El análisis comparativo entre urbano y rural no mostró diferencias significativas ($p=0,893$), por lo tanto podemos concluir que sus ritmos circunuales son similares, según se muestra en la figura 47.

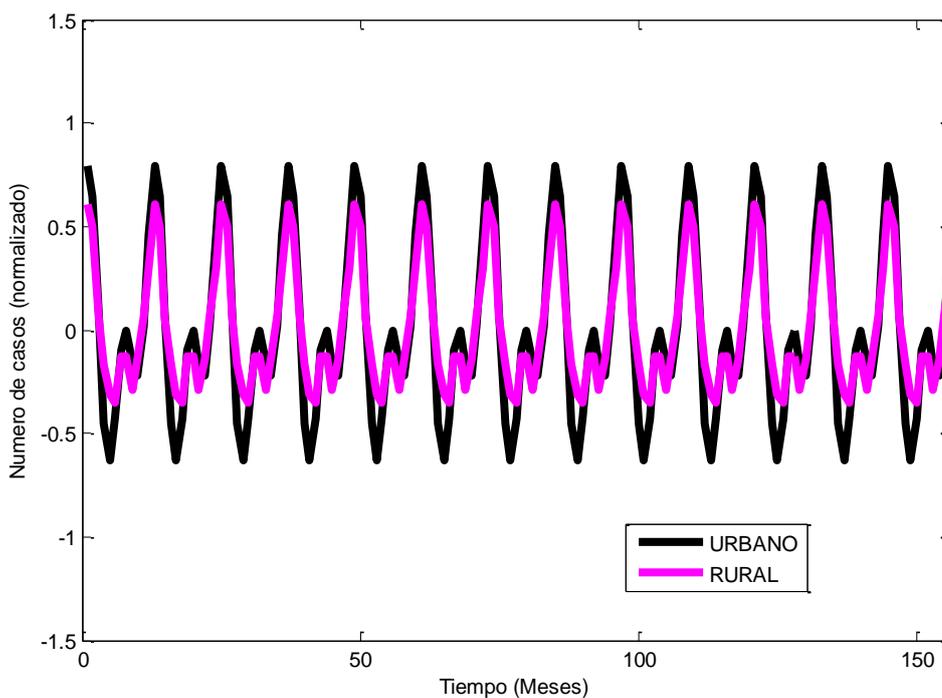


Figura 47. Análisis cosinor de altas procedentes del medio rural y urbano.

7.2.2.6 Tipo de GEA.

En las gastroenteritis por *Salmonella*, *Rotavirus*, GEA infecciosa y GEA no infecciosa se observa la existencia de un ritmo circanual con un porcentaje de ritmo de 30,67%, 50,98%, 25,52% y 8,91% respectivamente (figuras 48-51). La acrofase y batifase de la GEA por *Rotavirus* y la GEA infecciosa son muy similares (tabla 74).

Tabla 74. Parámetros ritmométricos según el tipo de GEA.

	ACROFASE	BATIFASE	p
Salmonella	19 de Agosto	31 de Marzo	<0,001
(IC 95%)	29 de Julio-6 de Septiembre	6 de Septiembre-22 de Abril	
Rotavirus	13 de Febrero	10 de Octubre	<0,001
(IC 95%)	18 de Enero-1 de Marzo	1 de Marzo-27 de Octubre	
GEA infecciosa	14 de Febrero	19 de Octubre	<0,001
(IC 95%)	22 de Enero-1 de Marzo	1 de Marzo-09 de Noviembre	
GEA no infecciosa	28 de Octubre	27 de Abril	<0,001
(IC 95%)	26 de Septiembre-28 de Noviembre	27 de Marzo-29 de Mayo	

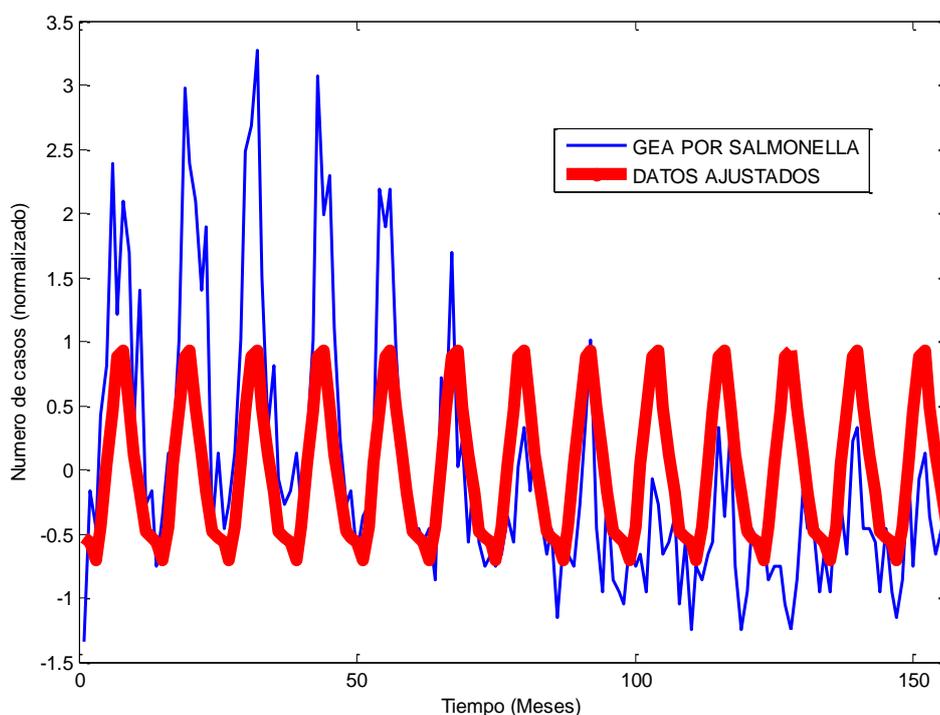


Figura 48. Análisis cosinor de las altas codificadas como GEA por *Salmonella*.

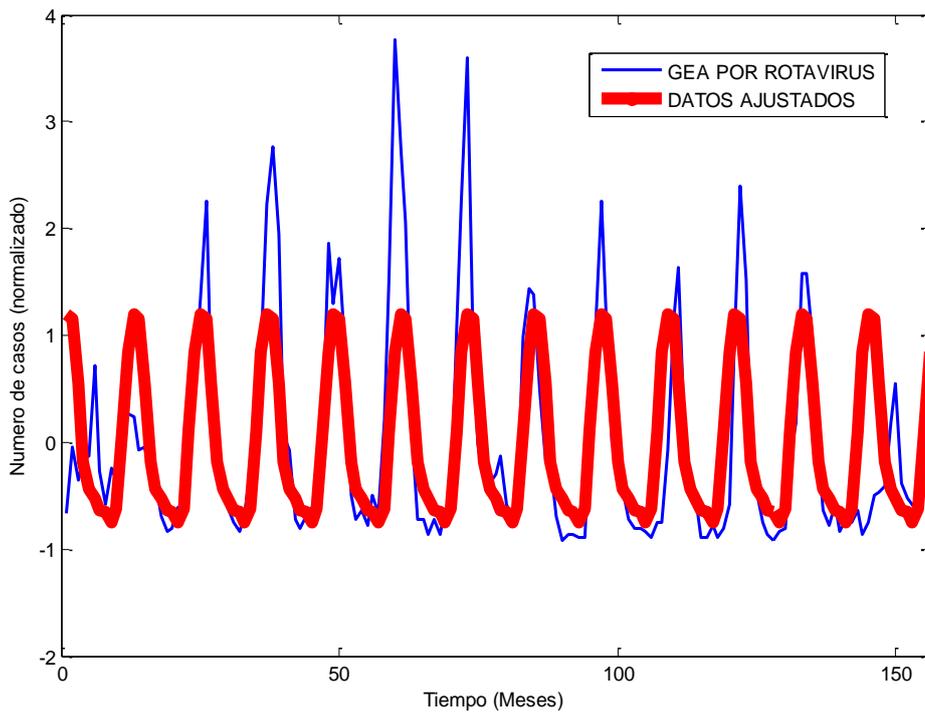


Figura 49. Análisis cosinor de las altas codificadas como GEA por *Rotavirus*.

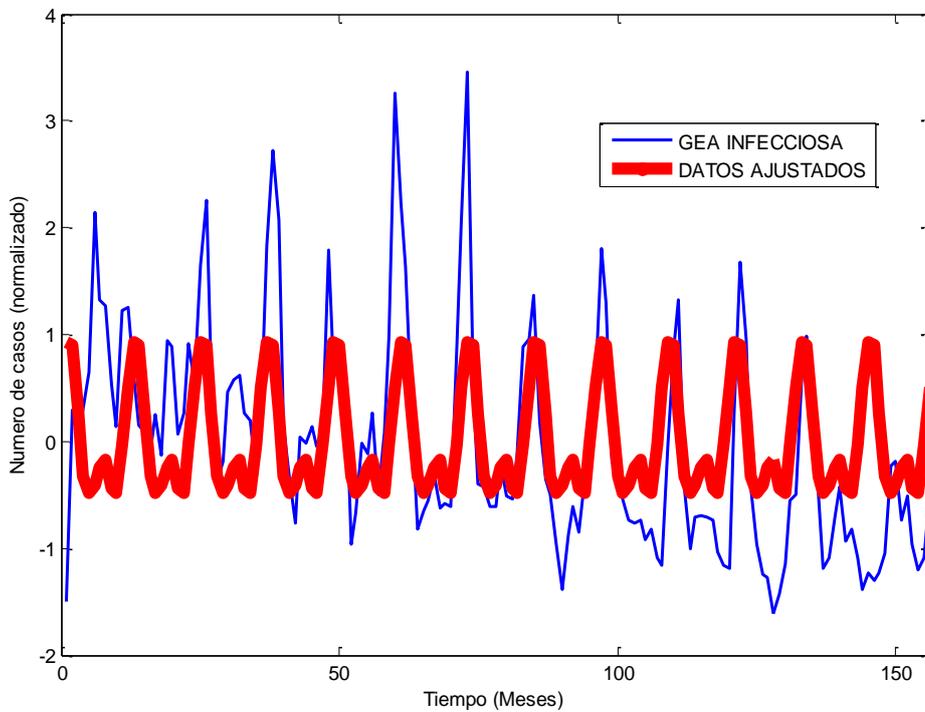


Figura 50. Análisis cosinor de las altas codificadas como GEA infecciosa.

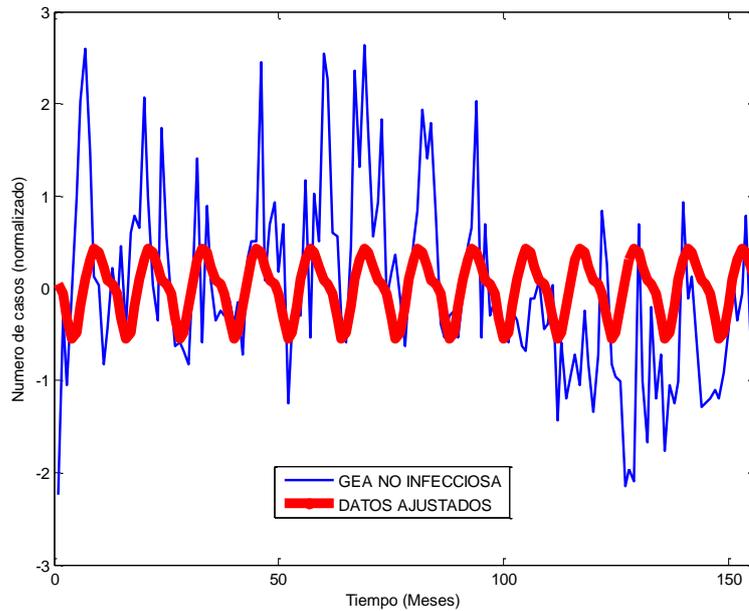


Figura 51. Análisis cosinor de las altas codificadas como GEA no infecciosa.

Si comparamos la GEA infecciosa con la no infecciosa, encontramos diferencias significativas ($p < 0,001$), por lo tanto podemos concluir que sus ritmos circunuales son diferentes, según se muestra en la figura 52.

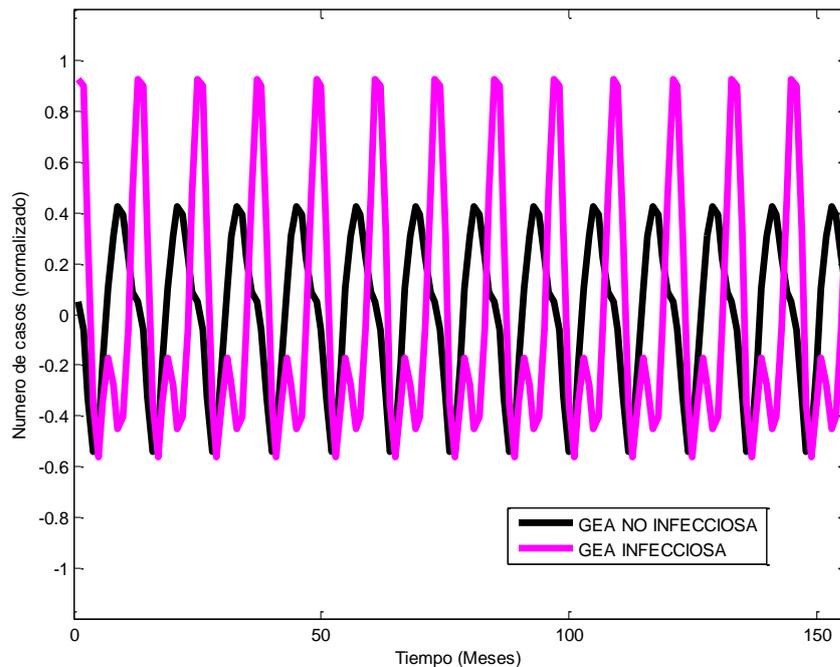


Figura 52. Análisis cosinor de las altas codificadas como GEA infecciosa y no infecciosa.

7.2.2.7. Provincia.

El análisis ritmométrico demostró la existencia de ritmo circanual en todas las provincias salvo en Salamanca ($p=0,69$), como se observa en la tabla 75 y figuras 53-61.

Tabla 75. Parámetros ritmométricos según la provincia.

	ACROFASE	BATIFASE	p
Ávila	20 de Enero	19 de Septiembre	0,001
(IC 95%)	30 de Noviembre-7 de Febrero	7 de Febrero-30 de Noviembre	
Burgos	30 de Enero	16 de Junio	<0,001
(IC 95%)	30 de Octubre-24 de Febrero	16 de Abril-30 de Octubre	
León	13 de Febrero	13 de Junio	0,001
(IC 95%)	26 de Enero-23 de Abril	24 de Mayo-26 de Enero	
Palencia	13 de Febrero	17 de Julio	0,003
(IC 95%)	1 de Noviembre-21 de Marzo	7 de Abril-1 de Noviembre	
Salamanca			0,69
Segovia	1 de Enero	18 de Mayo	<0,001
(IC 95%)	8 de Junio-14 de Enero	24 de Febrero-8 de Junio	
Soria	10 de Enero	21 de Mayo	<0,001
(IC 95%)	31 de Mayo-31 de Marzo	12 de Mayo-31 de Mayo	
Valladolid	6 de Febrero	5 de Junio	0,001
(IC 95%)	22 de Diciembre-06 de Marzo	17 de Abril-22 de Diciembre	
Zamora	23 de Marzo	16 de Noviembre	0,03
(IC 95%)	25 de Enero-11 de Abril	11 de Abril-14 de Diciembre	

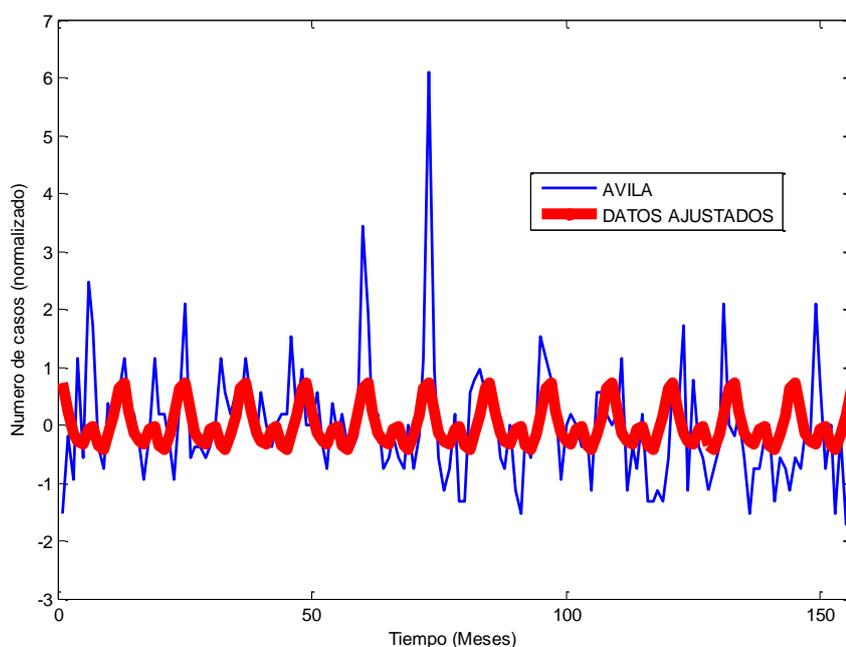


Figura 53. Análisis cosinor de las altas por GEA en Ávila.

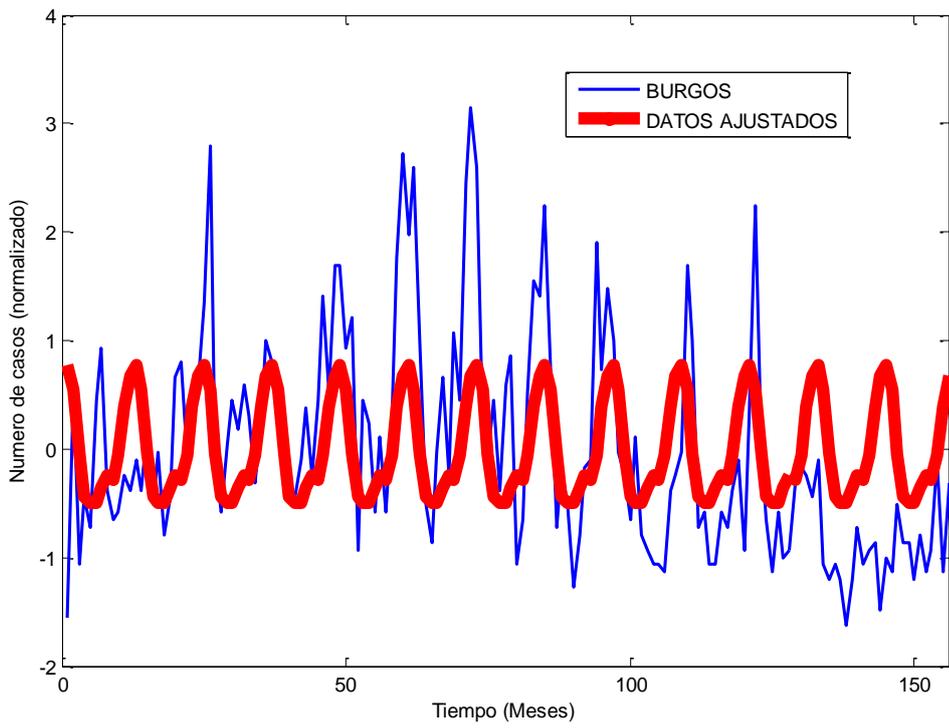


Figura 54. Análisis cosinor de las altas por GEA en Burgos.

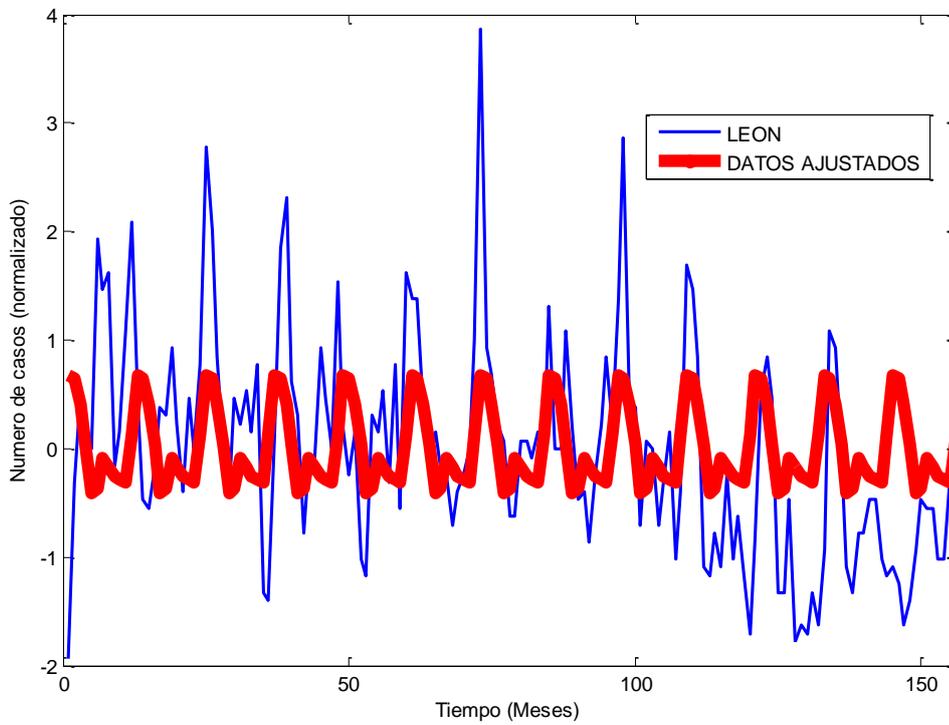


Figura 55. Análisis cosinor de las altas por GEA en León.

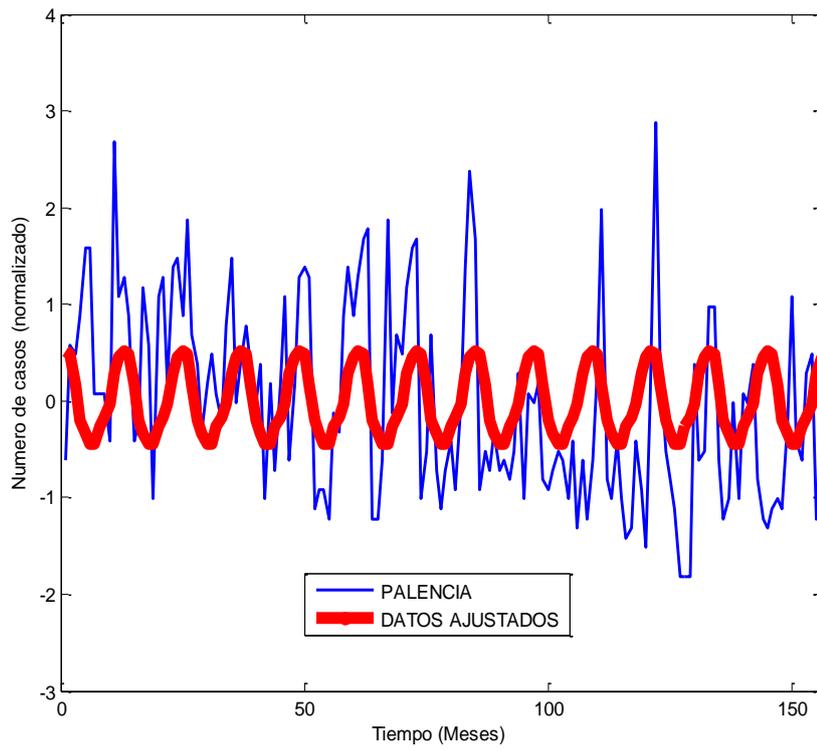


Figura 56. Análisis cosinor de las altas por GEA en Palencia.

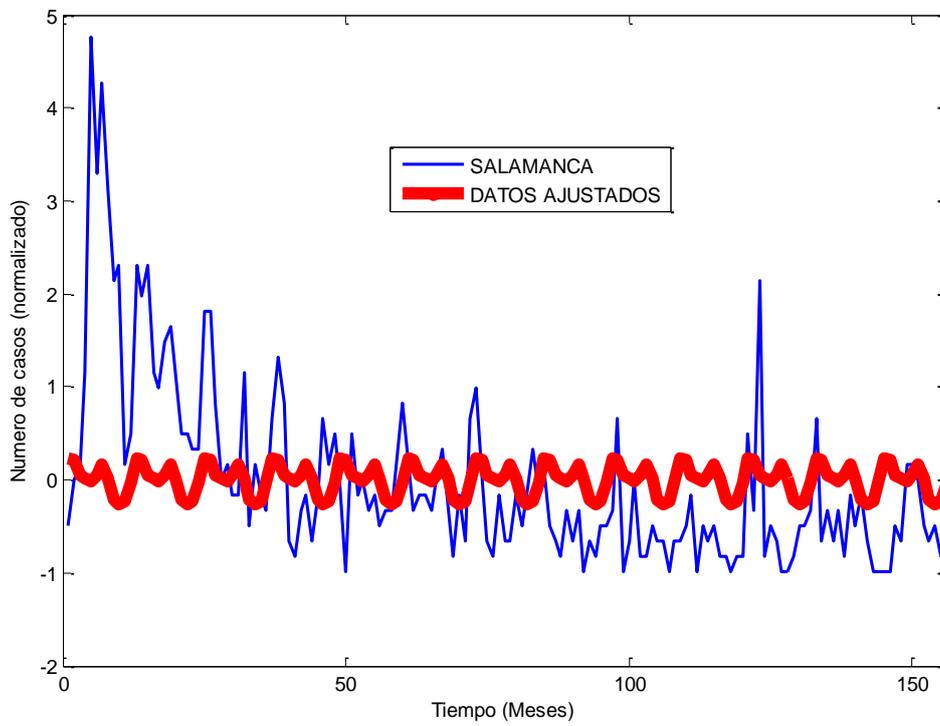


Figura 57. Análisis cosinor de las altas por GEA en Salamanca.

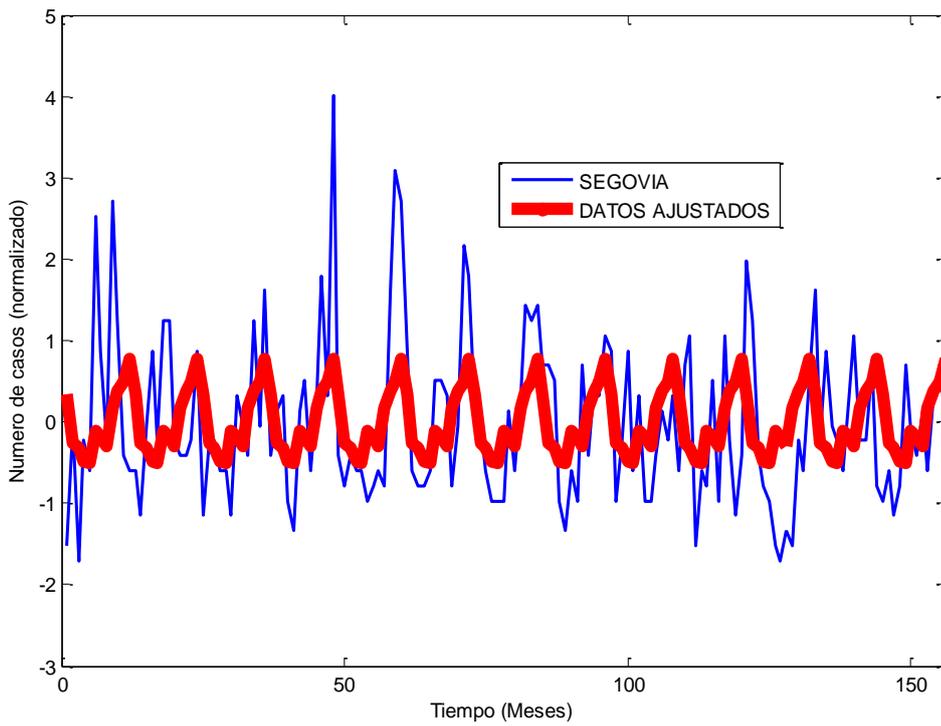


Figura 58. Análisis cosinor de las altas por GEA en Segovia.

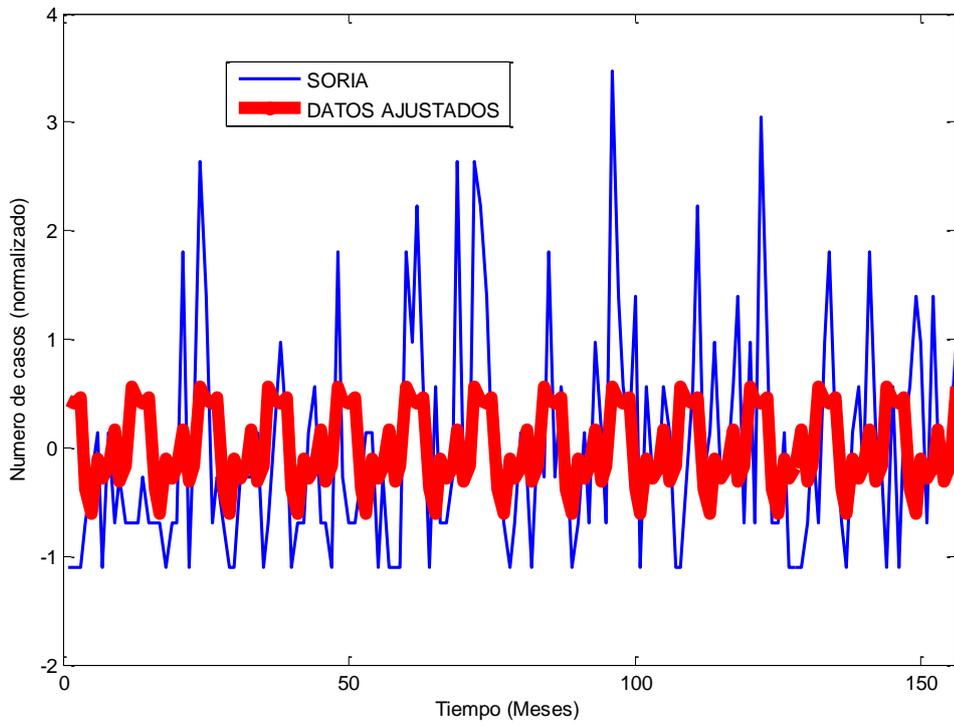


Figura 59. Análisis cosinor de las altas por GEA en Soria.

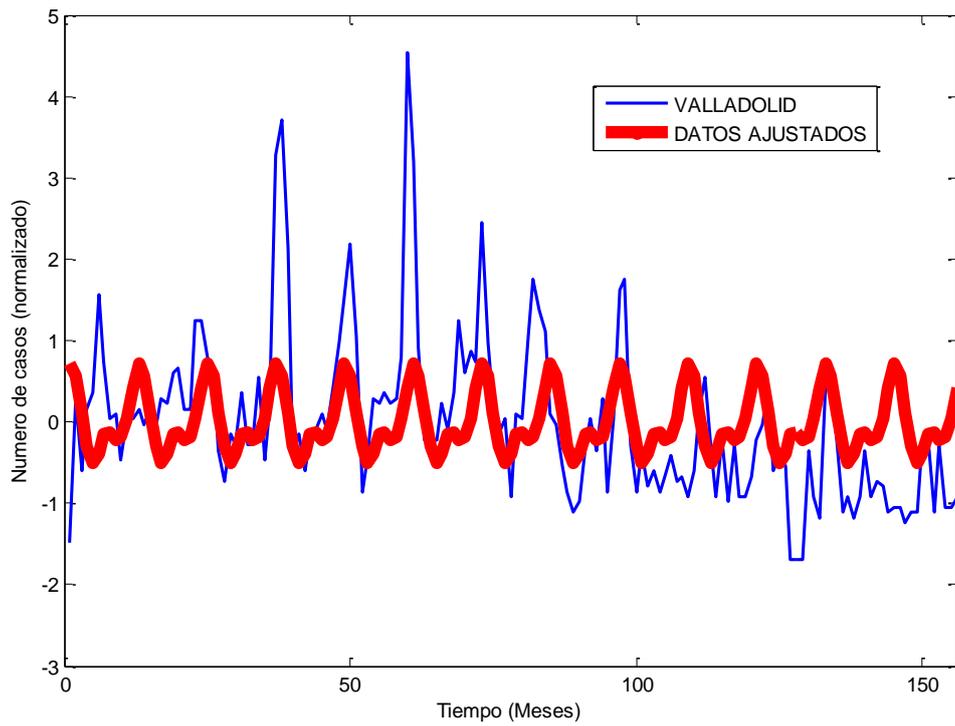


Figura 60. Análisis cosinor de las altas por GEA en Valladolid.

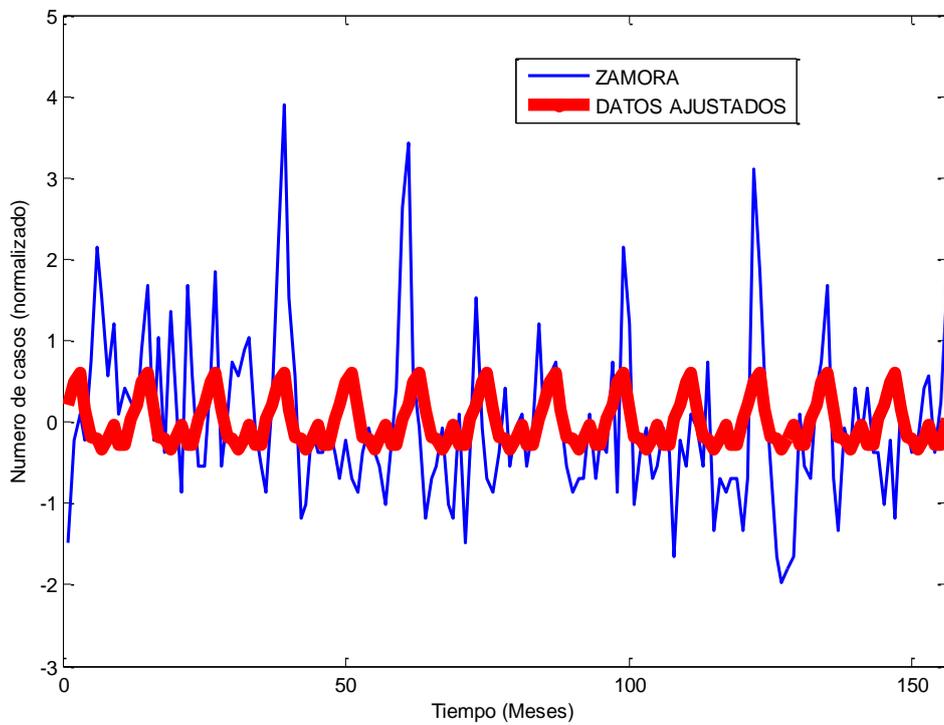


Figura 61. Análisis cosinor de las altas por GEA en Zamora.

El análisis comparativo entre las distintas provincias mostró los siguientes resultados: los ritmos circanuales son muy similares en las distintas provincias y encontramos diferencias únicamente al comparar Zamora con Ávila ($p=0,03$), Burgos ($p=0,01$) y Segovia ($p<0,001$); y Segovia con León ($p<0,001$), Valladolid ($p=0,03$) y Soria ($p=0,02$). Figuras 62-67.

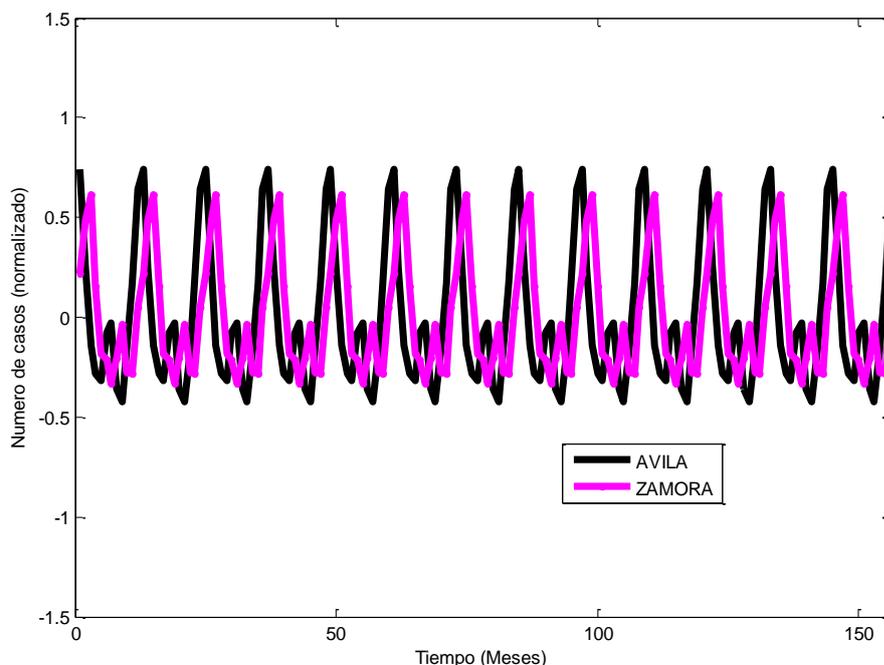


Figura 62. Análisis cosinor de las altas en Ávila y Zamora.

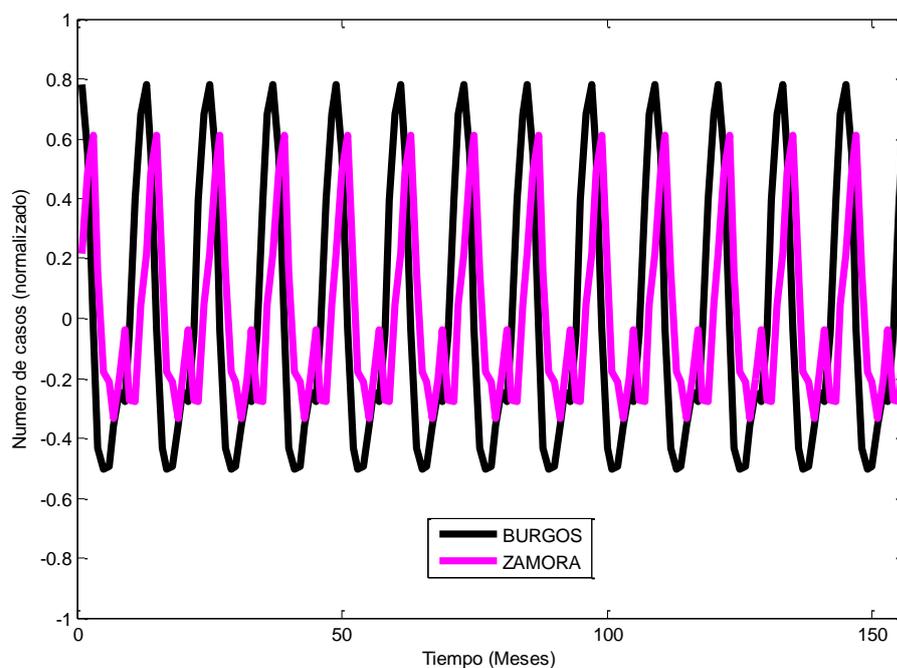


Figura 63. Análisis cosinor de las altas en Burgos y Zamora.

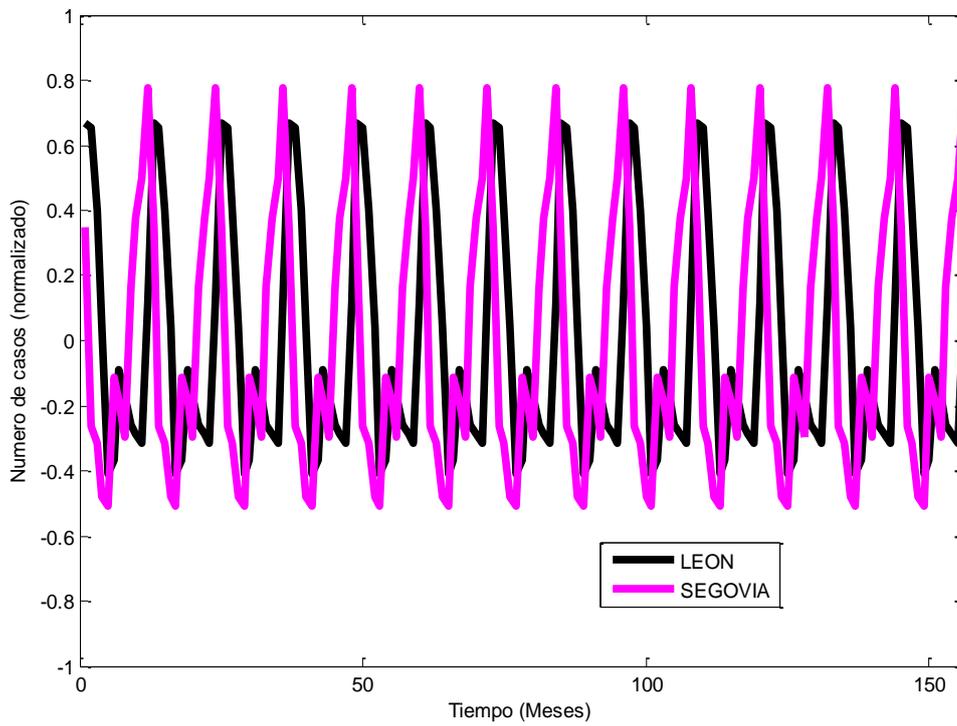


Figura 64. Análisis cosinor de las altas en León y Segovia.

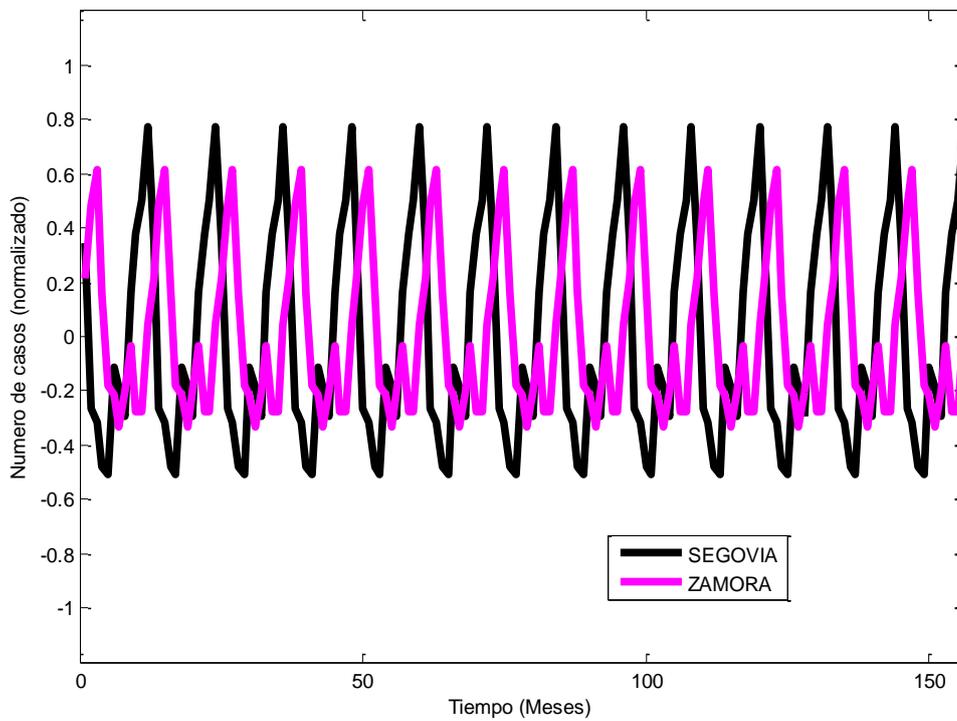


Figura 65. Análisis cosinor de las altas en Segovia y Zamora.

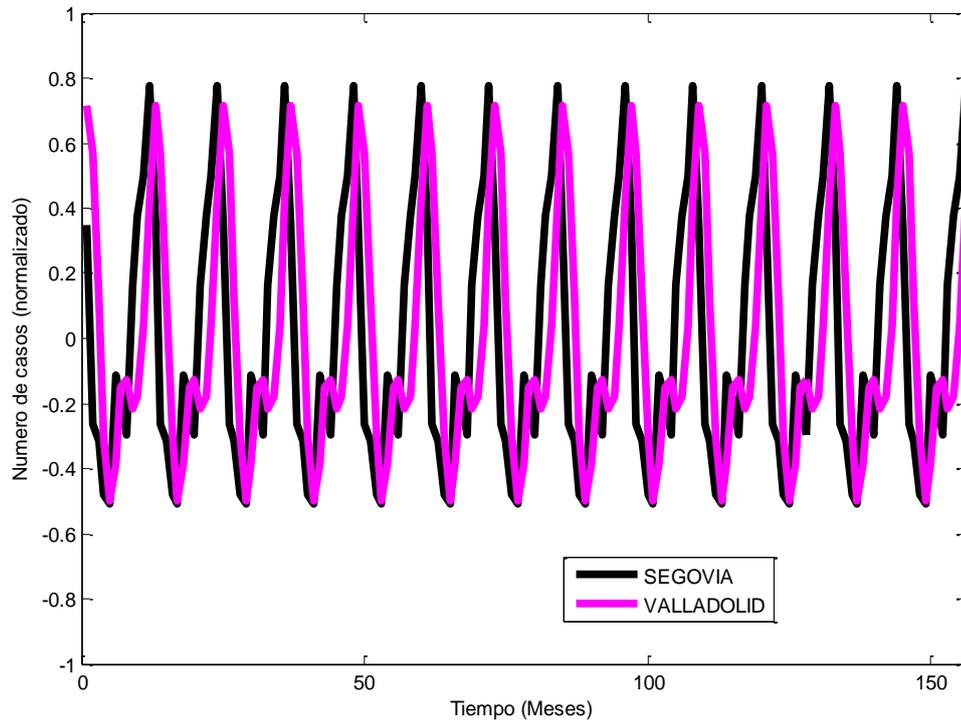


Figura 66. Análisis cosinor de las altas en Segovia y Valladolid.

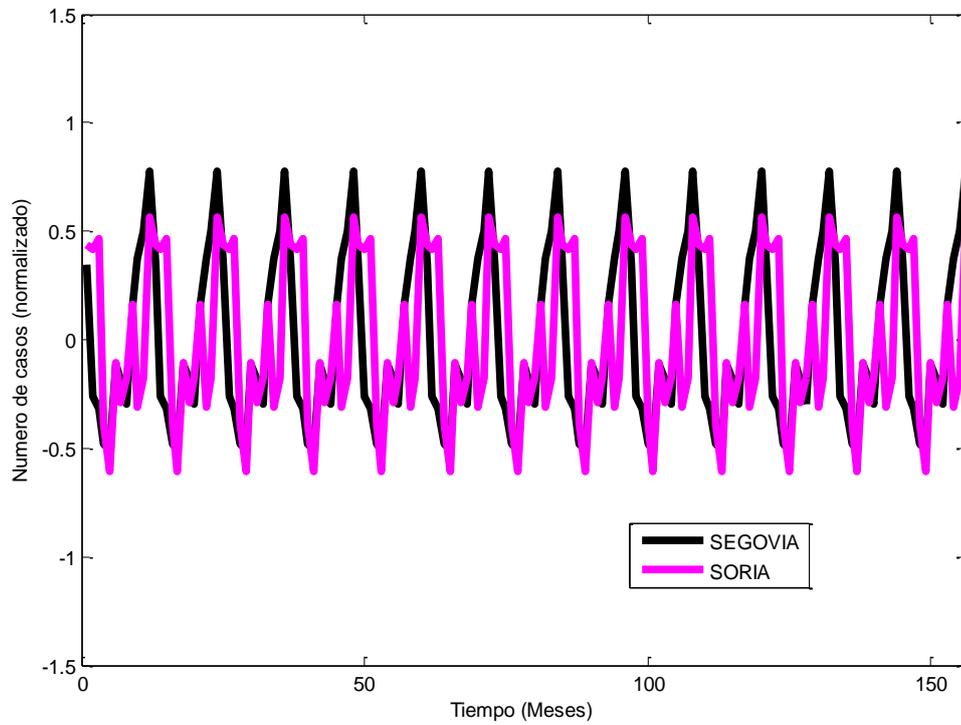


Figura 67. Análisis cosinor de las altas en Segovia y Soria.

TABLAS

Tabla 1. Distribución de las consultas por gastroenteritis en AP por sexo.

	Frecuencia	Porcentaje
Varones	73888	53,4
Mujeres	64479	46,6
Total	138367	100

Tabla 2. Distribución de las gastroenteritis en AP por ámbito rural/urbano.

	Frecuencia	Porcentaje
Rural	29982	21,7
Urbano	108385	78,3
Total	138367	100

Tabla 3. Frecuencia de las GEAs en AP según código CIE.

	Frecuencia	Porcentaje
003.0 GEA por salmonella	1269	0,9
005.0 Intoxicación alimentaria estafilocócica	4	0
008.61 Rotavirus	667	0,5
008.8 Otro organismo, no clasificado bajo otro concepto	3507	2,5
009.0 Colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas	38834	28,1
009.1 Colitis, enteritis y gastroenteritis de origen presumiblemente infeccioso	4025	2,9
009.2 Diarrea infecciosa	1382	1
009.3 Diarrea de origen presumiblemente infeccioso	3050	2,2
558.2 Gastroenteritis y colitis tóxicas	3	0
558.9 Otras gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas	85626	61,9
Total	138367	100

Tabla 4. Edad media de pacientes del medio urbano/rural.

	Ámbito	N	Media	Desviación típ.
EDAD	Rural	29982	4,58	3,948
	Urbano	108385	4,07	3,806

$p < 0,001$

Tabla 5. Edad media de los pacientes en función del sexo.

	Sexo	N	Media	Desviación típ.
EDAD	Varones	73888	4,17	3,885
	Mujeres	64479	4,19	3,794

$p = 0,2$

Tabla 6. Edad media de los pacientes que consultan por GEA según el mes del año.

Mes	N	Media	Desviación típica
Enero	12803	4,06	3,918
Febrero	12723	4,15	3,847
Marzo	11897	4,24	3,862
Abril	8393	4,35	3,92
Mayo	9504	4,66	3,909
Junio	9105	4,39	3,751
Julio	9761	4,06	3,682
Agosto	9961	4,12	3,71
Septiembre	11587	4	3,8
Octubre	16535	4,05	3,871
Noviembre	14962	4,31	3,943
Diciembre	11136	3,91	3,753
Total	138367	4,18	3,843

$p < 0,001$

Tabla 7. Edad media de los pacientes que consultan según el año de registro.

	N	Edad Media	Desviación típica
2001	1592	4,3	3,703
2002	2284	4,22	3,695
2003	4494	4,04	3,685
2004	5395	4,18	3,775
2005	5698	3,91	3,771
2006	15892	3,9	3,734
2007	20181	4,08	3,816
2008	19357	4,2	3,867
2009	19651	4,33	3,883
2010	21989	4,34	3,889
2011	21834	4,24	3,916
Total	138367	4,18	3,843

$p < 0,001$

Tabla 8. Edad media de los pacientes que consultan según la provincia.

	N	Edad Media	Desviación típica
Ávila	7988	4,35	3,908
Burgos	22974	4,01	3,832
León	23507	4,45	3,898
Palencia	11540	4,27	3,844
Salamanca	15795	4,08	3,794
Segovia	6319	4,04	3,749
Soria	7011	4,01	3,833
Valladolid	27526	3,98	3,823
Zamora	12248	4,56	3,83
Otros	3459	3,98	3,774
Total	138367	4,18	3,843

$p < 0,001$

Tabla 9. Edad media de los pacientes según código.

	N	Edad Media	Desviación típica
003.0 GEA por salmonella	1269	4,24	3,409
008.61 Rotavirus	667	1,92	2,78
008.8 Otro organismo, no clasificado bajo otro concepto	3507	4,87	3,749
009.0 Colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas	38834	4,11	3,789
009.1 Colitis, enteritis y gastroenteritis de origen presumiblemente infeccioso	4.025	3,98	3,738
009.2 Diarrea infecciosa	1382	3,1	3,41
009.3 Diarrea de origen presumiblemente infeccioso	3050	3,39	3,622
558.9 Otras GEA/colitis no infecciosas y GEA y colitis no infecciosas no especificadas	85626	4,25	3,889
Total	138360	4,18	3,843

p<0,001

Tabla 10. Distribución por sexos según procedencia (urbano/rural).

		Rural	Urbano	Total
Varones	Recuento	16191	57697	73888
	% dentro de ámbito	54,00%	53,20%	53,40%
Mujeres	Recuento	13791	50688	64479
	% dentro de ámbito	46,00%	46,80%	46,60%
Total	Recuento	29.982	108.385	138.367
	% dentro de ámbito	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,018

Tabla 11. Distribución por días de la semana según procedencia (urbano/rural).

		Rural	Urbano	Total
Lunes	Recuento	7099	26686	33785
	% dentro de ámbito	23,70%	24,60%	24,40%
Martes	Recuento	5918	22100	28018
	% dentro de ámbito	19,70%	20,40%	20,20%
Miércoles	Recuento	5661	20815	26476
	% dentro de ámbito	18,90%	19,20%	19,10%
Jueves	Recuento	5293	18939	24232
	% dentro de ámbito	17,70%	17,50%	17,50%
Viernes	Recuento	5310	18773	24083
	% dentro de ámbito	17,70%	17,30%	17,40%
Sábado	Recuento	335	562	24083
	% dentro de ámbito	1,10%	0,50%	17,40%
Domingo	Recuento	366	510	876
	% dentro de ámbito	1,20%	0,50%	0,60%
Total	Recuento	29982	108385	138367
	% dentro de ámbito	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 12. Distribución por meses según procedencia (urbano/rural).

		Rural	Urbano	Total
Enero	Recuento	2.711	10.092	12.803
	% dentro de ámbito	9,00%	9,30%	9,30%
Febrero	Recuento	2.643	10.080	12.723
	% dentro de ámbito	8,80%	9,30%	9,20%
Marzo	Recuento	2.400	9.497	11.897
	% dentro de ámbito	8,00%	8,80%	8,60%
Abril	Recuento	1.946	6.447	8.393
	% dentro de ámbito	6,50%	5,90%	6,10%
Mayo	Recuento	2.103	7.401	9.504
	% dentro de ámbito	7,00%	6,80%	6,90%
Junio	Recuento	2.095	7.010	9.105
	% dentro de ámbito	7,00%	6,50%	6,60%
Julio	Recuento	2.341	7.420	9.761
	% dentro de ámbito	7,80%	6,80%	7,10%
Agosto	Recuento	2.531	7.430	9.961
	% dentro de ámbito	8,40%	6,90%	7,20%
Septiembre	Recuento	2.276	9.311	11.587
	% dentro de ámbito	7,60%	8,60%	8,40%
Octubre	Recuento	3.375	13.160	16.535
	% dentro de ámbito	11,30%	12,10%	12,00%
Noviembre	Recuento	3.166	11.796	14.962
	% dentro de ámbito	10,60%	10,90%	10,80%
Diciembre	Recuento	2.395	8.741	11.136
	% dentro de ámbito	8,00%	8,10%	8,00%
Total	Recuento	29.982	108.385	138.367
	% dentro de ámbito	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 13. Distribución por provincias según procedencia (urbano/rural).

		Rural	Urbano	Total
Ávila	Recuento	2823	5165	7988
	% dentro de provincia	35,30%	64,70%	100,00%
Burgos	Recuento	3049	19925	22974
	% dentro de provincia	13,30%	86,70%	100,00%
León	Recuento	5677	17830	23507
	% dentro de provincia	24,20%	75,80%	100,00%
Palencia	Recuento	2054	9486	11540
	% dentro de provincia	17,80%	82,20%	100,00%
Salamanca	Recuento	3601	12194	15795
	% dentro de provincia	22,80%	77,20%	100,00%
Segovia	Recuento	3688	2631	6319
	% dentro de provincia	58,40%	41,60%	100,00%
Soria	Recuento	2858	4153	7011
	% dentro de provincia	40,80%	59,20%	100,00%
Valladolid	Recuento	4782	22744	27526
	% dentro de provincia	17,40%	82,60%	100,00%
Zamora	Recuento	1227	11021	12248
	% dentro de provincia	10,00%	90,00%	100,00%
Otros	Recuento	223	3236	3459
	% dentro de provincia	6,40%	93,60%	100,00%
Total	Recuento	29982	108385	138367
	% dentro de provincia	21,70%	78,30%	100,00%

p<0,001

Tabla 14. Distribución por códigos según procedencia (urbano/rural).

		Rural	Urbano	Total
003.0 GEA por salmonella	Recuento	254	1015	1269
	% dentro de ámbito	0,80%	0,90%	0,90%
008.61 Rotavirus	Recuento	152	515	667
	% dentro de ámbito	0,50%	0,50%	0,50%
008.8 Otro organismo, no clasificado bajo otro concepto	Recuento	850	2657	3507
	% dentro de ámbito	2,80%	2,50%	2,50%
009.0 Colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas	Recuento	2120	36714	38834
	% dentro de ámbito	7,10%	33,90%	28,10%
009.1 Colitis, enteritis y gastroenteritis de origen presumiblemente infeccioso	Recuento	1070	2955	4025
	% dentro de ámbito	3,60%	2,70%	2,90%
009.2 Diarrea infecciosa	Recuento	181	1201	1.382
	% dentro de ámbito	0,60%	1,10%	1,00%
009.3 Diarrea de origen presumiblemente infeccioso	Recuento	348	2702	3050
	% dentro de ámbito	1,20%	2,50%	2,20%
558.9 Otras GEA/colitis no infecciosas y GEA y colitis no infecciosas no especificadas	Recuento	25007	60619	85626
	% dentro de ámbito	83,40%	55,90%	61,90%
Total	Recuento	29982	108378	138360
	% dentro de ámbito	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 15. Distribución por sexos según el día de la semana.

		Varones	Mujeres	Total
Lunes	Recuento	18207	15578	33785
	% dentro de sexo	24,60%	24,20%	24,40%
Martes	Recuento	14733	13285	28018
	% dentro de sexo	19,90%	20,60%	20,20%
Miércoles	Recuento	14069	12407	26476
	% dentro de sexo	19,00%	19,20%	19,10%
Jueves	Recuento	13107	11125	24232
	% dentro de sexo	17,70%	17,30%	17,50%
Viernes	Recuento	12843	11240	24083
	% dentro de sexo	17,40%	17,40%	17,40%
Sábado	Recuento	460	437	897
	% dentro de sexo	0,60%	0,70%	0,60%
Domingo	Recuento	469	407	876
	% dentro de sexo	0,60%	0,60%	0,60%
Total	Recuento	73888	64479	138367
	% dentro de sexo	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,007

Tabla 16. Distribución de los pacientes por día de la semana según el mes del año.

		Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Total
Enero	Recuento	3102	2606	2459	2233	2260	73	70	12803
	% dentro de mes	24,20%	20,40%	19,20%	17,40%	17,70%	0,60%	0,50%	100,00%
Febrero	Recuento	3276	2459	2361	2214	2253	81	79	12723
	% dentro de mes	25,70%	19,30%	18,60%	17,40%	17,70%	0,60%	0,60%	100,00%
Marzo	Recuento	3119	2522	2230	2065	1822	73	66	11897
	% dentro de mes	26,20%	21,20%	18,70%	17,40%	15,30%	0,60%	0,60%	100,00%
Abril	Recuento	2122	1856	1702	1312	1290	55	56	8393
	% dentro de mes	25,30%	22,10%	20,30%	15,60%	15,40%	0,70%	0,70%	100,00%
Mayo	Recuento	2384	1879	1825	1638	1648	73	57	9504
	% dentro de mes	25,10%	19,80%	19,20%	17,20%	17,30%	0,80%	0,60%	100,00%
Junio	Recuento	2245	1878	1772	1620	1489	46	55	9105
	% dentro de mes	24,70%	20,60%	19,50%	17,80%	16,40%	0,50%	0,60%	100,00%
Julio	Recuento	2166	1930	1829	1868	1812	83	73	9761
	% dentro de mes	22,20%	19,80%	18,70%	19,10%	18,60%	0,90%	0,70%	100,00%
Agosto	Recuento	2354	1990	1881	1784	1779	78	95	9961
	% dentro de mes	23,60%	20,00%	18,90%	17,90%	17,90%	0,80%	1,00%	100,00%
Septiembre	Recuento	2758	2341	2160	2049	2127	86	66	11587
	% dentro de mes	23,80%	20,20%	18,60%	17,70%	18,40%	0,70%	0,60%	100,00%
Octubre	Recuento	4058	3321	3079	2933	2962	89	93	16535
	% dentro de mes	24,50%	20,10%	18,60%	17,70%	17,90%	0,50%	0,60%	100,00%
Noviembre	Recuento	3642	3045	2931	2600	2583	77	84	14962
	% dentro de mes	24,30%	20,40%	19,60%	17,40%	17,30%	0,50%	0,60%	100,00%
Diciembre	Recuento	2559	2191	2247	1916	2058	83	82	11136
	% dentro de mes	23,00%	19,70%	20,20%	17,20%	18,50%	0,70%	0,70%	100,00%
Total	Recuento	33785	28018	26476	24232	24083	897	876	138367
	% dentro de mes	24,40%	20,20%	19,10%	17,50%	17,40%	0,60%	0,60%	100,00%

p<0,001

Tabla 17. Distribución de pacientes por día de la semana en las distintas provincias.

		Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Total
Ávila	Recuento	1890	1567	1564	1431	1344	92	100	7988
	% dentro de provincia	23,70%	19,60%	19,60%	17,90%	16,80%	1,20%	1,30%	100,00%
Burgos	Recuento	5538	4715	4397	3950	3872	263	239	22974
	% dentro de provincia	24,10%	20,50%	19,10%	17,20%	16,90%	1,10%	1,00%	100,00%
León	Recuento	5605	4792	4586	4106	4188	114	116	23507
	% dentro de provincia	23,80%	20,40%	19,50%	17,50%	17,80%	0,50%	0,50%	100,00%
Palencia	Recuento	2847	2367	2179	2081	2000	25	41	11540
	% dentro de provincia	24,70%	20,50%	18,90%	18,00%	17,30%	0,20%	0,40%	100,00%
Salamanca	Recuento	3987	3245	2984	2770	2769	26	14	15795
	% dentro de provincia	25,20%	20,50%	18,90%	17,50%	17,50%	0,20%	0,10%	100,00%
Segovia	Recuento	1493	1203	1119	1128	1182	91	103	6319
	% dentro de provincia	23,60%	19,00%	17,70%	17,90%	18,70%	1,40%	1,60%	100,00%
Soria	Recuento	1691	1390	1332	1195	1198	91	114	7011
	% dentro de provincia	24,10%	19,80%	19,00%	17,00%	17,10%	1,30%	1,60%	100,00%
Valladolid	Recuento	6831	5651	5392	4815	4774	33	30	27526
	% dentro de provincia	24,80%	20,50%	19,60%	17,50%	17,30%	0,10%	0,10%	100,00%
Zamora	Recuento	3057	2402	2266	2138	2168	127	90	12248
	% dentro de provincia	25,00%	19,60%	18,50%	17,50%	17,70%	1,00%	0,70%	100,00%
Otros	Recuento	846	686	657	618	588	35	29	3459
	% dentro de provincia	24,50%	19,80%	19,00%	17,90%	17,00%	1,00%	0,80%	100,00%
Total	Recuento	33785	28018	26476	24232	24083	897	876	138367
	% dentro de provincia	24,40%	20,20%	19,10%	17,50%	17,40%	0,60%	0,60%	100,00%

p<0,001

Tabla 18. Distribución de los pacientes por meses en las distintas provincias.

		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Total
Ávila	Recuento	665	673	640	474	470	620	626	596	575	937	968	744	7988
	% dentro de provincia	8,30%	8,40%	8,00%	5,90%	5,90%	7,80%	7,80%	7,50%	7,20%	11,70%	12,10%	9,30%	100,00%
Burgos	Recuento	2077	2180	1824	1246	1547	1347	1599	1691	2038	2896	2508	2021	22974
	% dentro de provincia	9,00%	9,50%	7,90%	5,40%	6,70%	5,90%	7,00%	7,40%	8,90%	12,60%	10,90%	8,80%	100,00%
León	Recuento	2163	2268	2164	1497	1664	1535	1714	1685	1704	2603	2743	1767	23507
	% dentro de provincia	9,20%	9,60%	9,20%	6,40%	7,10%	6,50%	7,30%	7,20%	7,20%	11,10%	11,70%	7,50%	100,00%
Palencia	Recuento	1047	1145	1044	718	728	766	790	809	867	1405	1293	928	11540
	% dentro de provincia	9,10%	9,90%	9,00%	6,20%	6,30%	6,60%	6,80%	7,00%	7,50%	12,20%	11,20%	8,00%	100,00%
Salamanca	Recuento	1488	1436	1379	990	1210	1125	1163	1136	1231	1792	1551	1294	15795
	% dentro de provincia	9,40%	9,10%	8,70%	6,30%	7,70%	7,10%	7,40%	7,20%	7,80%	11,30%	9,80%	8,20%	100,00%
Segovia	Recuento	477	556	514	370	428	393	462	506	538	784	733	558	6319
	% dentro de provincia	7,50%	8,80%	8,10%	5,90%	6,80%	6,20%	7,30%	8,00%	8,50%	12,40%	11,60%	8,80%	100,00%
Soria	Recuento	745	682	592	387	471	418	457	527	669	780	666	617	7011
	% dentro de provincia	10,60%	9,70%	8,40%	5,50%	6,70%	6,00%	6,50%	7,50%	9,50%	11,10%	9,50%	8,80%	100,00%
Valladolid	Recuento	2578	2439	2389	1750	1861	1773	1763	1771	2549	3573	2966	2114	27526
	% dentro de provincia	9,40%	8,90%	8,70%	6,40%	6,80%	6,40%	6,40%	6,40%	9,30%	13,00%	10,80%	7,70%	100,00%
Zamora	Recuento	1189	1033	1075	750	896	894	929	965	1119	1368	1208	822	12248
	% dentro de provincia	9,70%	8,40%	8,80%	6,10%	7,30%	7,30%	7,60%	7,90%	9,10%	11,20%	9,90%	6,70%	100,00%
Otros	Recuento	374	311	276	211	229	234	258	275	297	397	326	271	3459
	% dentro de provincia	10,80%	9,00%	8,00%	6,10%	6,60%	6,80%	7,50%	8,00%	8,60%	11,50%	9,40%	7,80%	100,00%
Total	Recuento	12803	12723	11897	8393	9504	9105	9761	9961	11587	16535	14962	11136	138367
	% dentro de provincia	9,30%	9,20%	8,60%	6,10%	6,90%	6,60%	7,10%	7,20%	8,40%	12,00%	10,80%	8,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 19. Distribución de las altas por GEA según el sexo.

	Frecuencia	Porcentaje
Varón	12641	54,6
Mujer	10492	45,4
Total	23133	100

Tabla 20. Distribución de las altas según el tipo de GEA.

	Frecuencia	Porcentaje
Rotavirus	5202	22,5
Salmonella	2294	9,9
Otra GEA Infecciosa	7037	30,4
GEA No Infecciosa	8600	37,2
Total	23133	100

Tabla 21. Altas por gastroenteritis por Rotavirus.

	Frecuencia	Porcentaje
Rotavirus No	17931	77,5
Rotavirus SI	5202	22,7
Total	23133	100

Tabla 22. Altas por gastroenteritis por Salmonella.

	Frecuencia	Porcentaje
Salmonella No	20839	90,1
Salmonella SI	2294	9,9
Total	23133	100

Tabla 23. Distribución de las altas por GEA según el tipo de ingreso.

	Frecuencia	Porcentaje
Urgente	22263	96,2
Programado	870	3,8
Total	23133	100

Tabla 24. Distribución de los pacientes ingresados por GEA según el tipo de alta.

	Frecuencia	Porcentaje
Domicilio	22930	99,1
Traslado	110	0,5
Alta voluntaria	87	0,4
Éxito	6	0
Total	23133	100

Tabla 25. Distribución de las gastroenteritis según el Servicio en el que ingresan.

	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía General	58	0,3
Cirugía Maxilofacial	1	0
Cirugía Pediátrica	81	0,4
Cirugía Plástica	2	0
Digestivo	3	0
Endocrinología	5	0
Ginecología	1	0
Hematología	18	0,1
Medicina Interna	4	0
Medicina Intensiva	4	0
Neonatología	75	0,3
Neumología	1	0
Neurocirugía	2	0
Oftalmología	3	0
Oncología	1	0
Otorrinolaringología	10	0
Pediatría	22849	98,8
Psiquiatría	2	0
Traumatología	12	0,1
Urología	1	0
Total	23133	100

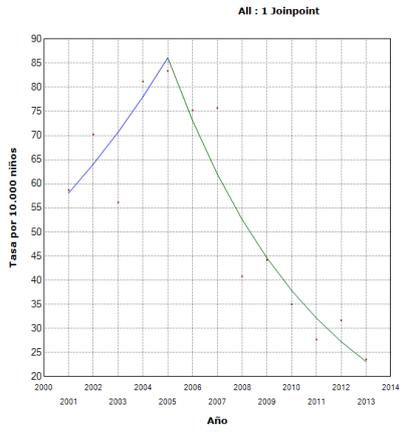
Tabla 26. Distribución de altas según el nivel hospitalario.

	Frecuencia	Porcentaje
Hospital Comarcal (nivel 3)	3395	14,7
Hospital General (nivel 2)	10835	46,8
Hospital de Referencia (nivel 1)	8903	38,5
Total	23133	100

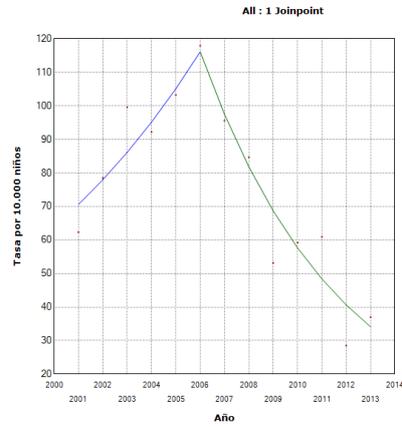
Tabla 27. Distribución de las altas según el ámbito de procedencia.

	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	17215	74,4
Rural	5918	25,6
Total	23133	100

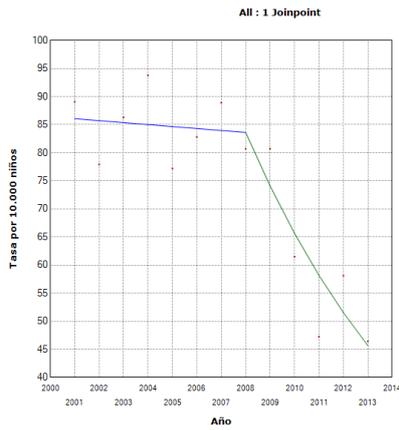
Tabla 28. Distribución de las tasas por provincias para el total de gastroenteritis.



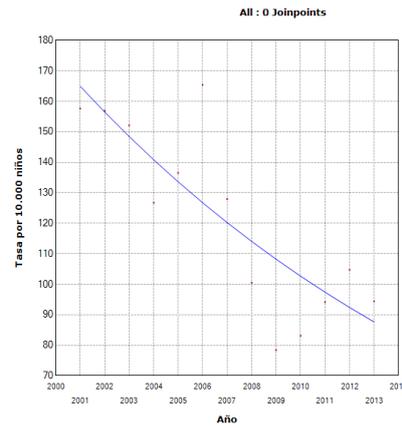
Valladolid



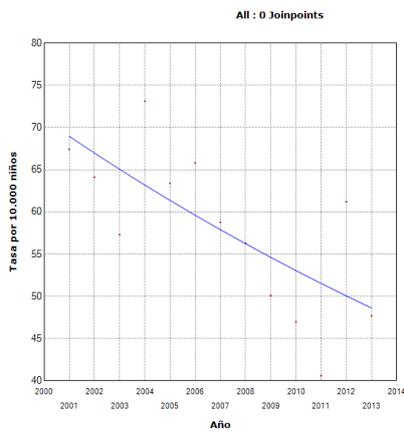
Burgos



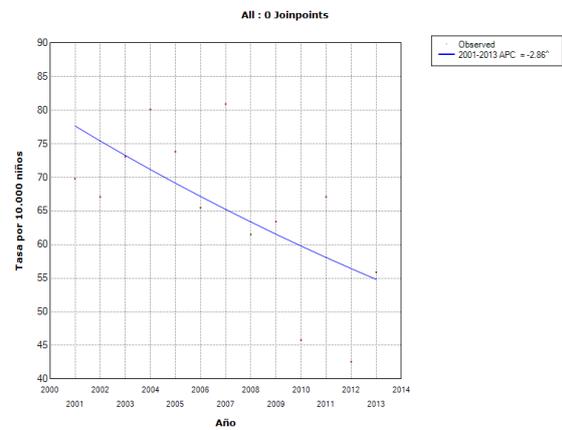
León



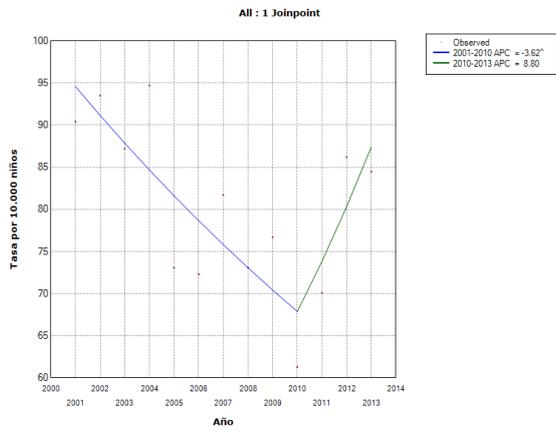
Palencia



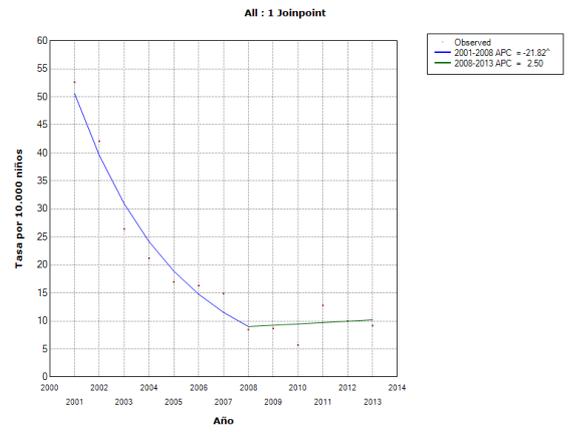
Segovia



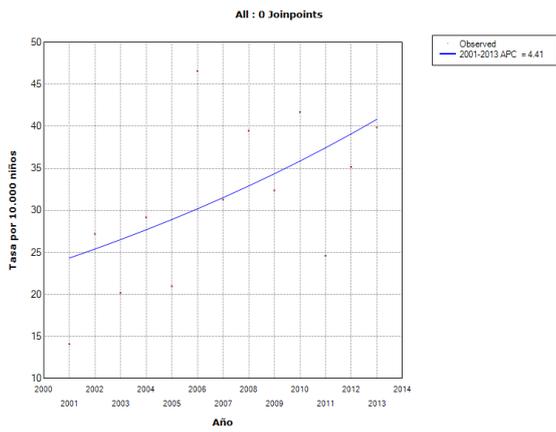
Ávila



Zamora



Salamanca



Soria

Tabla 29. Peso del GRD según la provincia para los datos globales de GEA.

Peso	N	Media	DE
Ávila	1557	0,51	0,40
Burgos	3974	0,54	0,40
León	4692	0,52	0,30
Palencia	2838	0,49	0,20
Salamanca	933	0,69	0,70
Segovia	1443	0,53	0,20
Soria	414	0,59	0,70
Valladolid	4131	0,56	0,50
Zamora	1936	0,57	0,50

p<0,001

Tabla 30. Peso del GRD según la provincia para los datos de diagnóstico principal GEA.

Peso	N	Media	DE
Ávila	1412	0,48	0,10
Burgos	3558	0,50	0,10
León	4108	0,48	0,30
Palencia	2586	0,47	0,10
Salamanca	633	0,56	0,20
Segovia	1247	0,50	0,10
Soria	353	0,52	0,10
Valladolid	3548	0,51	0,20
Zamora	1728	0,53	0,20

p<0,001

Tabla 31. Distribución de las altas por GEA según la provincia y el mes.

		Ávila	Burgos	León	Palencia	Salamanca	Segovia	Soria	Valladolid	Zamora	Otras	Total
Enero	Recuento	194	464	498	305	107	123	50	501	173	68	2483
	% dentro de provincia	12,5%	11,7%	10,6%	10,7%	11,5%	8,5%	12,1%	12,1%	8,9%	5,6%	10,7%
Febrero	Recuento	138	465	518	321	87	110	50	490	202	28	2409
	% dentro de provincia	8,9%	11,7%	11,0%	11,3%	9,3%	7,6%	12,1%	11,9%	10,4%	2,3%	10,4%
Marzo	Recuento	127	320	466	267	98	105	40	355	233	63	2074
	% dentro de provincia	8,2%	8,1%	9,9%	9,4%	10,5%	7,3%	9,7%	8,6%	12,0%	5,2%	9,0%
Abril	Recuento	98	228	376	177	53	85	25	246	155	64	1507
	% dentro de provincia	6,3%	5,7%	8,0%	6,2%	5,7%	5,9%	6,0%	6,0%	8,0%	5,3%	6,5%
Mayo	Recuento	118	242	318	195	97	77	22	272	142	58	1541
	% dentro de provincia	7,6%	6,1%	6,8%	6,9%	10,4%	5,3%	5,3%	6,6%	7,3%	4,8%	6,7%
Junio	Recuento	128	248	354	206	77	110	29	278	152	48	1630
	% dentro de provincia	8,2%	6,2%	7,5%	7,3%	8,3%	7,6%	7,0%	6,7%	7,9%	4,0%	7,0%
Julio	Recuento	117	276	371	178	92	118	20	309	141	216	1838
	% dentro de provincia	7,5%	6,9%	7,9%	6,3%	9,9%	8,2%	4,8%	7,5%	7,3%	17,8%	7,9%
Agosto	Recuento	111	256	356	179	75	102	30	283	143	402	1937
	% dentro de provincia	7,1%	6,4%	7,6%	6,3%	8,0%	7,1%	7,2%	6,9%	7,4%	33,1%	8,4%
Septiembre	Recuento	97	281	329	206	57	114	45	319	138	67	1653
	% dentro de provincia	6,2%	7,1%	7,0%	7,3%	6,1%	7,9%	10,9%	7,7%	7,1%	5,5%	7,1%
Octubre	Recuento	128	344	376	264	71	159	26	338	157	60	1923
	% dentro de provincia	8,2%	8,7%	8,0%	9,3%	7,6%	11,0%	6,3%	8,2%	8,1%	4,9%	8,3%
Noviembre	Recuento	134	399	332	273	52	152	19	328	144	40	1873
	% dentro de provincia	8,6%	10,0%	7,1%	9,6%	5,6%	10,5%	4,6%	7,9%	7,4%	3,3%	8,1%
Diciembre	Recuento	167	451	398	267	67	188	58	412	156	101	2265
	% dentro de provincia	10,7%	11,3%	8,5%	9,4%	7,2%	13,0%	14,0%	10,0%	8,1%	8,3%	9,8%
Total	Recuento	1557	3974	4692	2838	933	1443	414	4131	1936	1215	23133
	% dentro de provincia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p<0,001

Tabla 32. Distribución de las altas en los distintos meses a lo largo de los 10 años estudiados.

		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Enero	Recuento	34	179	234	225	202	296	342	226	223	137	145	173	67	2483
	% dentro del año	1,6%	8,4%	11,5%	10,3%	9,7%	13,6%	16,6%	13,6%	14,7%	10,2%	11,4%	12,9%	5,6%	10,7%
Febrero	Recuento	155	151	246	264	187	234	168	148	204	179	241	167	65	2409
	% dentro del año	7,1%	7,1%	12,1%	12,1%	9,0%	10,8%	8,2%	8,9%	13,4%	13,4%	18,9%	12,5%	5,4%	10,4%
Marzo	Recuento	126	162	165	239	193	174	134	121	132	208	197	153	70	2074
	% dentro del año	5,8%	7,6%	8,1%	11,0%	9,3%	8,0%	6,5%	7,3%	8,7%	15,5%	15,4%	11,5%	5,9%	9,0%
Abril	Recuento	160	136	119	147	79	105	137	120	130	98	112	88	76	1507
	% dentro del año	7,4%	6,4%	5,8%	6,7%	3,8%	4,8%	6,7%	7,2%	8,6%	7,3%	8,8%	6,6%	6,4%	6,5%
Mayo	Recuento	198	172	126	130	109	107	119	100	112	91	85	73	119	1541
	% dentro del año	9,1%	8,1%	6,2%	6,0%	5,3%	4,9%	5,8%	6,0%	7,4%	6,8%	6,7%	5,5%	10,0%	6,7%
Junio	Recuento	287	159	152	99	141	133	108	75	110	91	71	73	131	1630
	% dentro del año	13,2%	7,5%	7,5%	4,5%	6,8%	6,1%	5,3%	4,5%	7,3%	6,8%	5,6%	5,5%	11,0%	7,0%
Julio	Recuento	262	204	181	157	137	184	139	108	107	98	46	96	119	1838
	% dentro del año	12,1%	9,6%	8,9%	7,2%	6,6%	8,5%	6,8%	6,5%	7,1%	7,3%	3,6%	7,2%	10,0%	7,9%
Agosto	Recuento	236	232	206	158	185	148	136	131	102	101	35	149	118	1937
	% dentro del año	10,9%	10,9%	10,1%	7,2%	8,9%	6,8%	6,6%	7,9%	6,7%	7,5%	2,7%	11,2%	9,9%	8,4%
Septiembre	Recuento	175	172	148	165	115	178	142	124	93	93	40	104	104	1653
	% dentro del año	8,1%	8,1%	7,3%	7,6%	5,5%	8,2%	6,9%	7,5%	6,1%	6,9%	3,1%	7,8%	8,7%	7,1%
Octubre	Recuento	155	161	176	198	174	157	183	176	109	97	112	114	111	1923
	% dentro del año	7,1%	7,6%	8,6%	9,1%	8,4%	7,2%	8,9%	10,6%	7,2%	7,2%	8,8%	8,5%	9,3%	8,3%
Noviembre	Recuento	186	182	135	155	203	199	218	144	97	79	102	87	86	1873
	% dentro del año	8,6%	8,6%	6,6%	7,1%	9,8%	9,1%	10,6%	8,7%	6,4%	5,9%	8,0%	6,5%	7,2%	8,1%
Diciembre	Recuento	195	210	149	243	348	260	229	187	98	67	91	59	129	2265
	% dentro del año	9,0%	9,9%	7,3%	11,1%	16,8%	12,0%	11,1%	11,3%	6,5%	5,0%	7,1%	4,4%	10,8%	9,8%
Total	Recuento	2169	2120	2037	2180	2073	2175	2055	1660	1517	1339	1277	1336	1195	23133
	% dentro del año	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p<0,001

Tabla 33. Distribución de las GEA según el día de la semana de ingreso y la provincia.

		Ávila	Burgos	León	Palencia	Salamanca	Segovia	Soria	Valladolid	Zamora	Otras	Total
Lunes	Recuento	216	612	722	463	137	234	63	649	318	165	3579
	% dentro de la provincia	13,9%	15,4%	15,4%	16,3%	14,7%	16,2%	15,2%	15,7%	16,4%	13,6%	15,5%
Martes	Recuento	249	553	684	440	149	174	59	596	313	179	3396
	% dentro de la provincia	16,0%	13,9%	14,6%	15,5%	16,0%	12,1%	14,3%	14,4%	16,2%	14,7%	14,7%
Miércoles	Recuento	240	533	616	397	150	220	64	573	260	179	3232
	% dentro de la provincia	15,4%	13,4%	13,1%	14,0%	16,1%	15,2%	15,5%	13,9%	13,4%	14,7%	14,0%
Jueves	Recuento	198	581	632	436	134	208	58	591	261	127	3226
	% dentro de la provincia	12,7%	14,6%	13,5%	15,4%	14,4%	14,4%	14,0%	14,3%	13,5%	10,5%	13,9%
Viernes	Recuento	236	557	655	384	135	203	52	569	282	174	3247
	% dentro de la provincia	15,2%	14,0%	14,0%	13,5%	14,5%	14,1%	12,6%	13,8%	14,6%	14,3%	14,0%
Sábado	Recuento	213	528	680	349	119	197	47	569	238	203	3143
	% dentro de la provincia	13,7%	13,3%	14,5%	12,3%	12,8%	13,7%	11,4%	13,8%	12,3%	16,7%	13,6%
Domingo	Recuento	205	610	703	369	109	207	71	584	264	188	3310
	% dentro de la provincia	13,2%	15,3%	15,0%	13,0%	11,7%	14,3%	17,1%	14,1%	13,6%	15,5%	14,3%
Total	Recuento	1557	3974	4692	2838	933	1443	414	4131	1936	1215	23133
	% dentro de la provincia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p<0,001

Tabla 34. Distribución de las GEA en función del día de ingreso y el año.

		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Lunes	Recuento	340	309	311	324	319	339	332	273	237	189	198	225	183	3579
	% dentro del año	15,7%	14,6%	15,3%	14,9%	15,4%	15,6%	16,2%	16,4%	15,6%	14,1%	15,5%	16,8%	15,3%	15,5%
Martes	Recuento	306	321	286	329	314	314	282	266	215	189	209	196	169	3396
	% dentro del año	14,1%	15,1%	14,0%	15,1%	15,1%	14,4%	13,7%	16,0%	14,2%	14,1%	16,4%	14,7%	14,1%	14,7%
Miércoles	Recuento	312	286	285	295	284	291	284	222	224	200	185	196	168	3232
	% dentro del año	14,4%	13,5%	14,0%	13,5%	13,7%	13,4%	13,8%	13,4%	14,8%	14,9%	14,5%	14,7%	14,1%	14,0%
Jueves	Recuento	308	319	271	289	299	296	288	231	217	197	160	171	180	3226
	% dentro del año	14,2%	15,0%	13,3%	13,3%	14,4%	13,6%	14,0%	13,9%	14,3%	14,7%	12,5%	12,8%	15,1%	13,9%
Viernes	Recuento	320	291	273	316	275	317	304	222	209	211	166	181	162	3247
	% dentro del año	14,8%	13,7%	13,4%	14,5%	13,3%	14,6%	14,8%	13,4%	13,8%	15,8%	13,0%	13,5%	13,6%	14,0%
Sábado	Recuento	265	302	283	301	269	308	271	200	202	172	199	203	168	3143
	% dentro del año	12,2%	14,2%	13,9%	13,8%	13,0%	14,2%	13,2%	12,0%	13,3%	12,8%	15,6%	15,2%	14,1%	13,6%
Domingo	Recuento	318	292	328	326	313	310	294	246	213	181	160	164	165	3310
	% dentro del año	14,7%	13,8%	16,1%	15,0%	15,1%	14,3%	14,3%	14,8%	14,0%	13,5%	12,5%	12,3%	13,8%	14,3%
Total	Recuento	2169	2120	2037	2180	2073	2175	2055	1660	1517	1339	1277	1336	1195	23133
	% dentro del año	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,7

Tabla 35. Distribución de GEA en función del día de ingreso y el mes.

		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Total
Lunes	Recuento	373	349	318	251	259	266	296	279	259	298	277	354	3579
	% dentro del mes	15,0%	14,5%	15,3%	16,7%	16,8%	16,3%	16,1%	14,4%	15,7%	15,5%	14,8%	15,6%	15,5%
Martes	Recuento	384	360	296	215	224	241	276	281	240	278	271	330	3396
	% dentro del mes	15,5%	14,9%	14,3%	14,3%	14,5%	14,8%	15,0%	14,5%	14,5%	14,5%	14,5%	14,6%	14,7%
Miércoles	Recuento	334	331	292	184	223	233	274	304	220	260	257	320	3232
	% dentro del mes	13,5%	13,7%	14,1%	12,2%	14,5%	14,3%	14,9%	15,7%	13,3%	13,5%	13,7%	14,1%	14,0%
Jueves	Recuento	336	325	269	199	229	238	242	248	218	307	281	334	3226
	% dentro del mes	13,5%	13,5%	13,0%	13,2%	14,9%	14,6%	13,2%	12,8%	13,2%	16,0%	15,0%	14,7%	13,9%
Viernes	Recuento	353	354	311	222	210	217	245	274	223	236	298	304	3247
	% dentro del mes	14,2%	14,7%	15,0%	14,7%	13,6%	13,3%	13,3%	14,1%	13,5%	12,3%	15,9%	13,4%	14,0%
Sábado	Recuento	342	336	299	209	201	216	240	278	225	253	251	293	3143
	% dentro del mes	13,8%	13,9%	14,4%	13,9%	13,0%	13,3%	13,1%	14,4%	13,6%	13,2%	13,4%	12,9%	13,6%
Domingo	Recuento	361	354	289	227	195	219	265	273	268	291	238	330	3310
	% dentro del mes	14,5%	14,7%	13,9%	15,1%	12,7%	13,4%	14,4%	14,1%	16,2%	15,1%	12,7%	14,6%	14,3%
Total	Recuento	2483	2409	2074	1507	1541	1630	1838	1937	1653	1923	1873	2265	23133
	% dentro del mes	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,4

Tabla 36. Edad media según el tipo de gastroenteritis.

Tipo de GEA	N	Media (meses)	DE
Rotavirus	5202	17,2	17,8
Salmonella	2294	62	44,6
Otra GEA Infecciosa	7037	39,7	40,6
GEA No Infecciosa	8600	42,9	43,1
Total	23133	38	40,3

p<0,001

Tabla 37. Estancia media según el tipo de gastroenteritis.

Tipo de GEA	N	Media (días)	DE
Rotavirus	5202	4,39	4,912
Salmonella	2294	4,62	2,742
Otra GEA Infecciosa	7037	3,45	4,036
GEA No Infecciosa	8600	3	3,825
Total	23133	3,61	4,117

p<0,001

Tabla 38. Edad media según el nivel del centro.

	N	Media (meses)	DE
Hospital Comarcal	3395	34,1	36,3
Hospital General	10835	38,1	39,4
Hospital de Referencia	8903	39,4	42,7
Total	23133	38	40,3

p<0,001

Tabla 39. Estancia media según el nivel del centro.

	N	Media (días)	DE
Hospital Comarcal	3395	3,14	2,124
Hospital General	10835	2,98	2,372
Hospital de Referencia	8903	4,55	5,833
Total	23133	3,61	4,117

p<0,001

Tabla 40. Edad media según el ámbito de procedencia.

	N	Media (meses)	DE
Urbano	17215	37,6	40,1
Rural	5918	39,2	41

$p=0,013$

Tabla 41. Estancia media según el ámbito de procedencia.

	N	Media (días)	DE
Urbano	17215	3,7	3,8
Rural	5918	3,3	4,8

$p<0,001$

Tabla 42. Edad media de pacientes ingresados de forma urgente y programada.

	N	Media (meses)	DE
Ingreso urgente	22263	38	40,3
Ingreso programado	870	39,7	39,8

$p=0,2$

Tabla 43. Estancia media de pacientes ingresados de forma urgente y programada.

	N	Media (días)	DE
Ingreso urgente	22263	3,60	4,1
Ingreso programado	870	3,10	3,6

$p<0,001$

Tabla 44. Tipos de gastroenteritis según el nivel del hospital del que son dados de alta.

		Rotavirus	Salmonella	Otra GEA Infecciosa	GEA No Infecciosa	Total
Hospital Comarcal	Recuento	917	333	937	1208	3395
	% dentro de tipo hospital	27,00%	9,80%	27,60%	35,60%	100,00%
Hospital General	Recuento	2234	956	3080	4565	10835
	% dentro de tipo hospital	20,60%	8,80%	28,40%	42,10%	100,00%
Hospital Referencia	Recuento	2051	1005	3020	2827	8903
	% dentro de tipo hospital	23,00%	11,30%	33,90%	31,80%	100,00%
Total	Recuento	5202	2294	7037	8600	23133
	% dentro de tipo hospital	22,50%	9,90%	30,40%	37,20%	100,00%

p<0,001

Tabla 45. Tipo de gastroenteritis según el sexo.

		Varón	Mujer	Total
Rotavirus	Recuento	2931	2271	5202
	% dentro de tipo GEA	56,30%	43,70%	100,00%
Salmonella	Recuento	1175	1119	2294
	% dentro de tipo GEA	51,20%	48,80%	100,00%
Otra GEA Infecciosa	Recuento	3823	3214	7037
	% dentro de tipo GEA	54,30%	45,70%	100,00%
GEA No Infecciosa	Recuento	4712	3888	8600
	% dentro de tipo GEA	54,80%	45,20%	100,00%
Total	Recuento	12641	10492	23133
	% dentro de tipo GEA	54,60%	45,40%	100,00%

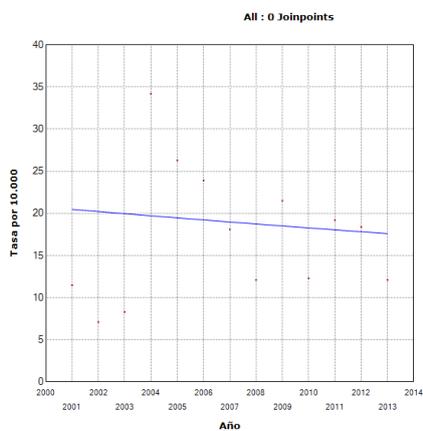
p=0,001

Tabla 46. Distribución de los tipos de GEA según la provincia.

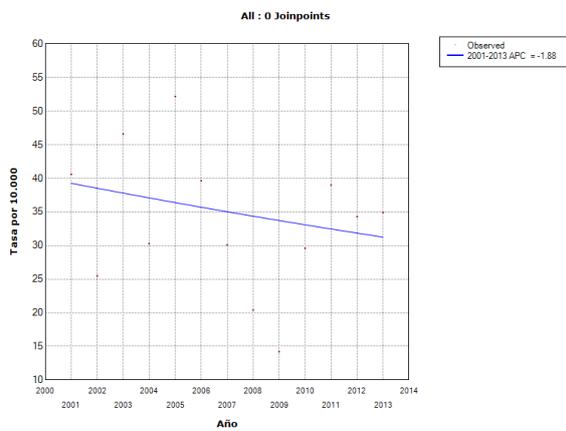
		Rotarivirus	Salmonella	Otra GEA Infecciosa	GEA No Infecciosa	Total
Ávila	Recuento	333	142	248	834	1557
	% dentro de provincia residencia	21,40%	9,10%	15,90%	53,60%	100,00%
Burgos	Recuento	1258	462	782	1472	3974
	% dentro de provincia residencia	31,70%	11,60%	19,70%	37,00%	100,00%
León	Recuento	488	285	3557	362	4692
	% dentro de provincia residencia	10,40%	6,10%	75,80%	7,70%	100,00%
Palencia	Recuento	778	188	265	1607	2838
	% dentro de provincia residencia	27,40%	6,60%	9,30%	56,60%	100,00%
Salamanca	Recuento	120	129	143	541	933
	% dentro de provincia residencia	12,90%	13,80%	15,30%	58,00%	100,00%
Segovia	Recuento	369	163	122	789	1443
	% dentro de provincia residencia	25,60%	11,30%	8,50%	54,70%	100,00%
Soria	Recuento	77	47	55	235	414
	% dentro de provincia residencia	18,60%	11,40%	13,30%	56,80%	100,00%
Valladolid	Recuento	1228	460	764	1679	4131
	% dentro de provincia residencia	29,70%	11,10%	18,50%	40,60%	100,00%
Zamora	Recuento	413	249	618	656	1936
	% dentro de provincia residencia	21,30%	12,90%	31,90%	33,90%	100,00%
Otras	Recuento	138	169	483	425	1215
	% dentro de provincia residencia	11,40%	13,90%	39,80%	35,00%	100,00%
Total	Recuento	5202	2294	7037	8600	23133
	% dentro de provincia residencia	22,50%	9,90%	30,40%	37,20%	100,00%

p<0,001

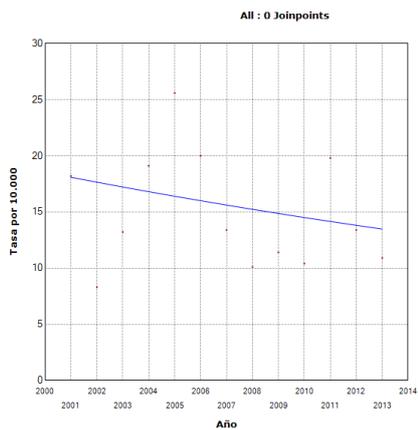
Tabla 47. Distribución de tasas por provincias para GEA por Rotavirus.



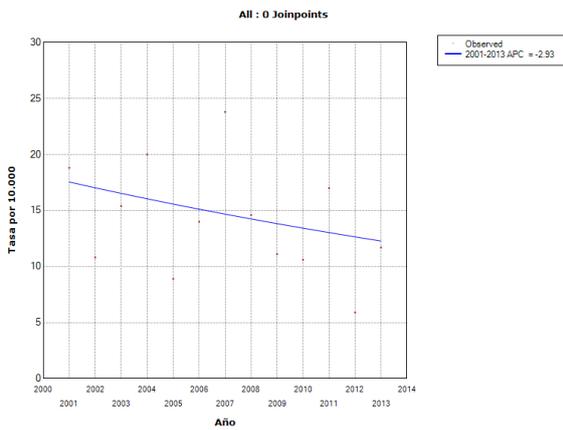
Zamora



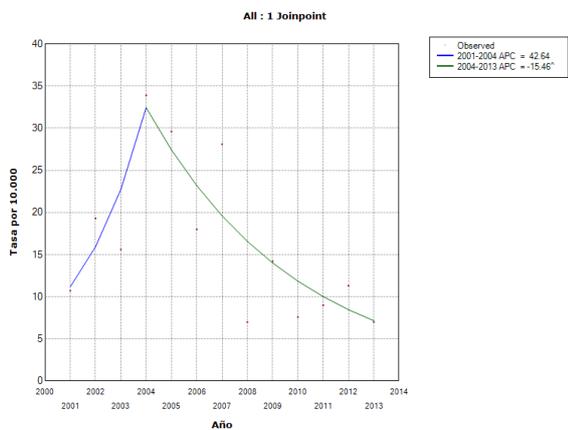
Palencia



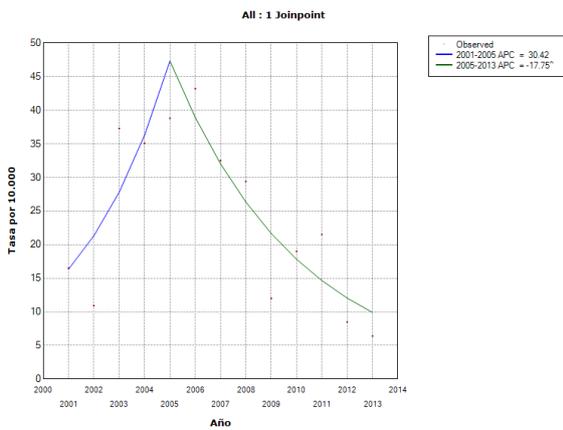
Segovia



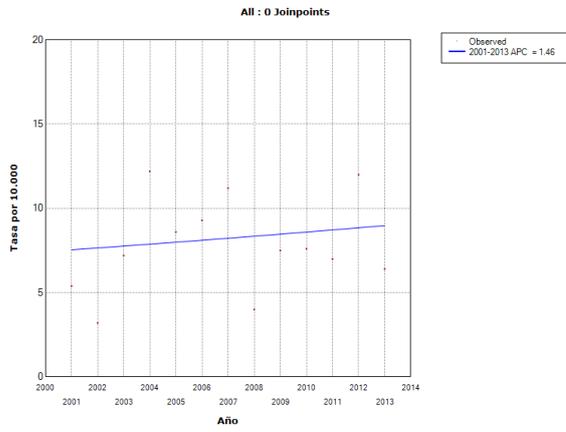
Ávila



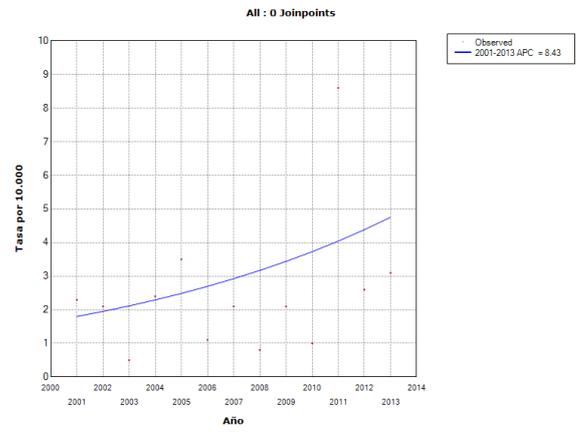
Valladolid



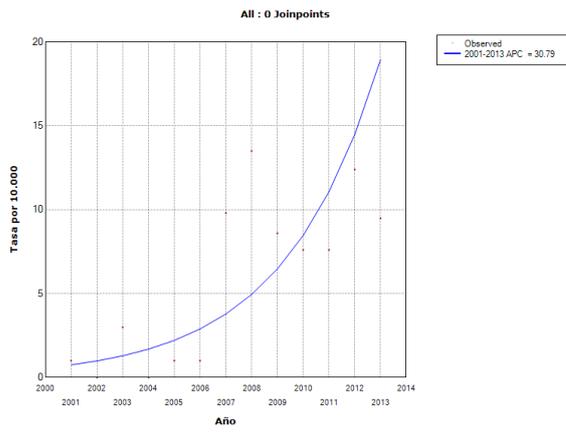
Burgos



Salamanca

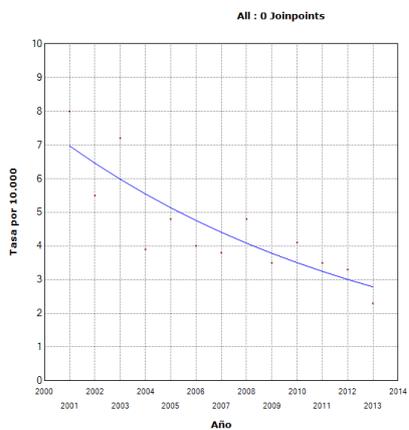


León

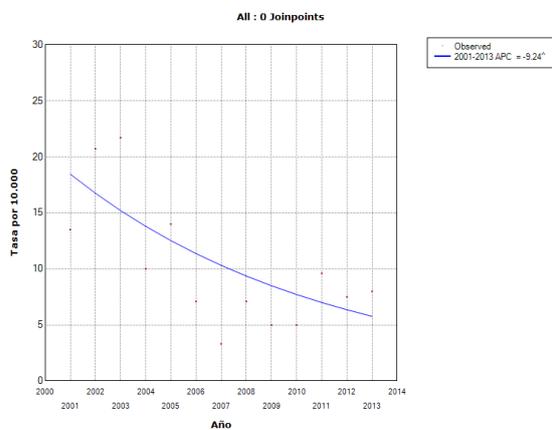


Soria

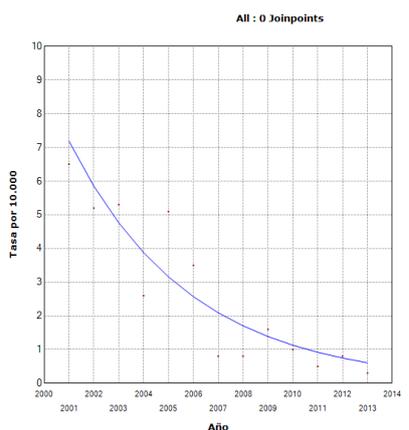
Tabla 48. Distribución de tasas por provincias para GEA por Salmonella.



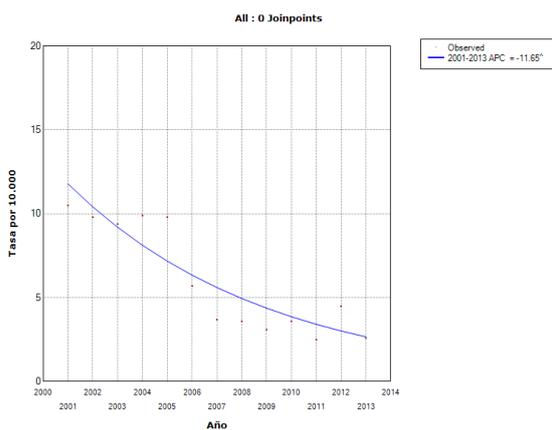
León



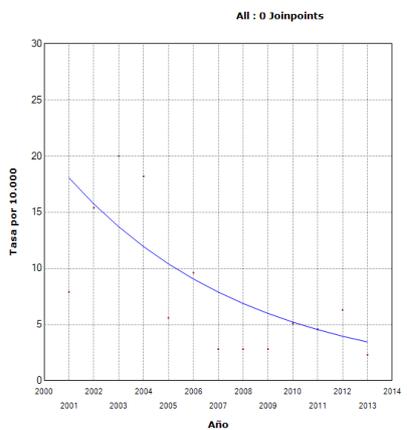
Zamora



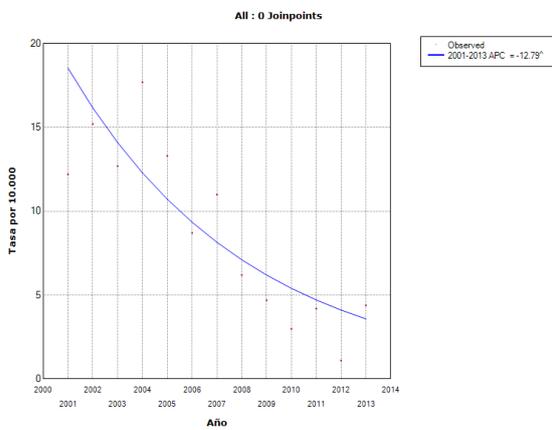
Salamanca



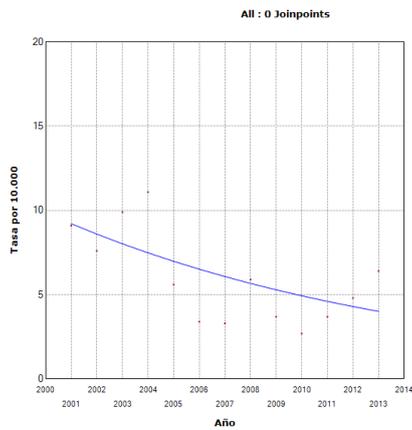
Valladolid



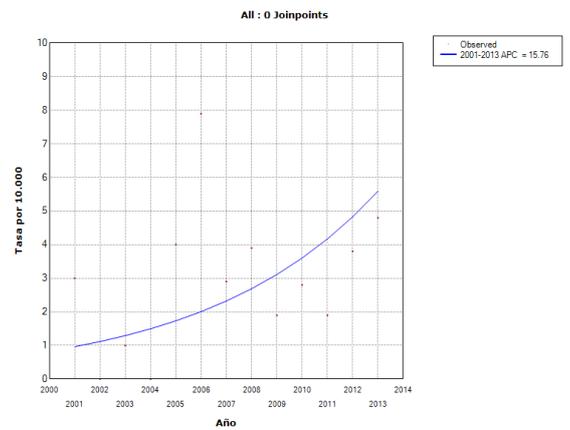
Palencia



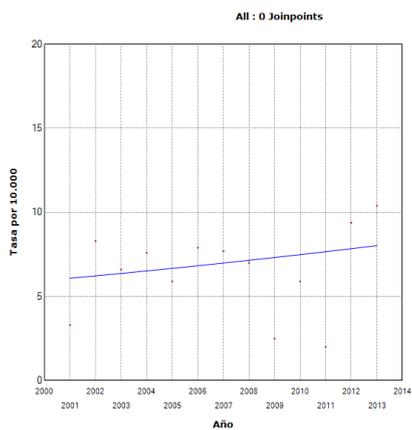
Burgos



Soria



Ávila



Segovia

Tabla 49. Tipos de GEA según el tipo de ingreso.

		Rotarivirus	Salmonella	Otra GEA Infecciosa	GEA No Infecciosa	Total
Ingreso urgente	Recuento	4986	2190	6968	8119	22263
	% dentro de tipo GEA	95,80%	95,50%	99,00%	94,40%	96,20%
Ingreso programado	Recuento	216	104	69	481	870
	% dentro de tipo GEA	4,20%	4,50%	1,00%	5,60%	3,80%
Total	Recuento	5202	2294	7037	8600	23133
	% dentro de tipo GEA	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 50. Tipos de GEA según el medio de procedencia.

		Rotarivirus	Salmonella	Otra GEA Infecciosa	GEA No Infecciosa	Total
Urbano	Recuento	3797	1757	5444	6217	17215
	% dentro de ámbito	22,10%	10,20%	31,60%	36,10%	100,00%
Rural	Recuento	1405	537	1593	2383	5918
	% dentro de ámbito	23,70%	9,10%	26,90%	40,30%	100,00%
Total	Recuento	5202	2294	7037	8600	23133
	% dentro de ámbito	22,50%	9,90%	30,40%	37,20%	100,00%

p<0,001

Tabla 51. Tipos de GEA en función del día de la semana.

		Rotarivirus	Salmonella	Otra GEA Infecciosa	GEA No Infecciosa	Total
Lunes	Recuento	855	366	1057	1301	3579
	% dentro de día ingreso	23,90%	10,20%	29,50%	36,40%	100,00%
Martes	Recuento	739	371	1058	1228	3396
	% dentro de día ingreso	21,80%	10,90%	31,20%	36,20%	100,00%
Miércoles	Recuento	709	346	955	1222	3232
	% dentro de día ingreso	21,90%	10,70%	29,50%	37,80%	100,00%
Jueves	Recuento	712	336	969	1209	3226
	% dentro de día ingreso	22,10%	10,40%	30,00%	37,50%	100,00%
Viernes	Recuento	698	272	1022	1255	3247
	% dentro de día ingreso	21,50%	8,40%	31,50%	38,70%	100,00%
Sábado	Recuento	702	251	969	1221	3143
	% dentro de día ingreso	22,30%	8,00%	30,80%	38,80%	100,00%
Domingo	Recuento	787	352	1007	1164	3310
	% dentro de día ingreso	23,80%	10,60%	30,40%	35,20%	100,00%
Total	Recuento	5202	2294	7037	8600	23133
	% dentro de día ingreso	22,50%	9,90%	30,40%	37,20%	100,00%

p<0,001

Tabla 52. Tipo de GEA y año.

		Rotarivirus	Salmonella	Otra GEA Infecciosa	GEA No Infecciosa	Total
2001	Recuento	335	259	863	712	2169
	% dentro de año	15,40%	11,90%	39,80%	32,80%	100,00%
2002	Recuento	280	281	759	800	2120
	% dentro de año	13,20%	13,30%	35,80%	37,70%	100,00%
2003	Recuento	430	294	666	647	2037
	% dentro de año	21,10%	14,40%	32,70%	31,80%	100,00%
2004	Recuento	598	269	598	715	2180
	% dentro de año	27,40%	12,30%	27,40%	32,80%	100,00%
2005	Recuento	595	231	494	753	2073
	% dentro de año	28,70%	11,10%	23,80%	36,30%	100,00%
2006	Recuento	516	172	562	925	2175
	% dentro de año	23,70%	7,90%	25,80%	42,50%	100,00%
2007	Recuento	531	133	565	826	2055
	% dentro de año	25,80%	6,50%	27,50%	40,20%	100,00%
2008	Recuento	312	127	518	703	1660
	% dentro de año	18,80%	7,70%	31,20%	42,30%	100,00%
2009	Recuento	307	96	530	584	1517
	% dentro de año	20,20%	6,30%	34,90%	38,50%	100,00%
2010	Recuento	296	102	470	471	1339
	% dentro de año	22,10%	7,60%	35,10%	35,20%	100,00%
2011	Recuento	401	93	343	440	1277
	% dentro de año	31,40%	7,30%	26,90%	34,50%	100,00%
2012	Recuento	338	119	387	492	1336
	% dentro de año	25,30%	8,90%	29,00%	36,80%	100,00%
2013	Recuento	263	118	282	532	1195
	% dentro de año	22,00%	9,90%	23,60%	44,50%	100,00%
Total	Recuento	5202	2294	7037	8600	23133
	% dentro de año	22,50%	9,90%	30,40%	37,20%	100,00%

p<0,001

Tabla 53. Distribución de las altas según el nivel del hospital y el sexo.

		Hospital Comarcal	Hospital General	Hospital de Referencia	Total
Varón	Recuento	1801	5932	4908	12641
	% dentro de tipo de hospital	53,05%	54,75%	55,13%	54,64%
Mujer	Recuento	1594	4903	3995	10492
	% dentro de tipo de hospital	46,95%	45,25%	44,87%	45,36%
Total	Recuento	3395	10835	8903	23133
	% dentro de tipo de hospital	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,1

Tabla 54. Distribución de las altas según el nivel del hospital y el día de la semana.

		Hospital Comarcal	Hospital General	Hospital de Referencia	Total
Lunes	Recuento	528	1704	1347	3579
	% dentro de tipo de hospital	15,6%	15,7%	15,1%	15,5%
Martes	Recuento	471	1611	1314	3396
	% dentro de tipo de hospital	13,9%	14,9%	14,8%	14,7%
Miércoles	Recuento	461	1533	1238	3232
	% dentro de tipo de hospital	13,6%	14,1%	13,9%	14,0%
Jueves	Recuento	476	1511	1239	3226
	% dentro de tipo de hospital	14,0%	13,9%	13,9%	13,9%
Viernes	Recuento	458	1539	1250	3247
	% dentro de tipo de hospital	13,5%	14,2%	14,0%	14,0%
Sábado	Recuento	452	1427	1264	3143
	% dentro de tipo de hospital	13,3%	13,2%	14,2%	13,6%
Domingo	Recuento	549	1510	1251	3310
	% dentro de tipo de hospital	16,2%	13,9%	14,1%	14,3%
Total	Recuento	3395	10835	8903	23133
	% dentro de tipo de hospital	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,1

Tabla 55. Distribución de altas según nivel de hospital y tipo de ingreso.

		Hospital Comarcal	Hospital General	Hospital de Referencia	Total
Ingreso urgente	Recuento	2720	10692	8851	22263
	% dentro de tipo de hospital	80,10%	98,70%	99,40%	96,20%
Ingreso programado	Recuento	675	143	52	870
	% dentro de tipo de hospital	19,90%	1,30%	0,60%	3,80%
Total	Recuento	3395	10835	8903	23133
	% dentro de tipo de hospital	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 56. Altas por gastroenteritis según nivel del hospital y ámbito de procedencia.

		Hospital Comarcal	Hospital General	Hospital de Referencia	Total
Urbano	Recuento	2461	7378	7236	17075
	% dentro de tipo de hospital	72,60%	68,40%	81,40%	74,00%
Rural	Recuento	930	3408	1658	5996
	% dentro de tipo de hospital	27,40%	31,60%	18,60%	26,00%
Total	Recuento	3391	10786	8894	23071
	% dentro de tipo de hospital	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

p<0,001

Tabla 57. Altas por GEA según el medio de procedencia y el sexo.

		Urbano	Rural	Total
Varón	Recuento	9365	3276	12641
	% dentro de sexo	74,10%	25,90%	100,00%
Mujer	Recuento	7850	2642	10492
	% dentro de sexo	74,80%	25,20%	100,00%
Total	Recuento	17215	5918	23133
	% dentro de sexo	74,40%	25,60%	100,00%

p=0,2

Tabla 58. Altas por GEA según ámbito de procedencia y tipo de ingreso.

		Urbano	Rural	Total
Ingreso urgente	Recuento	16417	5784	22201
	% dentro de ámbito	96,10%	96,50%	96,20%
Ingreso programado	Recuento	658	212	870
	% dentro de ámbito	3,90%	3,50%	3,80%
Total	Recuento	17075	5996	23071
	% dentro de ámbito	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,26

Tabla 59. Ingresos por GEA según medio de procedencia y día de la semana.

		Urbano	Rural	Total
Lunes	Recuento	2630	949	3579
	% dentro del ámbito	15,28%	16,04%	15,47%
Martes	Recuento	2517	879	3396
	% dentro del ámbito	14,62%	14,85%	14,68%
Miércoles	Recuento	2384	848	3232
	% dentro del ámbito	13,85%	14,33%	13,97%
Jueves	Recuento	2422	804	3226
	% dentro del ámbito	14,07%	13,59%	13,95%
Viernes	Recuento	2431	816	3247
	% dentro del ámbito	14,12%	13,79%	14,04%
Sábado	Recuento	2298	845	3143
	% dentro del ámbito	13,35%	14,28%	13,59%
Domingo	Recuento	2533	777	3310
	% dentro del ámbito	14,71%	13,13%	14,31%
Total	Recuento	17215	5918	23133
	% dentro del ámbito	100,00%	100,00%	100,00%

p=0,03

Tabla 60. Distribución de altas por GEA según medio de procedencia y provincia.

		Urbano	Rural	Total
Ávila	Recuento	962	595	1557
	% dentro de provincia de residencia	61,80%	38,20%	100,00%
Burgos	Recuento	3199	775	3974
	% dentro de provincia de residencia	80,50%	19,50%	100,00%
León	Recuento	3718	974	4692
	% dentro de provincia de residencia	79,20%	20,80%	100,00%
Palencia	Recuento	1662	1176	2838
	% dentro de provincia de residencia	58,60%	41,40%	100,00%
Salamanca	Recuento	786	147	933
	% dentro de provincia de residencia	84,20%	15,80%	100,00%
Segovia	Recuento	1128	315	1443
	% dentro de provincia de residencia	78,20%	21,80%	100,00%
Soria	Recuento	281	133	414
	% dentro de provincia de residencia	67,90%	32,10%	100,00%
Valladolid	Recuento	3423	708	4131
	% dentro de provincia de residencia	82,90%	17,10%	100,00%
Zamora	Recuento	1487	449	1936
	% dentro de provincia de residencia	76,80%	23,20%	100,00%
Otras	Recuento	569	646	1215
	% dentro de provincia de residencia	46,80%	53,20%	100,00%
Total	Recuento	17215	5918	23133
	% dentro de provincia de residencia	74,40%	25,60%	100,00%

p<0,001

Tabla 61. Código gastroenteritis (principal y secundario).

	Frecuencia	Porcentaje
GEA en diagnóstico secundario	2892	12,5
GEA en diagnóstico principal	20241	87,5
Total	23133	100

Tabla 62. Distribución por sexos de la GEA como diagnóstico principal y secundario.

		Frecuencia	Porcentaje
No GEA en diagnóstico principal	Varón	1663	57,5
	Mujer	1229	42,5
	Total	2892	100
GEA en diagnóstico principal	Varón	10978	54,2
	Mujer	9263	45,8
	Total	20241	100

Tabla 63. Distribución de los casos de GEA (principal/secundario) en los distintos Servicios hospitalarios.

		Frecuencia	Porcentaje
No GEA en diagnóstico principal	Cirugía General	27	0,9
	Cirugía Maxilofacial	1	0
	Cirugía Pediátrica	39	1,3
	Cirugía Plástica	1	0
	Endocrinología	3	0,1
	Ginecología	1	0
	Hematología	16	0,6
	Medicina Intensiva	3	0,1
	Neonatología	52	1,8
	Neumología	1	0
	Neurocirugía	2	0,1
	Oftalmología	3	0,1
	Oncología	1	0
	Otorrinolaringología	10	0,3
	Pediatría	2717	93,9
	Psiquiatría	2	0,1
	Traumatología	12	0,4
	Urología	1	0
	Total	2892	100
	GEA en diagnóstico principal	Cirugía General	31
Cirugía Pediátrica		42	0,2
Cirugía Plástica		1	0
Digestivo		3	0
Endocrinología		2	0
Hematología		2	0
Medicina Interna		4	0
Medicina Intensiva		1	0
Neonatología		23	0,1
Pediatría		20132	99,5
Total		20241	100

DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

En los últimos 3 años, tras la introducción de las vacunas contra el *Rotavirus*, hemos asistido a un cambio en el patrón de presentación de los episodios de gastroenteritis aguda en la edad pediátrica. Se trata de una patología con preferencia por los meses de invierno (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94), con un claro predominio del *Rotavirus* como agente etiológico (6, 12-14, 22, 28, 56, 63-71, 85, 91, 98, 107), aunque, actualmente, se ha observado un cambio en la forma y momento de presentación (159, 202, 205, 208-210, 273-277). Existen diferencias en cuanto al inicio de esta epidemia, probablemente debidas a múltiples factores de tipo climático (279) o geográfico, y probablemente por efecto de la protección conferida por las vacunas disponibles (159, 205, 275, 276).

El conocimiento del comportamiento de las gastroenteritis en el tiempo nos ayudaría a prevenir, diagnosticar y optimizar su tratamiento. El estudio epidemiológico y el análisis ritmométrico de las series temporales podrían aportar datos complementarios para un mejor conocimiento de una patología tan prevalente.

En tal línea, el diseño que concierne a este estudio aporta datos que analizaremos siguiendo la secuencia reflejada en el apartado de los resultados.

9.1 Datos epidemiológicos.

9.1.1 Registros en Atención Primaria.

Los registros de gastroenteritis de Atención Primaria, en edad pediátrica, se obtienen de la base de datos del programa informático Medora[®], que es la aplicación clínica institucional en las consultas de Atención Primaria de SACYL. Esta aplicación se ha ido implantando de forma progresiva en todos los centros de Atención Primaria a partir del año

2000, sustituyendo a otros programas utilizados previamente. Actualmente se utiliza de forma sistemática en todos los centros de ámbito urbano y rural.

Una de las limitaciones que conlleva la recogida de datos, a través de este programa, es que, hasta fechas muy recientes, la mayoría de los procesos se registraban de lunes a viernes, por ser la jornada habitual de Atención Primaria. Un pequeño porcentaje de los registros corresponden a casos diagnosticados en los servicios de urgencias extrahospitalarios y también son incluidos en Medora[®], aunque el uso generalizado de la aplicación durante los fines de semana se ha completado a partir del año 2014.

Tras la introducción del uso de Medora[®] en los servicios de Atención Continuada en Atención Primaria, estaremos en condiciones de registrar todos los episodios durante las 24 horas del día de todos los días del año.

9.1.1.1 Distribución de las consultas por gastroenteritis en función del año y del mes.

El aumento en el número de consultas global por gastroenteritis entre los años 2001 y 2011 se debe a la progresiva implantación de la aplicación Medora[®] en las consultas de Atención Primaria (figura 2). El número de consultas por gastroenteritis se concentra de forma preferente en los meses de Octubre a Febrero (figura 3), coincidiendo con los meses de mayor incidencia del *Rotavirus* en nuestro país (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94).

9.1.1.2 Distribución de consultas por gastroenteritis en función de la provincia.

Las consultas por GEA en función de la provincia están representadas en la figura 4, y el ajuste a la población de cada una de ellas, en la figura 5. No hemos encontrado estudios con datos similares por provincias que nos permitan comparar nuestros resultados. A partir de 2006

se observa un aumento de los registros de gastroenteritis en todas las provincias, lo que puede deberse a un mayor uso del programa Medora[®] a partir de dicho año.

Las tasas más elevadas de gastroenteritis las encontramos en las provincias de Ávila, Segovia y Burgos. Estas diferencias podrían deberse a la implantación progresiva de Medora[®] en las distintas provincias y en distintos tiempos, aunque, en general, consideramos su uso generalizado a partir del año 2010.

9.1.1.3 Distribución de las consultas según el tipo de GEA.

La mayoría de las gastroenteritis que consultaron en Atención Primaria fueron codificadas como GEA/diarrea no especificada, y solo un 0,5% como GEA por *Rotavirus*. Esto podría deberse a que en la mayoría de los casos no se realizó estudio de heces en busca del germen causal y, en los casos en los que se realizó, no se introdujo la información en el sistema; también, muchos de ellos, pudieron acudir a los Servicios de Urgencias Hospitalarios donde fueran tipificados los agentes causales y luego no ser registrados en Medora[®].

9.1.1.4 Distribución de las consultas según la edad, el ámbito de procedencia/sexo.

La edad media de los pacientes fue de $4,2 \pm 3,8$ años (4,1 en medio urbano y 4,6 en rural, con significación estadística pero sin relevancia clínica). La mayor edad de los pacientes atendidos en Atención Primaria puede deberse a su distinta etiología. Los pacientes más jóvenes se ven afectados con mayor frecuencia por el *Rotavirus* e ingresan más; sin embargo, los pacientes mayores presentan GEA por otros patógenos, con menor virulencia y mayor demanda de consultas en Atención Primaria (95).

El 78,3% de las consultas procedían del ámbito urbano y el 21,7% del medio rural. Hay que tener presente el hecho de que la mayoría de los

Pediatras desempeñan su labor asistencial en Centros de Salud urbanos, por lo que son más frecuentes las consultas en dicho ámbito.

La edad de los pacientes que consultan por gastroenteritis es similar en ambos sexos, hecho esperable dado que esta infección no tiene predilección por ningún sexo (59, 86).

9.1.1.5 Edad media de los pacientes según el código, mes, año, provincia.

El agente etiológico que causa gastroenteritis en los niños más pequeños (1,9 años de media) es el *Rotavirus* (tabla 9), datos en consonancia con los publicados por diversos autores en la literatura, en los que demuestran que el *Rotavirus* afecta, sobre todo, a los menores de 2 años de edad (3, 4, 6, 42, 43, 56-59, 64-67, 69-72, 75, 85, 86, 88, 91, 93-98). Los pacientes de menor edad consultan en los meses más fríos, sobre todo en Diciembre (tabla 6), momento en que se producen los picos de epidemia por este germen, con preferencia por los meses más fríos (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94).

Las diferencias de las edades medias estratificadas por provincia y año, aunque presenten significación estadística, clínicamente las consideramos similares en el entorno de los cuatro años (tablas 7 y 8).

9.1.1.6 Distribución de los pacientes según el ámbito de procedencia en función del sexo, el día de la semana, el mes, el año, la provincia y el código del proceso.

A pesar de que encontramos diferencias en el sexo de los pacientes procedentes del medio urbano o rural (tabla 10), con un ligero predominio en varones como describen otros autores (108), no las consideramos relevantes. La distribución general por sexos observada en la población global se ha mantenido igual al estratificar por ámbito de procedencia.

Tanto en la población urbana como en la rural, la relación se ha mantenido en torno a 54% varones y 46% mujeres.

La distribución de los días de la semana, en función del ámbito urbano o rural, es similar cuando codificamos por ámbito de procedencia, aunque las diferencias sean estadísticamente significativas. Cabe esperar una mayor incidencia de registros en fin de semana en el ámbito rural, porque no tiene la competencia de la urgencia hospitalaria, como en los casos urbanos. Este presupuesto no se cumple por la falta de registros durante el fin de semana en la aplicación Medora[®], durante el periodo analizado.

En ambos medios, Abril registra el menor número de consultas, mientras que Octubre y Noviembre destacan por ser los que más casos acumulan, al inicio del curso en el colegio o guardería (tabla 12), lo cual coincide con el fin y principio de la epidemia del *Rotavirus*. Estos datos difieren de los recogidos por otros autores (58), aunque ninguno ha recogido una serie de 10 años en los que, además de la variabilidad en la actividad anual del *Rotavirus*, se han producido cambios tan importantes como la introducción de las vacunas anti*Rotavirus*. Sin embargo, la asistencia a guardería se considera un factor de riesgo de padecer enfermedades infecciosas como la gastroenteritis, con un aumento significativo en el número de visitas al pediatra, que podría estar relacionado con este aumento en la demanda de consultas al inicio del otoño (280, 281).

Podemos encontrarnos, como ya comentamos, ante un sesgo de selección, cuando decimos que existe un predominio de casos en el medio urbano en todas las provincias, con la excepción de Segovia (tabla 13), porque la incorporación del programa Medora[®] fue más tardía en el ámbito rural.

Observamos diferencias en la clasificación de las gastroenteritis entre los dos ámbitos, siendo más frecuente el código 558.9 (“otras gastroenteritis/colitis no infecciosas y gastroenteritis y colitis no infecciosas no especificadas”) en el medio rural respecto al urbano; y el código 009.0 (“colitis, enteritis y gastroenteritis infecciosas”), más frecuente en el urbano

respecto al rural. Este mayor porcentaje de GEA infecciosa en el medio urbano puede explicarse por una mayor accesibilidad a las pruebas microbiológicas en los Centros de Salud de dicho ámbito.

9.1.1.7 Distribución de los pacientes por día de la semana según el sexo.

En la distribución del total de registros en Medora[®], el 53,4% corresponde a consultas realizadas por varones y el 46,6% a mujeres. La ratio varón/mujer de la población pediátrica en Castilla y León durante los años que dura el estudio es de 1,06. Este ligero predominio de varones respecto a mujeres es concordante con varios trabajos revisados, en todos los niveles asistenciales (6, 7, 22, 25, 27, 36, 43, 58, 59, 63-70, 75, 85, 86, 88, 90, 91, 93, 94, 98, 99, 108, 109, 187). Tanto los varones como las mujeres consultan en el Centro de Salud con preferencia los lunes, y en menor medida, durante el fin de semana (tabla 15), aunque la distribución en ambos casos es superponible y prácticamente idéntica pese a las diferencias estadísticas encontradas. Así, podemos decir que las GEA se comportan de igual manera en su distribución semanal, independientemente del sexo de los pacientes. Algo lógico, dado que, como hemos dicho previamente, la fisiopatología de la GEA no muestra diferencias en su incidencia según el sexo.

9.1.1.8 Distribución de los pacientes por día de la semana que consultan según mes y provincia.

Al evaluar los meses y los días de la semana en que consultan los pacientes, comprobamos, una vez más, que Octubre y Noviembre son los meses con mayor volumen de pacientes y que, a lo largo de los meses, son sábado y domingo los días que registran menor número de pacientes respecto al resto de días de la semana (tabla 16).

La distribución de las GEA a lo largo de los días de la semana es similar en los distintos meses del año, pese a que el análisis estadístico sea

significativo. Es lógico que la distribución semanal no varíe durante los distintos meses del año. Las diferencias observadas en la distribución semanal de las GEA se pueden deber al funcionamiento de nuestro modelo sanitario más que a características de los patógenos, en relación con los cambios estacionales.

Los pacientes de las distintas provincias consultan menos los fines de semana, mientras que los lunes aumenta la demanda asistencial en los Centros de Salud, probablemente por los casos diferidos en sábado y domingo (tabla 17).

La distribución semanal de las GEA en las distintas provincias presenta un comportamiento idéntico en todas ellas, pese a que encontremos diferencias significativas, dada la potencia estadística de nuestro análisis. La explicación, también en este caso, creemos que se debe al funcionamiento de nuestro Sistema Sanitario.

El uso cada vez más extendido del programa Medora[®] en todos los Puntos de Atención Continuada de Castilla y León a partir de 2013-2014, podrá facilitar el análisis de los datos de incidencia que incluyan los fines de semana y las jornadas de tarde y noche de los días laborables.

9.1.1.9 Distribución de los pacientes de las distintas provincias según el mes que consultan.

En todas las provincias de Castilla y León, Octubre y Noviembre son los meses con mayor número de consultas pediátricas por gastroenteritis (tabla 18), que coincide, como ya hemos comentado, con el inicio del curso escolar. La preferencia por los meses de final de año ya se ha documentado en estudios anteriores realizados en otras comunidades de nuestro país (282). Este análisis se comentará con más detalle en el apartado de Cronobiología.

9.1.2 Registros en Atención Hospitalaria.

Los registros hospitalarios corresponden a los ingresos por gastroenteritis, tanto en el diagnóstico principal como en el secundario, entre los años 2001 y 2013. Se han utilizado para el estudio los códigos de la base de datos CMBD y la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9).

9.1.2.1 Distribución de las altas según el tipo de GEA.

En nuestro estudio la infección por *Rotavirus* es responsable del 22,5% de las gastroenteritis que precisaron ingreso hospitalario, y la *Salmonella*, del 9,9% de los casos. Además, se codificó como GEA infecciosa al 30,4% de los ingresos, es decir, aquellos pacientes en los que, sospechando una etiología infecciosa, no se encontró ningún germen causal en el cultivo de heces o se encontró uno diferente a los anteriores, pacientes a los que no se les realizó dicho estudio o que fueron dados de alta antes de recibir el resultado. El 37% fueron codificados como GEA no infecciosa. Otros autores han descrito distribuciones similares de *Rotavirus* y *Salmonella* en pacientes de la misma edad (9, 42, 77) e incluso menores en el caso del *Rotavirus* (86). Como ya comentamos previamente, entre el 11,8% y el 53% de los ingresos por gastroenteritis aguda en menores de 5 años en España, son debidos a *Rotavirus*. Puesto que a la edad de 5 años la mayoría de los niños ya se habrán infectado por el *Rotavirus*, podemos considerar que nuestros resultados son superponibles a los de estos autores (6, 22, 56, 63-71, 85, 91, 98, 107) .

El sistema de codificación más usado en la mayoría de los centros hospitalarios cierra el episodio al alta del paciente y, en muchos casos, los resultados de las pruebas complementarias son recibidos después del alta del mismo. No conocemos el porcentaje de pacientes que son dados de alta sin la recepción de estos resultados, aunque entendemos que es elevado. Por este motivo muchos de estos pacientes, etiquetados como otra GEA

infecciosa, son en realidad Rotavirus o virus afines que no han podido registrarse ya que el proceso está cerrado con anterioridad a su recepción.

9.1.2.2 Tipo de ingreso y alta por gastroenteritis.

La mayoría de los ingresos se realizaron desde el Servicio de Urgencias (tabla 23) al igual que lo referido por otros autores (59), puesto que se trata de una patología aguda que, sobre todo en los casos de primoinfección por *Rotavirus*, puede debutar con una clínica florida que dificulte la rehidratación oral y precise tratamiento endovenoso (28, 34-36, 44, 58, 61, 72, 98). La mayoría de los pacientes fueron dados de alta a su domicilio (tabla 24), puesto que la gastroenteritis es un proceso autolimitado que evoluciona hacia la resolución de los síntomas en menos de una semana (28, 34-36). Como ya hemos comentado previamente, la gastroenteritis es una de las enfermedades más comunes y afecta sobre todo a los menores de 5 años (3, 5, 12, 28, 29, 34), por ello es esperable que la mayoría de los pacientes ingresados pertenezcan al Servicio de Pediatría (tabla 25).

9.1.2.3 Distribución de altas en función del nivel del Centro Hospitalario, área de Salud, tasas por provincias y peso del GRD.

La mayoría de los pacientes que ingresan por gastroenteritis lo hacen en hospitales generales o de referencia (85,3%), que abarcan mayor volumen de población, mientras que el 14,7% restante lo hace en los comarcales. La mayoría de los pacientes (74,4%) proceden del medio urbano (tabla 27), puesto que hay mayor densidad de población pediátrica en este ámbito.

Las provincias estudiadas tienen diferentes patrones de comportamiento en cuanto a las tasas de ingresos por gastroenteritis a lo largo de los trece años de estudio (tabla 28). Palencia tiene cifras muy por encima del resto de provincias (90-165 ingresos por cada 10000 niños) y Salamanca, las tasas más bajas (10-50 ingresos por cada 10000 niños) de

la Comunidad. Esto puede deberse a que Palencia, junto con Ávila, tienen un importante volumen de pacientes procedentes del ámbito rural que no tienen otras provincias (tabla 60). Por lo tanto sus hospitales son más proclives a ingresar pacientes que viven lejos del hospital, aunque sean de menor gravedad, que aquellos que residen dentro de la misma localidad donde tienen fácil acceso a un hospital.

También podemos analizar la complejidad de los ingresos por provincias realizando una comparación entre los pesos medios de sus GRD (tabla 29). Y así podemos observar que existen diferencias significativas con mayor peso en la provincia de Salamanca, lo que significa que los pacientes que ingresan son más complejos, y con menor peso en provincias como Palencia y Ávila, que ingresan pacientes de menor complejidad.

Si nos centramos exclusivamente en los casos de diagnóstico principal GEA, observamos que las diferencias en las complejidades entre provincias, aunque existen, son mucho menores (tabla 30). Debido a la distribución epidemiológica de esta patología con predilección por los meses fríos del año, el acceso a los centros sanitarios desde poblaciones lejanas puede hacerse dificultoso, en gran medida, por las condiciones climatológicas adversas, lo cual explicaría las diferencias encontradas en las variables anteriores.

9.1.2.4 Distribución de altas por gastroenteritis aguda en función del año, mes y día de la semana.

Los ingresos por gastroenteritis se mantienen más o menos estables entre 2001 y 2007, con una disminución progresiva en el número de casos en los últimos 6 años (2008-2013) (figura 6). Cuando analizamos los ingresos en las distintas provincias a lo largo de los años, encontramos la misma tendencia decreciente. Teniendo en cuenta que la utilización de las vacunas frente al *Rotavirus*, fuera del calendario vacunal, se inició en 2006, este descenso de pacientes que necesitan hospitalización podría explicarse

por el uso cada vez más extendido de las mismas, como se ha demostrado en otros países (219-222, 224, 225, 228).

Existe un claro predominio de los ingresos en los meses fríos del invierno (figura 7) en todas las provincias estudiadas (tabla 31), salvo en Salamanca, donde hay también un pico en los meses de verano que no está descrito en la literatura revisada (283).

En los primeros años del estudio (2001 y 2002), los ingresos predominan en los meses de verano, y es a partir de 2003 cuando la mayoría de los casos se concentran en los meses de invierno (tabla 32). Podríamos estar ante un viraje en la forma y momento de presentación de las gastroenteritis en la edad pediátrica, con preferencia por los meses cálidos en los 2 primeros años, con *Salmonella* y *Campylobacter* como gérmenes más comunes (42, 43, 64, 90, 99, 100), y posteriormente con predominio del *Rotavirus* como agente etiológico y mayor peso en los meses de invierno (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94).

Cuando analizamos los días de la semana en que ingresan y se dan de alta los pacientes en las distintas provincias, nos encontramos con que el sábado es el día en que menos ingresan y, de forma global, el domingo es el día con menos altas de la semana (tabla 33, figuras 8 y 9). No existe ninguna explicación epidemiológica que justifique un descenso en el número de ingresos durante el fin de semana. Dado que casi la totalidad de los ingresos por gastroenteritis se realizan a través de los Servicios de Urgencias, parece razonable pensar que las variaciones en el número de ingresos pueden guardar relación con variaciones en la frecuentación de los Servicios de Urgencias Hospitalarios. Por lo tanto, se podría esperar un aumento del número de ingresos durante el fin de semana, proporcional a una mayor afluencia de pacientes, puesto que en esos días no tenemos la posibilidad de acudir a los Centros de Atención Primaria y, sin embargo, en nuestro estudio no ocurre así. Esto puede deberse a un aumento de las consultas urgentes por patología banal, susceptibles de tratamiento ambulatorio y que no precisan ingreso hospitalario, como sugieren otros autores (284). En el caso de las altas, no en todos los hospitales de nuestra

Comunidad se dan altas de forma sistemática los domingos y festivos, lo que podría explicar el hecho de que el domingo sea el día en que menos pacientes son dados de alta. Sin embargo, el día de ingreso es independiente del año y del mes de estudio (tablas 34 y 35).

En la GEA por Rotavirus se observa que en los primeros años (2001-2003) se codificaron menos pacientes, en los 4 años siguientes aumenta el número de casos, para, a partir de 2008, disminuir progresivamente (figura 10). Es posible que en los primeros años la codificación de pacientes no se llevara a cabo con el mismo rigor que en años sucesivos. Por otro lado parece existir una clara relación entre la introducción de las vacunas frente al *Rotavirus* y la reducción de los ingresos, como ya han demostrado otros autores (32, 191-227). En el año 2011 se produce un aumento aislado en el número de casos, que coincide con la retirada temporal de la vacuna en nuestro país y la consiguiente disminución en la cobertura vacunal de la población, lo cual ya está descrito en otra región del Norte de España (172).

Los casos de *Rotavirus* predominan en los meses de Diciembre a Febrero (figura 11), con una distribución muy similar a la publicada por otros autores (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94). Sin embargo los casos de gastroenteritis "*Rotavirus* negativa" son más frecuentes en Julio, Agosto y Octubre, en su mayoría debidos a etiología bacteriana (42, 43, 64, 90, 99, 100).

En el grupo de los Rotavirus, destaca el hecho de que, a partir de 2009, se retrasa el inicio de la epidemia hasta Enero, Febrero e incluso primavera, se acorta su duración y disminuye el número de ingresos. El retraso en el inicio de la epidemia, la menor duración de la misma, así como la disminución de su magnitud, ya se han observado en varios países en la era postvacunal (159, 202, 205, 208-210, 275-277). En el grupo de los "*Rotavirus* negativos" el pico predominante se sitúa en verano, sobre todo a expensas de las GEA bacterianas, aunque también encontramos un segundo pico en invierno, que abarcaría otras gastroenteritis víricas propias de dicha época (figuras 12 y 13).

9.1.2.5 Edad y estancia media según el tipo de GEA, el nivel hospitalario, el ámbito de procedencia y el tipo de ingreso.

La edad media de los pacientes ingresados por *Rotavirus* fue de $17,2 \pm 17,8$ meses, aproximadamente 45 meses menos que los ingresos por *Salmonella*. El *Rotavirus* tiene predilección por la infección en menores de 2 años de edad, como han descrito otros autores en nuestro país (6, 42, 43, 56, 58, 64-67, 69-72, 75, 85, 86, 88, 91, 93-98), mientras que la GEA bacteriana afecta a niños de mayor edad (6, 42, 43, 90). La edad media de los pacientes con GEA infecciosa fue de $39,7 \pm 40,6$ meses y la de GEA no infecciosa $42,9 \pm 43,1$ meses (tabla 36).

La estancia media es muy similar en el caso de la *Salmonella* y el *Rotavirus* ($4,62 \pm 2,7$ y $4,39 \pm 4,9$ días), y claramente superior a la que se produce por GEA infecciosa y no infecciosa ($3,45 \pm 4$ y $3 \pm 3,8$ días respectivamente). Parece claro que, tanto la *Salmonella* como el *Rotavirus*, prolongan la estancia hospitalaria, respecto al resto de etiologías, entre 1 y 1,5 días (tabla 37). Este hecho puede ser debido a que la *Salmonella* es más virulenta y el *Rotavirus* infecta, sobre todo, a los niños más pequeños. La duración de hospitalización se corresponde con los hospitales europeos, donde la media se sitúa entre los 3 y 9 días en pacientes con *Rotavirus* (36, 57, 63-70, 77, 85, 93, 98, 117, 118).

La edad media de los pacientes difiere según el nivel del centro, siendo en los hospitales de referencia donde ingresan los de mayor edad y en los comarcales donde ingresan los más pequeños, con una diferencia de 5 meses que no consideramos relevante en la práctica clínica. La estancia media también es más prolongada en los hospitales de referencia, donde los pacientes pueden tener más comorbilidades y, por lo tanto, necesitar más tiempo antes de poder ser dados de alta (tabla 39).

La edad media de los pacientes procedentes del medio urbano difiere en 1,6 meses de los que proceden del medio rural, aunque no consideramos que este hallazgo tenga significación clínica. La estancia media varía según el ámbito de procedencia y es un día más larga en

aquellos pacientes pertenecientes a núcleos rurales (tabla 41). Este dato puede explicarse porque se trata de pacientes con más dificultades para acceder a los centros hospitalarios y, en muchos casos, es preferible prolongar un poco más su estancia hospitalaria para garantizar que el paciente puede ser dado de alta, sin prever un empeoramiento que le obligue a consultar de nuevo.

La edad media de los pacientes que ingresan de forma urgente y programada es similar, aunque la estancia media es más larga en los ingresos realizados desde Urgencias. Parece razonable asumir que los pacientes que ingresan por Urgencias estén más graves que los ingresados desde consultas y, por lo tanto, su estancia hospitalaria es algo más prolongada (tabla 43).

9.1.2.6 Tipo de gastroenteritis según el nivel, sexo, provincia de residencia, tipo de ingreso, ámbito de procedencia, día de la semana y año.

Los tipos de gastroenteritis se distribuyen de forma similar en los hospitales de referencia y generales. Sin embargo, en los hospitales comarcales se codifican, proporcionalmente, más casos de GEA por *Rotavirus* y menos de GEA infecciosa (tabla 44). Es posible que el menor volumen asistencial y la mejor accesibilidad y comunicación entre el personal sanitario de los hospitales comarcales, permita codificar a aquellos pacientes que fueron dados de alta antes de tener el resultado del germen causal.

La distribución global de la gastroenteritis por sexos fue ligeramente predominante en el sexo masculino (54,6% frente a 45,4%), lo cual está descrito en la literatura en todos los niveles asistenciales (6, 7, 22, 27, 36, 43, 58, 59, 63-70, 75, 85, 86, 88, 90, 91, 93, 94, 98, 99, 108, 109, 187) y, en general, para todas las enfermedades infecciosas (285). Esta tendencia se mantiene en todos los tipos de GEA, aunque es menos evidente en el grupo de GEA por *Salmonella* (tabla 45). En la literatura revisada no se encontró

una distribución preferente de la causa vírica o bacteriana en relación con el sexo de los pacientes (43).

Las provincias de Burgos y Valladolid registran mayor número de casos codificados como GEA por *Rotavirus* en detrimento de los casos de GEA infecciosa y, por lo tanto, su precisión en la codificación podría estar por encima de provincias como León, donde más del 75% de los casos de gastroenteritis están codificados como GEA infecciosa. En el caso de Salamanca encontramos cifras similares de GEA por *Salmonella* y *Rotavirus* y, debido a ello, podríamos explicar el aumento en el número de ingresos por gastroenteritis, tanto en invierno como en verano.

Al ajustar por población los casos de GEA por *Rotavirus*, vemos que Burgos y Valladolid alcanzaron tasas puntualmente elevadas en los años 2004-2006, y Palencia mantiene cifras por encima del resto de provincias durante todos los años de estudio, como ocurre en el caso de todas las GEA. Las provincias con las tasas más bajas de ingresos, aunque con tendencia creciente, son: León, que tiene la mayoría de los casos codificados como GEA infecciosa, y Salamanca, como ocurre también en el caso de las GEA globales (tabla 47).

Las tasas de ingresos por *Salmonella* son muy bajas y con una tendencia a disminuir, con los años, en la mayoría de las provincias (tabla 48). Este dato se corresponde con la representación ritmométrica de la GEA por *Salmonella* en la figura 48, donde también es evidente el descenso del número de casos en los últimos años de estudio. Este descenso ya se ha demostrado en nuestro entorno (42) y en otras comunidades como Cataluña, probablemente debido a una mejora en las medidas de control de la cadena alimentaria, como ocurre con los huevos (8).

La mayoría de los pacientes son ingresados desde el Servicio de Urgencias y, aunque existen diferencias entre los distintos tipos de GEA, no las consideramos relevantes, sino más bien relacionadas con el gran tamaño muestral de nuestro estudio (tabla 49). Tampoco creemos relevantes las diferencias encontradas entre el ámbito de procedencia y el

tipo de GEA, así como entre el día de ingreso y el tipo de GEA (tabla 50 y 51).

Sin embargo, el comportamiento de cada tipo de GEA varía a lo largo de los años del estudio, como se muestra en la tabla 52. La GEA por *Rotavirus* no sigue un patrón definido, sino que observamos variaciones a lo largo de los años, con un descenso progresivo en el número de casos a partir de 2008, con aumento puntual en 2011, para luego descender de nuevo. Parece existir una clara relación entre la introducción de las vacunas frente al *Rotavirus* y la reducción de los ingresos, así como entre la retirada temporal de la vacuna y el aumento de casos en el año 2011, como ya comentamos en el apartado 9.1.2.4.

9.1.2.7 Nivel del hospital y sexo, día de la semana, tipo de ingreso y ámbito de procedencia.

Los ingresos desde Urgencias son más frecuentes en los hospitales de referencia y generales, mientras que en los comarcales, esta presión de urgencias es menor (tabla 55). Este dato podría estar en relación con el hecho de que en los hospitales comarcales podría haber mayor número de ingresos desde las consultas de pacientes que no mejoran con las medidas habituales y que están siendo revisados con frecuencia, al igual que en Atención Primaria.

Los hospitales de referencia tienen mayor ámbito de población urbana que los hospitales generales y comarcales; este dato es lógico si tenemos en cuenta el tipo de población que abarca cada uno de los niveles hospitalarios (tabla 56).

La estratificación por nivel de hospital no mostró diferencias respecto al sexo y día de la semana de ingreso, como cabría esperar (tablas 53 y 54).

9.1.2.8 Ámbito de procedencia y sexo, día de la semana, provincia de residencia y tipo de ingreso.

A pesar de que encontramos diferencias significativas entre el día de la semana en que ingresan los pacientes y el ámbito de procedencia, no las consideramos relevantes desde el punto de vista clínico (tabla 59). Las provincias de Palencia y Ávila tienen mayor proporción de pacientes procedentes del medio rural (tabla 60), puesto que son provincias con poblaciones pequeñas que no llegan a ser consideradas núcleos urbanos, como ya comentamos en el apartado 9.1.2.3.

Cuando estratificamos por ámbito de procedencia, no encontramos diferencias respecto al sexo ni al tipo de ingreso (tablas 57 y 58), por lo tanto no hay relación entre dichas variables.

9.1.2.9 Altas por GEA como diagnóstico principal o secundario.

La mayoría de los pacientes (87,5%) fueron codificados con gastroenteritis como diagnóstico principal (tabla 61). Es importante tener en cuenta que, en los casos de GEA codificada como diagnóstico secundario, existe comorbilidad con otra patología que habitualmente es más relevante que la propia gastroenteritis.

En cuanto al sexo, sigue existiendo un ligero predominio de varones respecto a mujeres (tabla 62), como en el total de gastroenteritis y en las referencias de otros autores (6, 7, 22, 25, 27, 36, 43, 58, 59, 63-70, 75, 85, 86, 88, 90, 91, 93, 94, 98, 99, 108, 109, 187).

Los pacientes con diagnóstico secundario de gastroenteritis son aquellos que, ingresados por otras patologías, presentaron una infección gastrointestinal durante su estancia hospitalaria. Por lo tanto, es esperable que se encuentren más repartidos por los distintos Servicios del hospital que aquellos que ingresan con diagnóstico principal de gastroenteritis. Sin embargo, en ambos grupos, el Servicio de Pediatría acoge a la mayoría de ellos (tabla 63).

9.2 Datos de ritmometría.

Habitualmente, los trabajos sobre gastroenteritis se centran en aspectos epidemiológicos y clínicos, y son infrecuentes las referencias a la dimensión temporal (59, 278). Cuando lo hacen, aluden a la distribución por meses de mayor incidencia (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94, 99, 100), pero no aportan información con base metodológica temporal. En nuestro estudio hemos aplicado la metodología de series temporales, con el fin de indagar el carácter rítmico y su grado de significación. Así pues, con el fin de complementar la información obtenida a través del análisis epidemiológico, comentaremos en los sucesivos epígrafes los resultados obtenidos en el estudio cronobiológico.

9.2.1 Registros de consultas de Atención Primaria.

A partir de los datos registrados en la aplicación Medora[®], se llevó a cabo un análisis ritmométrico con periodo de 12 meses (circanual) de las variables previamente descritas en el análisis epidemiológico (tablas 64-68 y figuras 14-32).

9.2.1.1 Datos globales de gastroenteritis.

El análisis ritmométrico del total de consultas por gastroenteritis muestra la existencia de un ritmo circanual. La acrofase se sitúa en el día 13 de Noviembre y la batifase en el 30 de Junio. La precisión de los datos pone en valor la información de los datos disponibles en nuestro ámbito, sobre la mayor incidencia de las gastroenteritis en los meses fríos, sobre todo a expensas del *Rotavirus* (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94).

9.2.1.2 Sexo.

El análisis del ritmo, en función del sexo, revela la existencia de un ritmo circanual en cada una de las series por separado. La acrofase y la batifase coinciden en varones y mujeres: 13 de Noviembre y 30 de Junio respectivamente. No hemos encontrado ninguna referencia en la bibliografía en la que se hable de que el sexo influya sobre la distinta presentación de las gastroenteritis. Como era de esperar, el análisis comparativo entre varones y mujeres no mostró diferencias significativas, lo que significa que su ritmo circanual es similar. Según estos datos, las medidas de prevención y planificación asistencial podrían ser las mismas en ambos grupos.

9.2.1.3 *Ámbito de procedencia.*

En el análisis ritmométrico del entorno, encontramos ritmo circanual tanto en el ámbito urbano como en el rural, con acrofase el 13 y 16 de Noviembre respectivamente, y batifase común a ambos en el 30 de Junio. Tampoco encontramos diferencias cuando comparamos ambos grupos, lo que se traduce en que su ritmo circanual es similar. Por lo tanto, podemos recomendar medidas de prevención y planificación muy similares tanto en el entorno urbano como en el rural. Dado que la distribución de los patógenos en el medio urbano y rural es similar, no es esperable que haya diferencias en el ritmo circanual según el entorno. En países subdesarrollados podemos encontrar algunas diferencias en el patrón de presentación estacional de las gastroenteritis, según la procedencia (286, 287).

9.2.1.4 Edad.

Para el análisis en función de la edad, dividimos a los pacientes en 2 grupos: menores de 2 años y pacientes entre 2 y 14 años. Ambos grupos mostraron ritmo circanual. La acrofase en el grupo de menor edad se sitúa en el 6 de Noviembre, muy similar a la de los mayores de 2 años (20 de Noviembre). La batifase en los menores de 2 años está en el 22 de Junio y

en los mayores en el 8 de Julio. En el análisis comparativo entre ambos grupos de edad, no encontramos diferencias, por lo que concluimos que el ritmo circanual es semejante. Esto se traduce en un mayor número de casos en los meses fríos del año, independientemente de la edad, que se repite en cada situación epidémica anual.

La similitud de los ritmos puede obedecer a que muchos de los niños del grupo de 2 a 14 años presenten patógenos similares a los del grupo de 0 a 2 años.

9.2.1.5 Provincia.

El análisis ritmométrico según las provincias muestra la existencia de un ritmo circanual en todas ellas, salvo en Ávila y Segovia, con la acrofase en el mes de Noviembre (en Soria en Febrero) y la batifase entre los meses de Junio y Julio. Era esperable que la ritmometría fuera similar en todas las provincias, puesto que comparten condiciones climatológicas, aunque las provincias con menor número de registros en Medora[®], ajustados por población, fueron precisamente Segovia y Ávila hasta los 2 últimos años de estudio, a partir de los cuales presentan mayor número de casos. Este hecho podría explicar las diferencias de ritmo circanual con las 7 provincias que presentaron ritmos similares, de tal manera que la progresiva cumplimentación de los registros en estas dos provincias podrá mostrar ritmo en ambos casos, que presumiblemente sea similar al resto.

9.2.2 Análisis ritmométrico de los registros de hospitalarios.

Con la misma pauta, se analizan los ritmos de registros hospitalarios, en función de las variables de estudio (tablas 69-75 y figuras 33-67).

9.2.2.1 Datos globales de gastroenteritis.

La población pediátrica global con gastroenteritis mostró un ritmo circanual, con acrofase el 8 de Febrero y batifase el 2 de Junio. Si comparamos estos datos con los del total de gastroenteritis en Atención Primaria, se observa que la acrofase se retrasa 3 meses y la batifase se adelanta un mes en los pacientes hospitalizados. Se podría interpretar que el inicio de la epidemia se produce en el mes de Noviembre con casos que consultan en Atención Primaria (282) y, a medida que se propaga la epidemia, aumenta el número de casos que ingresan en los hospitales, con un máximo en los meses de invierno como describen otros autores (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94), sobre todo en los casos debidos a infección por *Rotavirus*.

9.2.2.2 Sexo.

Tanto los varones como las mujeres con gastroenteritis mostraron un ritmo circanual, con acrofase el 4 y 8 de Febrero y batifase el 28 de Mayo y 2 de Junio respectivamente. Al comparar los dos grupos no encontramos diferencias, por lo que su ritmo circanual se considera similar.

A pesar de un ligero predominio de la infección en varones como en nuestro estudio y según describen otros autores (6, 7, 22, 27, 36, 43, 58, 59, 63-70, 75, 85, 86, 88, 90, 91, 93, 94, 98, 99, 108, 109, 187), la presentación de las GEA en función del sexo es similar en ambos casos.

9.2.2.3 Tipo de ingreso.

Los ingresos por gastroenteritis desde el Servicio de Urgencias mostraron un ritmo circanual, con acrofase el 8 de Febrero y batifase el 3 de Junio, datos similares a los del grupo de gastroenteritis global. Estos datos apoyan, una vez más, la incidencia de esta infección en los meses fríos del invierno (6, 7, 22, 27, 36, 43, 58, 59, 63-70, 75, 85, 86, 88, 90, 91, 93, 94, 98, 99, 108, 109, 187), en los que la mayoría de los pacientes que ingresan lo hacen desde Urgencias (59).

Sin embargo, no existe ritmo en el grupo de los ingresos programados en los que, por otra parte, se objetiva un declive pronunciado en el número absoluto de ingresos en los últimos años. Puesto que la mayoría de los ingresos se realizan a través del Servicio de Urgencias (59, 86), los ingresos programados de pacientes que padecen GEA suponen un número muy reducido de casos, motivo por el que probablemente no muestran ritmo circanual. Parece que se puede deducir que la falta de ritmo es por un tamaño muestral reducido. Entendemos por ingreso programado aquel que no se produce a través del Servicio de Urgencias, bien porque tiene lugar por cualquier otro motivo o porque desarrollan la GEA durante el ingreso.

9.2.2.4 Nivel del Centro.

Existe un ritmo circanual en los tres niveles asistenciales, con acrofases que se sitúan entre el 3 y el 20 de Febrero y batifases entre el 27 de Mayo y el 22 de Junio, datos que se superponen a los ya comentados en el total de gastroenteritis. Al comparar los 3 niveles hospitalarios, no encontramos diferencias, por lo que podemos concluir que su ritmo circanual es similar.

Dado que los tres niveles de hospital comparten la misma población de referencia, parece lógico que la presentación circanual de las GEA muestre un ritmo superponible en los tres casos.

9.2.2.5 *Ámbito de procedencia.*

Encontramos un ritmo circanual independiente del ámbito de procedencia de los pacientes, sin diferencias entre el medio urbano y rural. En el primer caso la acrofase es el 8 de Febrero y la batifase el 29 de Mayo, muy próximas a las del ámbito rural: 9 de Febrero y 19 de Junio respectivamente. Al igual que en el caso del sexo de los pacientes, el factor climatológico y/o epidemiológico tiene influencia similar en el entorno urbano y rural.

9.2.2.6 *Tipo de gastroenteritis.*

Las gastroenteritis por *Rotavirus* muestran un ritmo circanual con acrofase el 13 de Febrero y batifase el 10 de Octubre, que casi coincide con la acrofase y batifase de la GEA infecciosa, al igual que con la acrofase del total de gastroenteritis, por lo que otorgamos un peso importante al *Rotavirus* y otros virus como causa de gastroenteritis. Esta preferencia por los meses de invierno, comentada previamente en este estudio, concuerda con los datos empíricos no ritmométricos aportados por otros autores (6, 22, 23, 42, 43, 56, 58, 64-72, 85-94), hecho que coincide en el tiempo con infecciones respiratorias que causan gran morbilidad y mayor número de ingresos durante la temporada de invierno. Es el caso del virus respiratorio sincitial, con estacionalidad observada mediante análisis ritmométrico por el método cosinor, en el que su acrofase corresponde al mes de enero y su batifase a julio (76). Esta circunstancia conduce a una mayor utilización de los Servicios Sanitarios en dicha época del año (65, 73-76).

La prevalencia de las gastroenteritis por Rotavirus y virus afines e infecciosas, probablemente otorga al conjunto de las gastroenteritis mayor peso en el resultado del ritmo encontrado.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la acrofase de las consultas por gastroenteritis en Atención Primaria se sitúa en el mes de Noviembre tras el inicio del curso escolar. Una vez que descartamos que los ingresos

se produjeran por infecciones de otro tipo y que la gastroenteritis no fuera el diagnóstico principal, consideramos que una explicación que podría justificar esta diferencia temporal es que los pacientes que ingresan con preferencia en meses más tardíos del invierno, lo hacen, en parte, porque padecen más comorbilidades y por lo tanto llegarían en peor condición física para afrontar una nueva infección, sobre todo teniendo en cuenta que el Rotavirus afecta a los más pequeños.

Las gastroenteritis por Salmonella muestran un ritmo circanual con acrofase el 19 de Agosto y batifase el 31 de Marzo, dejando clara muestra de su preferencia, en este caso, por los meses de verano (42, 43, 64, 90, 100). Además observamos un descenso marcado del número de casos en los últimos años, al igual que en la tabla 48, donde se evalúan las tasas de Salmonella por provincias y se pone de manifiesto el mismo fenómeno.

Las GEA no infecciosas muestran ritmo circanual con acrofase el 28 de Octubre y batifase el 27 de Abril. Observamos que el ritmo de las GEA infecciosas y no infecciosas es distinto. Este dato contrasta con alguna de las publicaciones revisadas, donde ambas distribuciones son similares (64, 69). Tanto la metodología ritmométrica utilizada en nuestro trabajo como, sobre todo, la selección de los casos, es distinta con respecto a dichas citas.

Los autores referidos asumen que en las GEA no infecciosas se incluyen aquellos casos que, siendo infecciosos, no han obtenido un diagnóstico microbiológico en el momento del alta. Esto implicaría que los casos infecciosos, no correctamente tipificados y no excluidos del grupo “no infecciosas”, arrastrarían la curva de incidencia bruta a una distribución similar a la de las GEA infecciosas. En nuestro caso, creemos que, aunque pueda existir este mismo fenómeno, la clasificación de un episodio de GEA como infecciosa o no infecciosa es más rigurosa en el momento actual y que, por tanto, somos capaces de identificar con mayor precisión ambos subgrupos.

Además, la metodología ritmométrica utilizada, con el análisis de cosinor de componentes múltiples, nos ofrece una mayor potencia de discriminación entre series temporales.

9.2.2.7 Provincia.

En todas las provincias de la Comunidad demostramos la existencia de un ritmo circanual de las gastroenteritis, excepto en Salamanca. Sus acrofases se sitúan entre Enero y Febrero en la mayoría de las provincias. Si comparamos los ritmos entre sí, vemos que son similares en la mayoría de provincias, salvo en el caso de Zamora y Segovia.

Estas diferencias de ritmo encontradas se deben, muy probablemente, no tanto a la distinta presentación temporal de los casos, sino más bien a diferencias en la codificación de los casos en cada hospital.

9.3 Limitaciones y consideraciones del estudio.

El presente estudio tiene varias limitaciones, algunas inherentes a la propia naturaleza del estudio y otras derivadas de los métodos de análisis empleados. Entre ellas, queremos destacar además las siguientes consideraciones:

9.3.1. Modelos matemáticos.

Un aspecto principal en el que centra su atención la epidemiología es la relación entre variables. Para conseguirlo suelen emplearse modelos matemáticos que permiten comprender estas relaciones, tal y como se ha hecho en este estudio mediante el análisis ritmométrico.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos modelos no dejan de ser una reducción simplificada de la realidad, son aproximaciones a una realidad a través de mediciones y relaciones. En palabras de E. Ramalle, “nos ayudan a comprenderla pero no son la realidad en sí misma”.

9.3.2. Sesgos de registro y clasificación.

La implantación de la aplicación Medora[®] se realizó de forma progresiva en las distintas áreas, respondiendo a criterios técnicos y organizativos. Asimismo, fue distinto el cronograma de implantación según que las zonas básicas de salud atendieran a una población eminentemente rural o urbana, dadas las características de distribución de red informática.

Esta característica, que afecta al periodo de recogida de datos de nuestro estudio, puede infraestimar la incidencia global de casos registrados, pero no así la distribución estacional de dichos casos a lo largo de los años.

La utilización de registros clínicos de información, como la aplicación Medora[®], está sujeta a la variabilidad inherente de la práctica clínica de los profesionales sanitarios.

Por otro lado, el CMBD también presenta variaciones entre los diferentes centros hospitalarios y métodos de codificación. Aunque se trabaja de forma continua en la uniformidad de los criterios de codificación, es inevitable la presencia de diferencias entre centros y profesionales. El uso de estas fuentes de datos tiene la ventaja de mantener constantes una serie de normas y acuerdos entre los codificadores de distintas provincias, y permite que los datos puedan ser comparables.

Estas posibles limitaciones, hemos tratado de minimizarlas mediante la selección de códigos diagnósticos unificados a través de la CIE-9, tanto en el código principal como en los secundarios del CMBD, obviando en este caso la clasificación por GRD's.

En muchos casos los pacientes son dados de alta sin conocer el resultado definitivo del cultivo microbiológico, que se obtiene posteriormente. Como ya comentamos previamente, asumimos, dada la práctica clínica habitual, que un alto porcentaje de pacientes son dados de alta sin dicho resultado y, por ello, muchos de los pacientes codificados como GEA infecciosa serán en realidad GEA por *Rotavirus* o virus afines no registrados, porque el proceso diagnóstico está ya cerrado en el momento de su recepción.

El gran tamaño muestral que manejamos en este estudio supone que el hallazgo de significación estadística no se traduzca siempre en relevancia clínica, sobre todo si no existe una clara tendencia hacia cifras altas o bajas.

No hemos sido capaces de encontrar una explicación al fenómeno de la baja tasa de hospitalizaciones en la provincia de Salamanca. El número de altas es claramente inferior a la esperada respecto al total de Castilla y León. Las explicaciones que barajamos son: diferencias en los criterios de

codificación y la existencia de observaciones en unidades de corta estancia, que no son codificadas como ingreso hospitalario.

Las características de las poblaciones de Castilla y León muestran una gran dispersión de los municipios. La progresiva centralización de la población alrededor de los núcleos urbanos, junto con el desarrollo de los “pueblos dormitorio” del alfoz urbano, facilitan en la práctica habitual que muchos de los residentes en zonas consideradas de ámbito rural tengan acceso a las consultas de pediatría en el entorno urbano.

Por otro lado, la generalización del registro informático en el entorno rural ha tenido lugar más tarde que en el ámbito urbano y con una distribución variable. Estos datos pueden haber inducido una infravaloración de los casos registrados en el entorno rural en algún momento del periodo analizado, pero todo ello, sin modificar la estacionalidad de los registros recogidos.

9.3.3. Período de estudio.

El periodo seleccionado para el estudio ha sido el comprendido entre los años 2001 a 2011 para los registros de Atención Primaria (2006-2011 en el análisis ritmométrico) y entre 2001 y 2013 para los registros hospitalarios. La elección de este periodo ha estado motivada por la disponibilidad de los registros de la base de datos y por la informatización secuencial y progresiva de las distintas áreas de salud de Castilla y León a partir del año 2000.

Debemos señalar que aún quedan muchas incógnitas pendientes, a las que trataremos de dar respuesta en futuras líneas de investigación.

Con respecto a nuestro trabajo, sería necesario prestar atención entre otros, a los siguientes aspectos:

1. Monitorizar la tendencia en la incidencia de las gastroenteritis mediante registros permanentes.
2. Evaluar el impacto de los programas de prevención con las vacunas disponibles, así como la variabilidad entre las distintas temporadas epidémicas y los distintos serotipos de *Rotavirus*.
3. Evaluar la influencia de la cada vez más frecuente y precoz asistencia a la guardería y su relación con procesos infecciosos.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. La generalización de las aplicaciones informáticas en la práctica clínica diaria permite, tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria, registrar grandes volúmenes de información, susceptibles de explotación y análisis estadístico y cronobiológico.

2. El análisis cronobiológico permite la identificación de ritmos estacionales y periodicidad a través de una metodología científica reproducible en el caso de las gastroenteritis en edad infantil.

3. El análisis ritmométrico, aplicado a las variables epidemiológicas relacionadas con la dimensión temporal, mostró la presencia de ritmos circanuales tanto en las consultas de Atención Primaria como en las altas hospitalarias por gastroenteritis.

4. Las consultas por gastroenteritis en Atención Primaria presentan ritmo circanual, con acrofase el 13 de Noviembre.

5. El análisis ritmométrico en las consultas de Atención Primaria estratificado por sexo, entorno y edad, mostró características similares en el ritmo circanual.

6. Las episodios de hospitalización por gastroenteritis muestran un ritmo circanual con acrofase global el 8 de Febrero.

7. El ritmo circanual de los ingresos hospitalarios por gastroenteritis muestra resultados similares al estratificar los subgrupos por sexo, nivel del centro y ámbito de procedencia.

8. El *Rotavirus* es el germen más frecuentemente identificado en los niños hospitalizados con gastroenteritis. El *Rotavirus* se presenta en niños con menor edad que en las infecciones para otros gérmenes.

9. La estancia hospitalaria es superior en los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella*, seguidos de los que presentan infección por *Rotavirus*.

10. En los últimos seis años observamos un descenso en las hospitalizaciones por gastroenteritis, para todas las etiologías analizadas.

11. La epidemia anual por *Rotavirus*, en el periodo analizado, ha sufrido un retraso estacional en su inicio.

***REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

1. OMS. The top ten causes of death. 2011;Fact sheet N°310.
2. Guarino A. Foreword: ESPGHAN/ESPID evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:S81-S122.
3. Roman Riechmann EBT, J. López Rodríguez, MJ. Diarrea aguda. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición de la Sociedad Española de Pediatría Capítulo 2* Disponible en http://www.aepedes/sites/default/files/documentos/diarrea_agpdf. 2010.
4. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Oct;17(5):461-9.
5. Wilhelmi de Cal I, Mohedano del Pozo RB, Sanchez-Fauquier A. [Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Nov;26 Suppl 13:61-5.
6. Ciruela P IC, Domínguez A y Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológico de Cataluña. Rotavirus y Adenovirus 40-41 como causantes de gastroenteritis infantil. *Vacunas. [Originales].* 2004;5:16-23.
7. Roman Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, Garcia Garcia ML, Sanchez-Fauquier A. [Nosocomial gastroenteritis and asymptomatic rotavirus and astrovirus infection in hospitalized children]. *An Pediatr (Barc).* 2004 Apr;60(4):337-43.
8. Martinez A, Torner N, Broner S, Bartolome R, Guix S, de Simon M, et al. Norovirus: a growing cause of gastroenteritis in catalonia (Spain)? *J Food Prot.* Oct;76(10):1810-6.
9. Manso CF, Torres E, Bou G, Romalde JL. Role of norovirus in acute gastroenteritis in the Northwest of Spain during 2010-2011. *J Med Virol.* Nov;85(11):2009-15.
10. Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Tenorio Abreu A, Tamames Gomez S, et al. [Viral gastroenteritis. Application of a protocol for astrovirus detection in childhood gastroenteritis]. *Med Clin (Barc).* 2007 Mar 17;128(10):365-9.
11. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet.* 1973 Dec 8;2(7841):1281-3.
12. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003 May;9(5):565-72.
13. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Schindler SA, Goldfarb J, Hall GS, Procop GW. Rotaviral and bacterial gastroenteritis in children during winter: an evaluation of physician ordering patterns. *J Clin Virol.* 2003 Sep;28(1):44-50.
14. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet.* Jul 20;382(9888):209-22.
15. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD008521.
16. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Banyai K, Brister JR, et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the

- Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol*. Aug;156(8):1397-413.
17. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006 Apr 5;24(15):2718-31.
 18. Luquero Alcalde FJ. Factores determinantes de la infección por *Campylobacter* en los niños menores de 6 años de la provincia de Valladolid. Máster de Salud Pública Instituto de Salud Carlos III. 2004-2005.
 19. Baquero Artigao F BAC, 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).
 20. Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barre syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Jul;11(3):555-67.
 21. Butzler JP. *Campylobacter*, from obscurity to celebrity. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Oct;10(10):868-76.
 22. 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 May;52(Pt 5):435-40.
 23. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Colomina J, Gonzalez-Galan V, Aznar J, Aisa ML, et al. Global study of viral diarrhea in hospitalized children in Spain: results of structural surveillance of viral gastroenteritis net work (VIGESS-net) 2006-2008. *J Clin Virol*. Dec;52(4):353-8.
 24. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Sole 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 Oct;12(10):1536-41.
 25. Sanchez-Fauquier A, Gonzalez-Galan V, Arroyo S, Cabornero A, Ruiz-Burruecos A, Wilhelmi-De Cal I. Monitoring of children with acute gastroenteritis in Madrid, Spain, during 2010-2011: rotavirus genotype distribution after the vaccines introduction. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. May;32(5):280-4.
 26. Grimprel E, Rodrigo C, Desselberger U. Rotavirus disease. Impact of coinfections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1 Suppl):S3-10.
 27. de Rougemont A, Kaplon J, Pillet S, Mory O, Gagneur A, Minoui-Tran A, et al. Molecular and clinical characterization of rotavirus from diarrheal infants admitted to pediatric emergency units in France. *Pediatr Infect Dis J*. Feb;30(2):118-24.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook 12th Edition second printing Public Health Foundation Chapter 18: Rotavirus*. May 2012:263-74.
 29. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Jan;21(1):26-31.
 30. Giménez Sánchez F MTF, Bernaola Iturbe E, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Delgado J, Garcés Sánchez M, Gómez Campderá JA, Picazo J, Pineda Solas V. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(6):573-7.
 31. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009 Feb 6;58(RR-2):1-25.

32. Reduction in rotavirus after vaccine introduction--United States, 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Oct 23;58(41):1146-9.
33. Rotavirus vaccines:an update. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Dec 18;84(50):533-40.
34. Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ.*347:f7204.
35. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Mar;28(3 Suppl):S50-3.
36. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, Bernaola-Iturbe E. Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatr.* May;99(5):738-42.
37. Rayani A, Bode U, Habas E, Fleischhack G, Engelhart S, Exner M, et al. Rotavirus infections in paediatric oncology patients: a matched-pairs analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Jan;42(1):81-7.
38. Vesikari T, Sarkkinen HK, Maki M. Quantitative aspects of rotavirus excretion in childhood diarrhoea. *Acta Paediatr Scand.* 1981 Sep;70(5):717-21.
39. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet.* 1998 Jun 20;351(9119):1844-8.
40. Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Oct;19(10 Suppl):S103-5.
41. Mesa F, Lajo A, Alonso F, Borque C, Segurado E, Ladron de Guevara C. [Rotavirus infection: clinical characteristics and time of elimination of the rotavirus antigen in the feces]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996 Feb;14(2):106-10.
42. Alcalde Martin C, Gomez Lopez L, Carrascal Arranz MI, Blanco Del Val A, Marcos Andres H, Bedate Calderon P, et al. [Acute Gastroenteritis in hospitalized children. 14-Year evolution]. *An Esp Pediatr.* 2002 Feb;56(2):104-10.
43. Muñoz Vicente E *BMJ*, Ros Díez A, Rodríguez García A, Casado Sánchez B, Hernández Marco R, Nogueira Coito JM. Gastroenteritis aguda infecciosa en urgencias de un hospital urbano. *An Pediatr (Barc).* [Originales]. 2008;68(5):432-8.
44. Palumbo E, Malorgio C, Siani A, Bonora G. Diarrhoea in children: aetiology and clinical aspects. *Infez Med.* 2009 Jun;17(2):95-9.
45. Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, Warfield KL, Ciarlet M, Estes MK, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet.* 2003 Nov 1;362(9394):1445-9.
46. Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneaux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol.* 2002 Dec;40(12):4797-9.
47. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med.* 1998 Apr;4(4):231-9.
48. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet

- autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000 Aug;49(8):1319-24.
49. Makela M, Vaarala O, Hermann R, Salminen K, Vahlberg T, Veijola R, et al. Enteral virus infections in early childhood and an enhanced type 1 diabetes-associated antibody response to dietary insulin. *J Autoimmun*. 2006 Aug;27(1):54-61.
50. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol*. 2002 Jun;128(3):511-5.
51. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e358.
52. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2333-40.
53. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1022-8.
54. 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 Jul 14;309(2):72-6.
55. Análisis coste-utilidad de la introducción de la vacunación universal frente al Rotavirus en España. . Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación Disponible en http://www.isciii.es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/IPE_64pdf. 2011.
56. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007 May 1;195 Suppl 1:S4-S16.
57. (PROTECT) PREC. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006 Oct;134(5):908-16.
58. Diez-Domingo J, Baldo JM, Patrzalek M, Pazdiora P, Forster J, Cantarutti L, et al. Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among children aged less than 5 years in six European countries. *Eur J Pediatr*. Feb;170(2):213-22.
59. Luquero F, Eiros J, Sanchez-Padilla E, Castrodeza J, Simon-Soria F, Ortiz de Lejarazu R. Rotavirus in Spain (2000-2004): a predictive model for a surveillance system. *Euro Surveill*. 2007 Feb 20;12(2).
60. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis*. 2002 May 15;34(10):1351-61.
61. Offit PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease: the skies are clearing. *J Infect Dis*. 1996 Sep;174 Suppl 1:S59-64.
62. John BM, Devgan A, Mitra B. Prevalence of rotavirus infection in children below two years presenting with diarrhea. *Med J Armed Forces India*. Apr;70(2):116-9.

63. 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 May 1;195 Suppl 1:S26-35.
64. Gil A, Carrasco P, Jimenez R, San-Martin M, Oyaguez I, Gonzalez A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine.* 2004 Jun 2;22(17-18):2221-5.
65. Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, de Miguel AG. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC Public Health.* 2008;8:109.
66. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P, Esteban Hernandez J, San-Martin Rodriguez M, Gonzalez Lopez A. [Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in the Autonomous Region of Madrid, Spain, period 1999-2000]. *An Pediatr (Barc).* 2006 Jun;64(6):530-5.
67. Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza JM, Rubio AP, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz JJ, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr.* 2008 May;167(5):549-55.
68. Cilla G, Gomariz M, Montes M, Mendiburu MI, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Incidence of hospitalization due to community-acquired rotavirus infection: a 12-year study (1996-2008). *Epidemiol Infect.* Sep;138(9):1235-41.
69. Gil A BJ, Anegón M, Carrasco P, González A, Ameal AI. Admisiones hospitalarias atribuibles a infección por rotavirus en Cataluña (periodo 1999-2000). *Vacunas. [Originales].* 2005;6:123-7.
70. Garcia-Basteiro AL, Bosch A, Sicuri E, Bayas JM, Trilla A, Hayes EB. Hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Catalonia, Spain, 2003-2008. *BMC Res Notes.*4:429.
71. Rivero MJ, Roman E, Garcia MI, Zafra M, Gil A, Gonzalez-Escalada A. [Epidemiology of community-acquired rotavirus gastroenteritis in Fuenlabrada (Madrid)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Jun-Jul;29(6):432-4.
72. Diez-Domingo J, Martin IO, Sanz AB, Lopez AG, Martinez CC, Boronat CP, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 May;25(5):455-7.
73. Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Jan;88(426):14-9.
74. Le Roux P, Marshall B, Toutain F, Mary JF, Pinon G, Briquet E, et al. [Nosocomial viral infections in a pediatric service: example of rotaviral gastroenteritis and respiratory syncytial viral bronchiolitis]. *Arch Pediatr.* 2004 Aug;11(8):908-15.
75. Luquero FJ HGC, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz J, Sánchez-Padilla Elisabeth, Simón Soria F, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. Perfil de ingresos y urgencias pediátricas en periodo epidémico de rotavirus en Valladolid. Utilidad de un modelo predictivo. *Gac Sanit. [Original breve].* 2009;23(1):58-61.
76. Ortiz de Lejarazu R, Rojo S, Bermejo-Martín J.F, Almansa R, Solís P, Tamames S, Vega T, Castrodeza J, Eiros JM. Tendencia y estacionalidad del virus respiratorio sincitial en Valladolid durante el periodo 1993-2010. *Acta Paediatr Esp.* 2012;70(8):313-20.

77. Alvarez Aldean J, Aristegui J, Lopez-Belmonte JL, Pedros M, Sicilia JG. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine*. Jun 24;32(30):3740-51.
78. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1 Suppl):S7-S11.
79. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006 Feb;12(2):304-6.
80. Kahn G, Fitzwater S, Tate J, Kang G, Ganguly N, Nair G, et al. Epidemiology and prospects for prevention of rotavirus disease in India. *Indian Pediatr*. Jun;49(6):467-74.
81. Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodriguez E, Cervantes Y, Gomez A, Melo M, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Oct;23(10 Suppl):S149-55.
82. Huet F, LARGERON N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTaq in France. *Vaccine*. 2007 Aug 21;25(34):6348-58.
83. Díez Domingo J, Patrzalek M, Cantarutti L, Arnould B, Meunier J, Soriano-Gabarro M, et al. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents' quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr*. 12:58.
84. Giménez Sánchez F DRA, Martínón Torres F, Asensi Botet F, Miranda Valdivieso M, Gómez Llorente JL, Alfayate Miguélez S, Carmona Martínez A, Romero González J, Crespo Hernández M. Impacto familiar de las gastroenteritis por rotavirus en menores de dos años. *An Pediatr (Barc)*. [Original]. 2008;69(6):515-20.
85. Eiros Bouza JM, Luquero Alcalde FJ, Bachiller Luque MR, Castrodeza Sanz J, Ortiz de Lejarazu Leonardo R. [Rotavirus gastroenteritis: analysis of disease burden]. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Jan;66(1):90-2.
86. Tellez Castillo CJ, Tirado Balaguer MD, Colomer Revuelta J, Moreno Muñoz R, Beltran Garrido JM. [Ten-year retrospective study of rotavirus infection in the province of Castellon (Spain)]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jan;68(1):39-44.
87. Bellido-Blasco JB, Gonzalez-Cano JM, Galiano-Arlandis JV, Herrero-Carot C, Tirado-Balaguer MD, Arnedo-Pena A, et al. [Risk factors for the occurrence of sporadic Campylobacter, Salmonella and rotavirus diarrhea in preschool children]. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Apr;66(4):367-74.
88. Cilla G, Perez-Trallero E, Lopez-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect*. 2000 Dec;125(3):677-83.
89. Serrano Martín MC PSI, Rodríguez López R, Expósito Beltrán JC, González Lucio JA, Álvarez Díaz MM Situación epidemiológica de infección por rotavirus en Extremadura (2003-2006). Eficiencia de la vacunación sistemática frente a la infección por rotavirus. *Vacunas*. [Original]. 2008;9(4):151-5.
90. Parada Ricart E, Inoriza Belurze JM, Plaja Roman P. [Acute gastroenteritis: the cost of an ambulatory care sensitive condition]. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Oct;67(4):368-73.

91. Sanchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Roman E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2004 Apr;42(4):1609-13.
92. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, Bottiger B, Buesa J, Diedrich S, et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect*. Jun;139(6):895-909.
93. Cilla G, Montes M, Gomariz M, Alkorta M, Iturzaeta A, Perez-Yarza EG, et al. Rotavirus genotypes in children in the Basque Country (North of Spain): rapid and intense emergence of the G12[P8] genotype. *Epidemiol Infect*. Apr;141(4):868-74.
94. Castilla J, Beristain X, Martinez-Artola V, Navascues A, Garcia Cenoz M, Alvarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine*. Jan 11;30(3):539-43.
95. Paricio JM TVM, Sánchez M, Martín MA, Benlloch MJ, Santos L, Hortelano C, Guillén Ortega JM. Carga asistencial por gastroenteritis aguda por Rotavirus en menores de 5 años en España 2004-2005. *Vacunas*. [Originales]. 2010;11(1):9-16.
96. Diez-Domingo J, Surinach NL, Alcalde NM, Betegon L, LARGERON N, Trichard M. Burden of paediatric Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) and potential benefits of a universal Rotavirus vaccination programme with a pentavalent vaccine in Spain. *BMC Public Health*.10:469.
97. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.
98. Forster J, Guarino A, Parez N, Moraga F, Roman E, Mory O, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):e393-400.
99. Luquero Alcalde FJ, Sanchez Padilla E, Eiros Bouza JM, Dominguez-Gil Gonzalez M, Gobernado Serrano C, Bachiller Luquer R, et al. [Trend and seasonal variations of Campylobacter gastroenteritis in Valladolid, Spain. A five-year series, 2000-2004]. *Rev Esp Salud Publica*. 2007 May-Jun;81(3):319-26.
100. Lal A, Hales S, French N, Baker MG. Seasonality in human zoonotic enteric diseases: a systematic review. *PLoS One*.7(4):e31883.
101. OMS Cdp. Enfermedades diarreicas. Agosto 2009;Nota descriptiva nº330.
102. OMS Cdp. Reducción de la mortalidad en la niñez. Septiembre 2012;Nota descriptiva nº178.
103. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. Jun 5;375(9730):1969-87.
104. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus

- vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* Feb;12(2):136-41.
105. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* Apr 20;381(9875):1405-16.
106. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 8(9):e72788.
107. Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, Todd P, Van der Wielen M. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195 Suppl 1:S17-25.
108. Page AL, Jusot V, Mamaty AA, Adamou L, Kaplon J, Pothier P, et al. Rotavirus surveillance in urban and rural areas of niger, april 2010-march 2012. *Emerg Infect Dis.* Apr;20(4):573-80.
109. Intusoma U, Sornsrivichai V, Jiraphongsa C, Varavithaya W. Epidemiology, clinical presentations and burden of rotavirus diarrhea in children under five seen at Ramathibodi Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2008 Sep;91(9):1350-5.
110. Linhares AC, Verstraeten T, Wolleswinkel-van den Bosch J, Clemens R, Breuer T. Rotavirus serotype G9 is associated with more-severe disease in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2006 Aug 1;43(3):312-4.
111. Gray J, Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Mrukowicz J, Guarino A, et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:S24-31.
112. 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 Jan-Feb;15(1):29-56.
113. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 Suppl):S30-41.
114. Buesa J, de Souza CO, Asensi M, Martinez C, Prat J, Gil MT. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over a 3-year period in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol.* 2000 Jun;16(6):501-6.
115. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet.* 2006 Jul 22;368(9532):323-32.
116. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195 Suppl 1:S36-S44.
117. Martinon-Torres F, Bouzon-Alejandro M, Lopez-Sousa M, Redondo-Collazo L, Almeida-Agudin S, Astorgano-Fernandez C, et al. An estimation of indirect costs caused by acute rotavirus gastroenteritis in a Galician area, Spain. *Eur J Pediatr.* 2008 Mar;167(3):337-9.
118. Martinon-Torres F, Bouzon Alejandro M, Redondo Collazo L, Sanchez Lastres JM, Pertega Diaz S, Seoane Pillado MT, et al.

- Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin.* Jul;7(7):757-61.
119. Lopez Sousa M, Bouzon Alejandro M, Martinon-Torres F. [Rotavirus and its indirect costs]. *An Pediatr (Barc).* 2008 Jul;69(1):89.
120. Bouzon-Alejandro M, Redondo-Collazo L, Sanchez-Lastres JM, Martinon-Torres N, Martinon-Sanchez JM, Martinon-Torres F. Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study. *BMC Pediatr.*11(1):81.
121. Gutierrez-Gimeno MV, Martin-Moreno JM, Diez-Domingo J, Asensi-Botet F, Hernandez-Marco R, Correcher-Medina P, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain: a multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* Jan;29(1):23-7.
122. 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 Jan;25(1 Suppl):S12-21.
123. Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, Delem A, Andre FE, Zissis G. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet.* 1984 May 5;1(8384):977-81.
124. Arístegui J. Vacunas antirrotavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Supl 1:3-11.
125. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States 1998-1999. *MMWR.* 1999;48:577-81.
126. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR.* 1999;48:1007.
127. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S36-43.
128. Kramarz P, France EK, Destefano F, Black SB, Shinefield H, Ward JI, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Apr;20(4):410-6.
129. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001 Feb 22;344(8):564-72.
130. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis.* 2003 Apr 15;187(8):1301-8.
131. Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, Niu MT, Wharton M. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics.* 2001 Jun;107(6):E97.
132. Bines J. Intussusception and rotavirus vaccines. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3772-6.
133. Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005 Jan;21(1):20-5.
134. Bines JE, Liem NT, Justice FA, Son TN, Kirkwood CD, de Campo M, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr.* 2006 Oct;149(4):452-60.

135. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. Apr 5;29(16):3061-6.
136. Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, De Oliveira LH, Bautista Marquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. Jun 16;364(24):2283-92.
137. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*. Nov;57(10):1427-34.
138. Vazquez M. Safety of second-generation rotavirus vaccines, intussusception. *Curr Opin Pediatr*. Feb;26(1):101-5.
139. Haber P, Patel M, Pan Y, Baggs J, Haber M, Museru O, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics*. Jun;131(6):1042-9.
140. Rotavirus vaccine and intussusception:report from an expert consultation. *Wkly Epidemiol Rec*. Jul 22;86(30):317-21.
141. Greenberg HB. Rotavirus vaccination and intussusception--act two. *N Engl J Med*. Jun 16;364(24):2354-5.
142. Rotavirus vaccines. WHO position paper - January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. Feb 1;88(5):49-64.
143. Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines--balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*. Feb 6;370(6):568-70.
144. Nota informativa: Detección de ADN de circovirus porcino en las vacunas frente a rotavirus: Rotarix® y RotaTeq®. Documento de consenso de las sociedades científicas AEP, AEV, SEIP y SEGHN. Madrid, 16 de junio de 2010.
145. Nota informativa: Liberación de lotes de la vacuna Rotateq®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2010/NI-circovirus-rotateq_noviembre-2010.htm. 4 Noviembre 2010.
146. Nota informativa: Detección de ADN de circovirus porcino en las vacunas frente a rotavirus: Rotarix® y RotaTeq®. Documento de consenso de las sociedades científicas AEP, AEV, SEIP y SEGHN. Actualización del 3 de diciembre de 2010.
147. Bouzon Alejandro M, Diez Domingo J, Martinon-Torres F. Circovirus and impact of temporary withdrawal of rotavirus vaccines in Spain. *Hum Vaccin*. Jul;7(7):798-9.
148. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):11-22.
149. Vesikari T KA, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen S et al. Human rotavirus vaccine Rotarix (Rix 4414) is highly efficacious in Europe (abstract 475). 24th ESPID. Basel: 3-5 mayo 2006:235.

150. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis.* 1990;22(3):259-67.
151. EMEA. Rotarix. Disponible en http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000639/WC500054587.pdf. 2011.
152. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):23-33.
153. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine.* 2009 Dec 11;28(2):345-51.
154. EMEA. RotaTeq. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000669/WC500054181.pdf. 2012.
155. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007 Aug 10;82(32):285-95.
156. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009--conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Jun 5;84(23):220-36.
157. Van Effelterre T, Soriano-Gabarro M, Debrus S, Claire Newbern E, Gray J. A mathematical model of the indirect effects of rotavirus vaccination. *Epidemiol Infect.* Jun;138(6):884-97.
158. Jit M, Bilcke J, Mangen MJ, Salo H, Melliez H, Edmunds WJ, et al. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Comparative analyses for five European countries and transferability in Europe. *Vaccine.* 2009 Oct 19;27(44):6121-8.
159. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity--United States, November 2007-May 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Jun 27;57(25):697-700.
160. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J.* May;31(5):487-93.
161. Vesikari T. Foreword: ESPID/ESPGHAN evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:v-vi.
162. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46(5):615-8.
163. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:S38-48.
164. Steele AD, De Vos B, Tumbo J, Reynders J, Scholtz F, Bos P, et al. Co-administration study in South African infants of a live-attenuated oral

- human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines. *Vaccine*. Sep 7;28(39):6542-8.
165. Patel M, Steele AD, Parashar UD. Influence of oral polio vaccines on performance of the monovalent and pentavalent rotavirus vaccines. *Vaccine*. Apr 27;30 Suppl 1:A30-5.
166. Steele AD, Reynders J, Scholtz F, Bos P, de Beer MC, Tumbo J, et al. Comparison of 2 different regimens for reactogenicity, safety, and immunogenicity of the live attenuated oral rotavirus vaccine RIX4414 coadministered with oral polio vaccine in South African infants. *J Infect Dis*. Sep 1;202 Suppl:S93-100.
167. Zaman K, Sack DA, Yunus M, Arifeen SE, Podder G, Azim T, et al. Successful co-administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladeshi infants in a 2-dose schedule at 12 and 16 weeks of age. *Vaccine*. 2009 Feb 25;27(9):1333-9.
168. Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, Liu GF, Heaton PM, Gottesdiener KM, et al. Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct;27(10):874-80.
169. Bernaola Iturbe E, Gimenez Sanchez F, Baca Cots M, de Juan Martin F, Diez Domingo J, Garces Sanchez M, et al. [Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: recommendations 2008]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jan;68(1):63-9.
170. Moreno-Perez D, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, Garcia Sanchez N, et al. [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2014 recommendations]. *An Pediatr (Barc)*. Jan;80(1):55 e1- e37.
171. Moreno-Perez D, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: 2012 recommendations. *An Pediatr (Barc)*. Jan;76(1):43 e1-23.
172. Martinon-Torres F, Aramburo A, Martinon-Torres N, Cebey M, Seoane-Pillado MT, Redondo-Collazo L, et al. A reverse evidence of rotavirus vaccines impact. *Hum Vaccin Immunother*. Jun;9(6):1289-91.
173. Nohynek H, Salo H, Renko M, Leino T. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(35).
174. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. Apr;29(4):319-23.
175. Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Van Damme P, et al. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. *Vaccine*. Jun 24;29(29-30):4698-703.
176. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin Microbiol Infect*. Oct;18 Suppl 5:57-63.
177. NHS. The complete routine immunisation schedule 2013/14.
Disponible en:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/227651/8515_DoH_Complete_Imm_schedule_A4_2013_09.pdf.

178. Bhan MK, Glass RI, Ella KM, Bhandari N, Boslego J, Greenberg HB, et al. Team science and the creation of a novel rotavirus vaccine in India: a new framework for vaccine development. *Lancet*. Mar 11.
179. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Mar 11.
180. Madhi SA, Parashar UD. 116E rotavirus vaccine development: a successful alliance. *Lancet*. Mar 11.
181. Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, Gonzalez-Enriquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev Med*. Apr;61:116-21.
182. Perez-Rubio A, Luquero FJ, Eiros Bouza JM, Castrodeza Sanz JJ, Bachiller Luque MR, de Lejarazu RO, et al. Socio-economic modelling of rotavirus vaccination in Castilla y Leon, Spain. *Infez Med*. Sep;19(3):166-75.
183. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Aug 21;376(9741):606-14.
184. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Aug 21;376(9741):615-23.
185. Jiang V, Jiang B, Tate J, Parashar UD, Patel MM. Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries. *Hum Vaccin*. Jul;6(7):532-42.
186. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med*. Jan 28;362(4):289-98.
187. Patel M, Pedreira C, De Oliveira LH, Tate J, Orozco M, Mercado J, et al. Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *JAMA*. 2009 Jun 3;301(21):2243-51.
188. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S1-5.
189. Lucchese G, Delfino AP. Developing an anti-Campylobacter jejuni vaccine. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. Jun;34(3):385-90.
190. 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.
191. Begue RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics*. Jul;126(1):e40-5.
192. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J*. Jun;29(6):489-94.

193. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. Feb;125(2):e208-13.
194. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine*. Apr 27;33(18):2097-107.
195. Tate JE, Mutuc JD, Panozzo CA, Payne DC, Cortese MM, Cortes JE, et al. Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S30-4.
196. Desai SN, Esposito DB, Shapiro ED, Dennehy PH, Vazquez M. Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut, USA. *Vaccine*. Nov 3;28(47):7501-6.
197. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperriere N, Abalea L, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine*. May 12;29(21):3753-9.
198. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S11-5.
199. Anderson EJ, Rupp A, Shulman ST, Wang D, Zheng X, Noskin GA. Impact of rotavirus vaccination on hospital-acquired rotavirus gastroenteritis in children. *Pediatrics*. Feb;127(2):e264-70.
200. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S6-S10.
201. Molto Y, Cortes JE, De Oliveira LH, Mike A, Solis I, Suman O, et al. Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged < 5 Years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S16-20.
202. Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S21-4.
203. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S25-9.
204. Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *J Infect Dis*. Jun 1;201(11):1617-24.
205. Chang HG, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL. Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine*. Jan 8;28(3):754-8.
206. Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM, Patel MM, Zhou F, et al. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children. *N Engl J Med*. Sep 22;365(12):1108-17.

207. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. Feb;125(2):e199-207.
208. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. Mar 24;29(15):2791-6.
209. Esparza-Aguilar M, Gastanaduy PA, Sanchez-Uribe E, Desai R, Parashar UD, Richardson V, et al. Diarrhoea-related hospitalizations in children before and after implementation of monovalent rotavirus vaccination in Mexico. *Bull World Health Organ*. Feb 1;92(2):117-25.
210. Msimang VM, Page N, Groome MJ, Moyes J, Cortese MM, Seheri M, et al. Impact of rotavirus vaccine on childhood diarrheal hospitalization after introduction into the South african public immunization program. *Pediatr Infect Dis J*. Dec;32(12):1359-64.
211. Ichihara MY, Rodrigues LC, Teles Santos CA, Teixeira MD, De Jesus SR, Alvim De Matos SM, et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhea: A case-control study. *Vaccine*. Feb 5.
212. Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. Jul;57(1):13-20.
213. Panozzo CA, Becker-Dreps S, Pate V, Weber DJ, Jonsson Funk M, Sturmer T, et al. Direct, indirect, total, and overall effectiveness of the rotavirus vaccines for the prevention of gastroenteritis hospitalizations in privately insured US children, 2007-2010. *Am J Epidemiol*. Apr 1;179(7):895-909.
214. Guh AY, Hadler JL. Use of the state immunization information system to assess rotavirus vaccine effectiveness in Connecticut, 2006-2008. *Vaccine*. Aug 26;29(37):6155-8.
215. Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. Aug;128(2):e267-75.
216. Cortese MM, Leblanc J, White KE, Jerris RC, Stinchfield P, Preston KL, et al. Leveraging state immunization information systems to measure the effectiveness of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. Dec;128(6):e1474-81.
217. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics*. Jul;132(1):e25-33.
218. Zlomy M, Kofler S, Orth D, Wurzner R, Heinz-Erian P, Streng A, et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*.13:112.
219. Dey A, Wang H, Menzies R, Macartney K. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program. *Med J Aust*. Oct 15;197(8):453-7.
220. Yen C, Tate JE, Wenk JD, Harris JM, 2nd, Parashar UD. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics*. Jan;127(1):e9-e15.

221. Desai R, Curns AT, Steiner CA, Tate JE, Patel MM, Parashar UD. All-cause gastroenteritis and rotavirus-coded hospitalizations among US children, 2000-2009. *Clin Infect Dis*. Aug;55(4):e28-34.
222. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis*. Oct 1;204(7):980-6.
223. Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, et al. Impact and effectiveness of RotaTeq(R) vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. Dec;32(12):1365-73.
224. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics*. Sep;126(3):e506-12.
225. Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, Saez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008 Apr 5;371(9619):1181-9.
226. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Alvaro-Meca A, Garcia-Garcia L, San-Martin M, Gonzalez-Lopez A, et al. Impact of non-routine rotavirus vaccination on hospitalizations for diarrhoea and rotavirus infections in Spain. *Vaccine*. Oct 9;31(43):5000-4.
227. Martinon-Torres F, Martinon-Torres N, Bouzon Alejandro M, Redondo Collazo L, Pertega-Diaz S, Seoane-Pillado MT, et al. Acute gastroenteritis hospitalizations among children aged < 5 years before and after introduction of rotavirus vaccines: a hospital-based surveillance study in Galicia, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. Jul;8(7):946-52.
228. Desai R, Haberling D, Holman RC, Singleton RJ, Cheek JE, Groom AV, et al. Impact of rotavirus vaccine on diarrhea-associated disease burden among American Indian and Alaska Native children. *Pediatrics*. Apr;129(4):e907-13.
229. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. Mar;32(3):278-83.
230. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. Jan 28;362(4):299-305.
231. Curns AT, Coffin F, Glasser JW, Glass RI, Parashar UD. Projected Impact of the new rotavirus vaccination program on hospitalizations for gastroenteritis and rotavirus disease among US children <5 years of age during 2006-2015. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S49-56.
232. Pitzer VE, Viboud C, Simonsen L, Steiner C, Panozzo CA, Alonso WJ, et al. Demographic variability, vaccination, and the spatiotemporal dynamics of rotavirus epidemics. *Science*. 2009 Jul 17;325(5938):290-4.
233. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, et al. Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J*. Dec;29(12):1133-5.

234. Patel MM, Patzi M, Pastor D, Nina A, Roca Y, Alvarez L, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ*.346:f3726.
235. Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. *J Infect Dis*. Feb 1;201(3):363-9.
236. Yen C, Figueroa JR, Uribe ES, Carmen-Hernandez LD, Tate JE, Parashar UD, et al. Monovalent rotavirus vaccine provides protection against an emerging fully heterotypic G9P[4] rotavirus strain in Mexico. *J Infect Dis*. Sep 1;204(5):783-6.
237. Steele AD, Neuzil KM, Cunliffe NA, Madhi SA, Bos P, Ngwira B, et al. Human rotavirus vaccine Rotarix provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*.12:213.
238. Tate JE, Cortese MM, Payne DC, Curns AT, Yen C, Esposito DH, et al. Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S56-60.
239. Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, Davila MD, Katz BZ, Reddy S, et al. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination. *Clin Infect Dis*. Mar;56(6):755-60.
240. Gastanaduy PA, Curns AT, Parashar UD, Lopman BA. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA*. Aug 28;310(8):851-3.
241. Matthijnssens J, Bilcke J, Ciarlet M, Martella V, Banyai K, Rahman M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol*. 2009 Dec;4(10):1303-16.
242. Hemming M, Vesikari T. Genetic diversity of G1P[8] rotavirus VP7 and VP8* antigens in Finland over a 20-year period: No evidence for selection pressure by universal mass vaccination with RotaTeq(R) vaccine. *Infect Genet Evol*. Oct;19:51-8.
243. Meszner Z, Anca I, Andre F, Chlibek R, Cizman M, Grzesiowski P, et al. Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jun;56(6):586-96.
244. European Center for Disease Prevention and Control. Impact of rotavirus vaccination. Generic study protocol. Stockholm: EDC; 2013. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/rotavirus-impact-vaccination-april-2013.pdf>.
245. European Center for Disease Prevention and Control. Effectiveness of rotavirus vaccination-Generic study protocol for retrospective case control studies based on computerised databases. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rotavirus-vaccination-case-control-april2013.pdf>.
246. Kilgore A, Donauer S, Edwards KM, Weinberg GA, Payne DC, Szilagyi PG, et al. Rotavirus-associated hospitalization and emergency

- department costs and rotavirus vaccine program impact. *Vaccine*. Aug 28;31(38):4164-71.
247. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD004390.
248. Bueno Sánchez M. Los biorritmos en Pediatría. *Rev Esp Pediatr*. 1984;40:1-10.
249. Reinberg O, Reinberg A, Mechkouri M. 24-hour, weekly, and annual patterns in traumatic and non-traumatic surgical pediatric emergencies. *Chronobiol Int*. 2005;22(2):353-81.
250. Halberg F, Cornelissen, G. Introduction to Chronobiology. Medtronic Chronobiology Seminar, 47 Library of Congress (USA). 1994.
251. Martínez-Carpio PA, Corominas A. [General introduction to clinical chronobiology and the therapeutic manipulation of biological rhythms]. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jul 10;123(6):230-5.
252. Ardura F, Andrés JR, Garmendia JR, Ardura J. Análisis cronobiológico de los ingresos de fracturas de la extremidad superior en los hospitales de SACYL 1999-2004. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2008;52:345-52.
253. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol*. 1969;31:675-725.
254. Halberg F, Barnwell F, Hrushesky W, Lakatua D. Chronobiology. A science in tune with the rhythms of life. E Bakkin Ed Minneapolis. 1986.
255. Díez Noguera A, Cambras T. Determinación de las características del ritmo en variables biológicas. Método de cosinor. *Inf Med Bio*. 1989;1:25-30.
256. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, Lee JK, Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia*. 1982 Oct-Dec;9(4):397-439.
257. Reinberg O, Lutz N, Reinberg A, Mechkouri M. Trauma does not happen at random. Predictable rhythm pattern of injury occurrence in a cohort of 15,110 children. *J Pediatr Surg*. 2005 May;40(5):819-25.
258. Mahe V, Chevalier JF. [Role of biological clock in human pathology]. *Presse Med*. 1995 Jun 17;24(22):1041-6.
259. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979 Oct-Dec;6(4):305-23.
260. Ardura J, Andres J, Aldana J, Revilla MA. Development of sleep-wakefulness rhythm in premature babies. *Acta Paediatr*. 1995 May;84(5):484-9.
261. Halberg F. A few more points on chronobiology. *Minn Med*. 2006 Jan;89(1):6.
262. Ardura J, Andres J, Aldana J, Revilla MA, Aragon MP. Heart rate biorhythm changes during the first three months of life. *Biol Neonate*. 1997;72(2):94-101.
263. Bourdon L, Buguet A. [Fundamentals of chronobiology: nyctohemeral rhythms]. *J Fr Ophtalmol*. 2004 Sep;27 Spec No 2:2S5-2S10.
264. Martínez-Carpio PA, Corominas Vilardell A, Salva Miquel JA. [Chronobiology and medicine: from theory to clinical reality]. *Rev Clin Esp*. 2004 Mar;204(3):154-7.

265. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Aragon MP. Desarrollo del sistema circadiano en el recién nacido. En J Madrid y A Rol Cronob Básica y Clínica Edit Editec@red ISBN 84-9345-10-37. Madrid, 2006:399-423.
266. Koch P, Soussignan R, Montagner H. New data on the wake-sleep rhythm of children aged from 2 1/2 to 4 1/2 years. *Acta Paediatr Scand*. 1984 Sep;73(5):667-73.
267. Adan A. Cronobiología. Aspecto olvidado en el estudio de la conducta. *Psiquiatr Biol*. 2004;11:33-40.
268. Presuman M. Definition and consequences of sleep deprivation. Up to date. 22 Enero 2008.
269. Rietveld WJ. Chronobiology. *Horm Res*. 1990;33(2-4):53-7.
270. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. Apr;32(4):e134-47.
271. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ*. 1990;68(2):171-7.
272. Pitzer VE, Viboud C, Lopman BA, Patel MM, Parashar UD, Grenfell BT. Influence of birth rates and transmission rates on the global seasonality of rotavirus incidence. *J R Soc Interface*. Nov 7;8(64):1584-93.
273. Turcios RM, Curns AT, Holman RC, Pandya-Smith I, LaMonte A, Bresee JS, et al. Temporal and geographic trends of rotavirus activity in the United States, 1997-2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 May;25(5):451-4.
274. Curns AT, Panozzo CA, Tate JE, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr Infect Dis J*. Jan;30(1 Suppl):S54-5.
275. Clark HF, Lawley D, Mallette LA, DiNubile MJ, Hodinka RL. Decline in cases of rotavirus gastroenteritis presenting to The Children's Hospital of Philadelphia after introduction of a pentavalent rotavirus vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Mar;16(3):382-6.
276. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowlkes AL, et al. Decline and change in seasonality of US rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):465-71.
277. Tate JE, Haynes A, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Patel MM, et al. Trends in national rotavirus activity before and after introduction of rotavirus vaccine into the national immunization program in the United States, 2000 to 2012. *Pediatr Infect Dis J*. Jul;32(7):741-4.
278. Rellán Rodríguez S, Andrés de Llano J, Garmendia Leiza J, Ardura Fernández J. Variabilidad en la hospitalización de lactantes con gastroenteritis. *Acta Paediatr Esp*. 2008;66(10):441-4.
279. Hervas D, Hervas-Masip J, Rosell A, Mena A, Perez JL, Hervas JA. Are hospitalizations for rotavirus gastroenteritis associated with meteorologic factors? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Sep;33(9):1547-53.
280. Domínguez Aurrecoechea B, Fernández Francés M, Ordóñez Alonso M, López Villar P, Pérez Candás J, Merino Ramos L, et al. Enfermedad infecciosa y consumo de recursos sanitarios en menores de 2 años que acuden a guarderías. *An Pediatr (Barc)*. 2014.
281. Ochoa Sangrador C, Barajas Sánchez MV, Muñoz Martín B. Relación entre la asistencia a guarderías y enfermedad infecciosa aguda en la infancia. Una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81(2):113-29.

282. García Llop L, Asensi Alcoverro A, Grafiá Juan C, Coll Mas P. Estudio de la demanda en Atención Primaria pediátrica. *An Esp Pediatr*. 1996;44(5):469-74.
283. González Prieto A, Expósito de Mena H, Prieto Matos P, Criado Muriel C, González González M, Escudero Bueno G. Epidemiología de las gastroenteritis agudas en lactantes. *Comunicación oral en la SCCALP*. 2010.
284. Zaragoza Fernández M CFC, Saad Saad T, Morán Portero FJ, San José Pizarro S, Hernández Arenillas P. Evolución de la frecuentacion en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2009;21:339-45.
285. Guerrero Espejo A, Tomas Dols S. [Hospital admissions for infectious diseases: 1999-2003 incidence in one health district in the autonomous community of Valencia, Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2007 Jul-Aug;81(4):411-20.
286. Das SK, Chisti MJ, Afrad MH, Malek MA, Ahmed S, Ferdous F, et al. Gastroenteritis due to typhoidal Salmonella: a decade of observation at an urban and a rural diarrheal disease hospital in Bangladesh. *BMC Infect Dis*. 14:435.
287. Das SK, Begum D, Ahmed S, Ferdous F, Farzana FD, Chisti MJ, et al. Geographical diversity in seasonality of major diarrhoeal pathogens in Bangladesh observed between 2010 and 2012. *Epidemiol Infect*. Dec;142(12):2530-41.