

## ARTÍCULOS ORIGINALES

# **Uso de una Prueba Rápida de Rotavirus en la Prescripción de Antibióticos en Diarrea Aguda Pediátrica: Un Estudio Observacional, Aleatorizado y Controlado**

Andrea Bucher<sup>1</sup>, Gustavo Rivara<sup>2</sup>, Diego Briceño<sup>3</sup>, Luis Huicho<sup>4,5,6</sup>

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto de la disponibilidad de un método diagnóstico rápido y preciso de rotavirus sobre la frecuencia en el uso de antibióticos en niños menores de 5 años con diarrea aguda de menos de 5 días de duración del Hospital Nacional Arzobispo Loayza; Lima, Perú. **MATERIALES Y MÉTODOS:** se realizó un estudio observacional, prospectivo, aleatorizado, controlado, entre Julio 2008 y Enero 2009. Se asignó aleatoriamente 101 pacientes al Grupo A (con prueba de leucocitos fecales) y 100 al Grupo B (con prueba de leucocitos fecales y prueba rápida de rotavirus/adenovirus). Se evaluó en cada grupo la decisión clínica de administrar o no antibióticos.

**RESULTADOS:** No existieron diferencias significativas en el tiempo de enfermedad, edad ni peso entre ambos grupos. Los casos de rotavirus tuvieron leucocitos fecales positivos en un 46.9%. El grado de positividad de los leucocitos fecales se asoció de manera directamente proporcional al uso de antibióticos ( $P < 0.0001$ ). El grupo positivo a rotavirus presentó un mayor riesgo de hospitalización que el grupo negativo a este agente (21.9% vs. 6.3%,  $P < 0.0001$ ). No se registraron muertes atribuibles a diarrea.

**CONCLUSIONES:** La disponibilidad de un diagnóstico rápido y preciso de rotavirus en menores de 5 años con diarrea aguda, redujo significativamente el uso de antibióticos.

**PALABRAS CLAVE:** Rotavirus, adenovirus, diarrea aguda, leucocitos fecales

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-1: 11-15*

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the impact of a rapid and accurate rotavirus test in the emergency ward on the reduction of antibiotic prescription in children under 5 years old with acute diarrhea at "Arzobispo Loayza National Hospital", Lima, Peru.

**MATERIAL AND METHODS:** We performed an observational prospective randomized controlled study, from July 2008 to January 2009. Stool samples from patients with diarrhea lasting less than 5 days were analyzed. Out of 201 cases, 101 were classified in Group A (with fecal leukocytes test performed) and 100 in Group B (with fecal leukocytes test and rotavirus/adenovirus test performed). We aimed to associate the signs and symptoms with the decision of prescribing antibiotics and with hospitalization risk.

**RESULTS:** Both groups were comparable with regard to age, weight and illness duration. In patients with rotavirus infection, fecal leukocytes were positive in 46.9% of cases. Frequency of antibiotic use was directly associated with the number of fecal leukocytes ( $P < 0.0001$ ). There was a higher risk of admission in the group positive to rotavirus than in the group negative to this agent (21.9% vs. 6.3,  $P < 0.0001$ ). No diarrhea-attributable deaths were reported.

**CONCLUSION:** The use of rotavirus test in the pediatric emergency room decreased antibiotic prescription in children with diarrhea.

**KEY WORDS:** Rotavirus, adenovirus, acute diarrhea, fecal leukocytes.

1. Pediatra, ex Residente del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú
2. Pediatra Neonatólogo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú
3. Pediatra, ex Residente del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú
4. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú
5. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
6. Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú

## INTRODUCCIÓN

**L**a infección por rotavirus ocupa el primer lugar en la incidencia de enfermedades diarreicas agudas en menores de 5 años, generando una gran cantidad de atenciones, hospitalizaciones y muertes a nivel mundial<sup>(1-4)</sup>. Este virus es responsable de alrededor de 600,000 muertes anuales y aproximadamente 40% de las hospitalizaciones por diarrea en este grupo etáreo<sup>(3-5,6)</sup>.

El rotavirus causa una infección autolimitada, que sólo requiere tratamiento de soporte, es decir, prevenir la deshidratación o corregirla así como continuar con la alimentación habitual del paciente y no requiere uso de antibióticos<sup>(1,3,7-9)</sup>.

Este virus afecta sobre todo a niños menores de 5 años, principalmente entre los 4 a 24 meses, preferentemente en los meses de invierno<sup>(1,8,10,11)</sup>.

Los métodos diagnósticos específicos para el rotavirus son de tipo inmunológico y detectan solamente rotavirus del grupo A. Las técnicas utilizadas son EIA (Enzyme immunoassay) en su forma convencional (placa o tubo), EIA de membrana o "flow through", aglutinación con látex e inmunocromatografía<sup>(12-16)</sup>.

En la mayoría de establecimientos de salud de nuestro país, incluyendo la Unidad de Emergencia Pediátrica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, no se cuenta habitualmente con una prueba de diagnóstico para virus en heces, por lo que en casos de diarrea sólo se solicita habitualmente el examen de leucocitos fecales. Cuando esta prueba sale positiva, en la mayoría de casos el clínico prescribe antibióticos, asumiendo que la causa es bacteriana, cuando en realidad podría tratarse también de un agente viral<sup>(17)</sup>.

En nuestro país existen muy pocos trabajos sobre este tema y ninguno ha validado la relación entre la presencia de leucocitos fecales y la probabilidad de una infección por rotavirus<sup>(18,19)</sup>.

Contar en la práctica cotidiana con una prueba para detectar casos de diarrea por rotavirus podría evitar el abuso de antibióticos. Esto motivó la realización del presente estudio. Nuestro objetivo principal fue evaluar si la disponibilidad de un diagnóstico rápido y preciso de rotavirus, se asociaba a una disminución en el uso de antibióticos en menores de 5 años con diarrea aguda. Además, buscamos determinar si existía asociación entre el resultado de la prueba de leucocitos fecales con la presencia o ausencia de rotavirus, así como evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los casos de rotavirus y adenovirus.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Se realizó un estudio, observacional, aleatorizado y controlado de pacientes menores de 5 años, con diarrea aguda

de menos de 5 días de duración. Se asignó consecutivamente a todos los pacientes a dos grupos: el Grupo A, en el que se realizó a todos la prueba de leucocitos fecales solamente y el Grupo B, en el que se realizó a todos, tanto la prueba de leucocitos fecales como una prueba rápida de inmunocromatografía para rotavirus y adenovirus (la prueba de adenovirus fue parte del kit diagnóstico obtenido para la realización de este estudio, pero no estuvo entre los objetivos del mismo). Se realizó el llenado de una ficha clínica y epidemiológica para cada uno de los pacientes enrolados. La decisión de prescribir o no antibióticos y de hospitalizar o no a los pacientes fue dejada a discreción del médico de turno.

### Criterios de inclusión:

- Niños menores de 5 años
- Menos de 5 días de enfermedad diarreica aguda acompañada o no de vómitos y fiebre

### Criterios de exclusión:

- Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en la última semana
- Pacientes con intolerancia a la Lactosa
- Pacientes del grupo A que desearon realizar la prueba de rotavirus.

La muestra estuvo constituida por 201 niños con diagnóstico de diarrea aguda que acudieron a la sala de Emergencia de Pediatría del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante un periodo de 6 meses (Julio 2008-Enero 2009) y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se realizó sistemáticamente a todos los pacientes la prueba de leucocitos fecales utilizando el método de azul de metileno. Se consideró que la prueba era negativa si había 0-10 leucocitos por campo de alto poder y positiva si había más de 10 leucocitos por campo. Los laboratorios de microbiología informan habitualmente la prueba de leucocitos fecales expresándola según la concentración de los leucocitos por campo de alto poder. Por tanto, las pruebas positivas fueron categorizadas como positivo leve (+) si había de 11-20 leucocitos por campo, positivo moderado (++) si había de 21-100 , y positivo intenso (+++) si había mas de 100.

### Análisis estadístico

Se evaluó la asociación entre los resultados de la prueba de leucocitos fecales expresadas en categorías y la probabilidad de que el agente etiológico fuera rotavirus, utilizando la prueba de chi cuadrado. Igualmente, se calculó la razón de verosimilitud ("odds ratio", OR) como medida de asociación entre tener un resultado para rotavirus o no y que el paciente haya recibido o no antibióticoterapia. Igualmente, se evaluó la asociación entre el resultado de la prueba para rotavirus y la probabilidad de hospitalización. Se aceptaron como significativos valores de P menores de 0.05, considerando un IC del 95%. Para los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 15.0.

**RESULTADOS**

En total se incluyó en el estudio a 201 pacientes, 101 en el grupo A y 100 en el grupo B. La edad, el peso y el tiempo de enfermedad promedio fueron similares en ambos grupos (1.42 vs. 1,45 años; 11.33 vs. 11.23 kg; 2.01 vs. 2.16 días, respectivamente).

La presencia de rotavirus estuvo asociada en casi todos los casos a la presencia de vómitos y fiebre, en contraste con el grupo en el que la prueba para rotavirus resultó negativa (Tabla 1).

Tabla 1: Síntomas en el grupo B, según el resultado de la prueba de inmunocromatografía.

	Negativo Virus (n=64)	Rotavirus (n=32)	Total (n=96)
Vómitos	40 (62.5%)*	31 (96.9%)	71 (73.9%)
Fiebre	33 (51.6%)**	26 (81.3%) p=0.005	59 (61.5%)
Síntomas respiratorios previos	17 (26.6%)	11 (34.4%)	28 (29.2%)

\*p<0.001; \*\*p=0.005 (prueba de chi cuadrado)

Los casos positivos para rotavirus tuvieron la prueba de leucocitos fecales positiva en un 46.9%. La probabilidad de encontrar positiva la prueba de rotavirus fue menor cuando la prueba de leucocitos fecales fue fuertemente positiva (+++) (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre resultados de la prueba de rotavirus y la prueba de leucocitos fecales.

Inmunocromatografía	Leucocitos fecales				Total
	Negativo	+	++	+++	
Negativa	22 (34.4%)	11 (17.2%)	10 (15.6%)	21 (32.8%)	64
Rotavirus positivo	17 (53.1%)	7 (21.9%)	6 (18.8%)	2 (6.3%)	32
Adenovirus positivo	3 (7.5%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	4
Total	42 (42%)	18 (18%)	17 (17%)	23 (23%)	100

p=0.03 (comparación entre grupos, chi-cuadrado) (el adenovirus fue excluido del análisis por tener un n pequeño).

La presencia de moco y sangre reportada por los familiares, se correlacionó en un 75% con la presencia de leucocitos fecales (+++). La ausencia de ambos se correlacionó de manera significativa con la ausencia de leucocitos fecales (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre moco y/o sangre fecal con la prueba de leucocitos fecales.

Leucocitos fecales	Ni moco Ni sangre		Moco*	Sangre**	Moco y Sangre***	Total
	0	40 (53.3%)	31 (41.3%)	3 (4%)	1 (1.3%)	75 (100%)
+	9 (22.5%)	29 (72.5%)	0 (0%)	2 (5%)	40 (100%)	
++	7 (19%)	30 (81%)	0 (0%)	0 (0%)	37(100%)	
+++	8 (16.3%)	32 (65.3%)	0 (0%)	9(18.4%)	49(100%)	

\*p<0.001; p=0.007; p<0.001 (comparación entre grupos, chi-cuadrado).

Contar con la prueba de rotavirus disminuyó significativamente el uso de antibióticos en aquellos pacientes con este agente y que tenían leucocitos fecales positivos (+) y (++). No existió diferencia significativa en el uso de antibióticos entre los pacientes del grupo A y B con leucocitos fecales fuertemente positivos (+++) (Tabla 4).

Tabla 4. Uso de antibióticos según resultados de leucocitos fecales en heces en grupos A y B.

Leucocitos fecales en heces	Antibióticos Grupo A	Antibióticos Grupo B	p
Negativo	0.00%	4.80%	NA
+	40.90%	11.10%	0.04
++	80.00%	29.40%	0.002
+++	96.20%	87.00%	0.3

NA: No aplicable.

El riesgo de que el médico tratante prescribiera antibióticos fue más de dos veces mayor en el grupo A (al que no se le realizó la prueba de rotavirus) que en el grupo B (al que sí se le realizó la prueba) (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre tener o no la prueba de Inmunocromatografía y recibir antibióticoterapia

	Antibióticos	No antibióticos
A	50 (49.5%)	51 (50.5%)
B	29 (29%)	71 (71%)

OR: 2.4, P<0.03 (IC 95%: 1.3 - 4.2).

El uso de antibióticos se correlacionó de manera directamente proporcional con la cantidad de leucocitos fecales en todos los casos estudiados. (Tabla 6).El riesgo de hospitalización fue hasta 4 veces mayor en los pacientes positivos a rotavirus que en los negativos a este agente (p < 0.023) (Tabla 7).

Tabla 6. Uso de antibióticos según resultados de leucocitos fecales.

Prescripción de antibióticos	Leucocitos fecales				Total
	Negativo	+	++	+++	
No	73 (97.3%)	29 (72.5%)	16 (43.2%)	4 (8.2%)	122 (60.7%)
Si	2 (2.7%)	11(27.5%)	21(56.8%)	45 (91.8%)	79 (39.3%)
p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	

Tabla 7. Hospitalización en el Grupo B según resultados de la prueba de inmunocromatografía.

	Grupo B			Total
	Negativo (n=64)	Rotavirus (n=32)	Adenovirus (n=4)	
Hospitalizados	No 60 (93.8%)	25 (78.1%)	4 (100%)	89 (89%)
	Si 4 (6.3%)	7 (21.9%)	0 (0%)	11 (11%)
Total	64	32	4	100

p =0.023; OR=4.2; IC: 1.13 – 15.6

**DISCUSIÓN**

Nuestros resultados son consistentes con los de estudios previos, en los que la infección por Rotavirus es una causa

frecuente de diarrea aguda en menores de 5 años, aunque no podemos concluir que ésta fue la etiología más frecuentemente encontrada, puesto que no realizamos sistemáticamente exámenes microbiológicos para detectar otros gérmenes, a diferencia de otros estudios<sup>(5,8,11,19,20,22-25)</sup>.

En concordancia con otros estudios, nuestros pacientes con prueba positiva para rotavirus también presentaron consistentemente vómitos y fiebre<sup>(1-3,19)</sup>. Sin embargo, el antecedente de síntomas respiratorios previos no fue estadísticamente significativo.

Es interesante remarcar que la presencia de moco y sangre (juntos) estuvo asociada claramente a una respuesta inflamatoria intensa, con presencia de abundantes leucocitos fecales.

Por otra parte, casi la mitad de los casos positivos para rotavirus tuvieron algún grado de positividad de la prueba de leucocitos fecales, en tanto que cuando hubo una respuesta inflamatoria fuertemente positiva, la probabilidad de encontrar rotavirus fue menor. Más adelante discutiremos la relevancia práctica de estos resultados, en relación con la prescripción de antibióticos por parte de los médicos tratantes.

Evidenciamos mediante este estudio que los pacientes que se beneficiaron al no recibir antibióticos en el Grupo B, fueron en su mayoría los que tuvieron la prueba de leucocitos fecales presentes de intensidad leve a moderada y que además dieron positivo a la prueba de rotavirus. Lamentablemente no encontramos en la literatura ningún estudio que cuantificara la disminución en la prescripción de antibióticos en pacientes con diarrea, ya que en la mayoría de países desarrollados se cuenta habitualmente desde hace mucho tiempo con medios diagnósticos para la identificación de rotavirus.

Concordamos con las distintas revisiones sobre el tema, en que si comparamos los índices de hospitalización, el rotavirus es una causa muy importante (6,20). En nuestro estudio, de los 11 pacientes que fueron hospitalizados en el grupo B, más del 60% fueron positivos para rotavirus.

Realizamos una búsqueda detallada de la literatura, encontrando dos estudios similares, en los que, a diferencia del nuestro, se estudiaron a los pacientes hospitalizados por diarrea aguda y sus características clínicas y de laboratorio, encontrando datos similares respecto a frecuencia, clínica y porcentaje de hospitalizados<sup>(5,19)</sup>. En uno de ellos diferenciaron el grado de fiebre, encontrando que en muy poco porcentaje los pacientes con rotavirus presentaban fiebre mayor a 38.5°, a diferencia de las diarreas bacterianas. Asimismo, en estos estudios, los pacientes con rotavirus presentaron frecuentemente leucocitos fecales positivos, pero en muy pocos casos hemáticos. En los casos con ambos resultados positivos, se hallaron con mayor frecuencia agentes bacterianos como *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*<sup>(5,19)</sup>.

Aunque no fue el objetivo primario de nuestro estudio, al igual que en otros reportes, hemos encontrado que la prueba de leucocitos fecales tiene limitada utilidad<sup>(26-29)</sup> pues fue positiva, si bien con intensidad leve a moderada, en una proporción sustancial de casos de diarrea por rotavirus. Un estudio reciente encontró que puede ser positiva en casos de diarrea por *E. Coli* diarreagénica, si bien la intensidad de la respuesta inflamatoria es de intensidad leve a moderada<sup>(25)</sup>.

La necesidad de contar con instrumentos diagnósticos adecuados para la identificación de rotavirus continuará siendo vigente, en tanto la diarrea por este agente siga siendo un problema de salud pública. A este respecto, desde el 2009 se ha incluido la vacuna contra el rotavirus en el calendario de inmunizaciones de los niños del país, con una cobertura inicial del 40% a nivel nacional. Aún no hay estudios de su impacto real en nuestra población y, sin bien en nuestro estudio no hubo muertes relacionadas a las diarreas y/o deshidratación, no ocurre lo mismo a nivel nacional, donde la mala cobertura de servicios de salud, la deficiente educación sanitaria y la falta de servicios básicos, hacen que el rotavirus siga siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil, aunque seguramente la introducción de la vacuna tendrá un impacto positivo, como ha ocurrido en todos los países donde ha sido implementada<sup>(18,21-24)</sup>.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que es posible reducir significativamente el uso de antibióticos, si se cuenta con un diagnóstico rápido y preciso de rotavirus en niños menores de 5 años con diarrea aguda. Esto no excluye la necesidad de desarrollar aproximaciones diagnósticas óptimas que combinen la información epidemiológica, clínica y el uso racional de pruebas de tamizaje como lactoferrina fecal, leucocitos fecales y sangre oculta<sup>(26, 28)</sup>, particularmente en establecimientos de salud que no cuenten con los instrumentos para el diagnóstico microbiológico apropiado de rotavirus y otros enteropatógenos.

## AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Pediatría y Microbiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a sus médicos asistentes y residentes, quienes ayudaron en la realización de esta investigación.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Correspondencia a:

Luis Huicho

Email: lhuicho@gmail.com

Dirección: Batallón Libres de Trujillo 227, LI33, Lima, Perú

Teléfono: 993481121

## REFERENCIAS

1. BASS ES, PAPPANO DA, HUMISTON SG. Rotavirus. *Pediatr Rev* 2007;28;183-191.
2. CASTELLO AA, ARVAY ML, GLASS RI, GENTSCH J. Rotavirus strain surveillance in Latin America. A Review of the last nine years. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S168-S172.
3. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de diarreas causadas por rotavirus 2007. Guía Práctica. Disponible en: [http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/guiapractica\\_rotavirus.pdf](http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/guiapractica_rotavirus.pdf). Acceso en 2011 (Octubre 10).
4. PARASHAR UD, HUMMELMAN EG, BRESEE JS, MILLER MA, GLASS RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572.
5. VERGARA R, NAVARRETE M, NUÑEZ E, et al. Impacto de gastroenteritis severa por rotavirus en niños chilenos menores de 3 años de edad. *Rev Méd Chile*. 2007;135:975-981.
6. GIL DE MIGUEL A, CARRASCO GARRIDO P, HERNÁNDEZ E, SAN-MARTIN RODRIGUEZ M, GONZÁLEZ LÓPEZ A.. Ingresos hospitalarios atribuibles a rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, período 1999-2000 *An Pediatr (Barc)*.2006; 64:530-5
7. WILHWLMI, E. ROMAN E, SÁNCHEZ\_FAUQUIER A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect Dis* 2003;9:257-262.
8. ELLIOTT EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007;334:35-40.
9. VAN NIEL CW, FEUDTNER C, GARRISON MM, CHRISTAKIS DA. Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Lactobacillus Meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-684 .
10. ARIAS C, TORRES D. Fisiopatología de la infección por Rotavirus. *Paediatrica*. 2001;4: 21-27.
11. TÉLLEZ CASTILLO CJ, TIRADO BALAGUER MD, COLOMER REVUELTA J, MORENO MUÑOZ R, BELTRÁN GARRIDO JM. Estudio retrospectivo de 10 años de la infección por rotavirus en la provincia de Castellón. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:39-44.
12. WEITZEL T, REITHER K, MOCKENHAUPT FP et al. Field Evaluation of a Rota- and Adenovirus Immunochromatographic Assay Using Stool Samples from Children with Acute Diarrhea in Ghana. *J Clin Microbiol* 2007;45:2695-2697.
13. WILHELMI I, COLOMINA J, MARTÍN-RODRIGO D, ROMAN E, SÁNCHEZ-FAUQUIER A. New immunochromatographic method for rapid detection of rotaviruses in stool samples compared with standard enzyme immunoassay and latex agglutination techniques. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:741-743.
14. KOJIMA T, ARAI M, SADAMOTO S, IKEDA M, ARAKI K. Evaluation of the diagnostic reagents which detect rotavirus and adenovirus with the immunochromatographical method. *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi* 2000;11:93-1198.
15. HOSHINO T, HOSOKAWA N, YANAI M, KUMASAKA K, KAWANO K. A study of serum mitochondrial enzymes (mCK, mAST, mMDH) in rotavirus and adenovirus gastroenteritis in pediatric patients. *Rinsho Byori*. 2001; 49:1157-1161.
16. LEE SY, HONG JH, LEE SW, LEE M. Comparisons of latex agglutination, immunochromatography and enzyme immunoassay methods for the detection of rotavirus antigen. *Korean J Lab Med* 2007;27:437-41
17. ALCALDE MARTÍN C, GÓMEZ LÓPEZ L, CARRASCAL ARRANZ MI, et al. Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. *An Pediatr (Barc)* 2002;56:104-110.
18. EHRENKRANZ PETER, LANATA CF, PENNY ME, SALAZAR-LINDO E. Rotavirus diarrhea disease burden in Peru: the need for a rotavirus vaccine and its potential cost savings. *Pan Am J Public Health* 2001;10:240-248.
19. HUICHO L, RIVERA J, CAMPOS M, GURRANT RL. Uso Combinado Del Método Cualitativo Y Del Metanálisis En El Enfoque Diagnóstico De La Diarrea Infecciosa . *Ann Facultad Med (Lima, Perú)* 1996; 57:242-253. Kavaliotis L, Papae-vangelou V, Aggelakou V, et al. ROTASCORE Study: Epidemiological observational study of acute gastroenteritis with or without rotavirus in Greek children younger than 5 years old. *Eur J Pediatr* 2007;167:707-708.
20. The World Health Organization. Weekly epidemiological record. Rotavirus vaccines. WHO, Geneva, 2007. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2007/wer8232.pdf>. Acceso en: 2011(Octubre 10).
21. VAN DAMME P, GIAQUINTO C, HUET F, et al. Multicenter Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007 ; 195:S4-16.
22. Committee on Infectious Diseases Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine *Pediatrics* 2007;119;171-182 .
23. VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA 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;370:1757-1763.
24. SADERI H, ROUSTAI MH, SABAHI F, SADEHISADEH M, OWLIA P, DE JONG JC. Incidence of enteric adenovirus gastroenteritis in Iranian Children. *J Clin Virol* 2002;24:1-5.
25. MERCADO EH, OCHOA TJ, ECKER L, CABELLO M, DURAND D, BARLETTA F, MOLINA M, GIL AI, HUICHO L, LANATA CF, CLEARY TG. Fecal leukocytes in children infected with diarrheagenic Escherichia coli. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1376-1381.
26. HUICHO L, CAMPOS M, RIVERA J, GUERRANT RL. Fecal screening tests in the approach to acute infectious diarrhea: a scientific overview. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(6):486-94.
27. HUICHO L, GARAYCOCHEA V, UCHIMA N, ZERPA R, GUERRANT RL. Fecal lactoferrin, fecal leukocytes and occult blood in the diagnostic approach to childhood invasive diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:644-677.
28. CARREAZO NY, UGARTE K, HUICHO L. Leucocitos fecales en niños con diarrea aguda: ¿Momento de reconsiderar la utilidad clínica de la prueba?. *Rev. Gastroenterol Perú*; 2011;31:216-223.