

Rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis aguda en la infancia

Isabel Wilhelmi de Cal, Rosa Belén Mohedano del Pozo y Alicia Sánchez-Fauquier

Servicio de Microbiología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

La gastroenteritis aguda es una de las enfermedades más comunes y que afecta a los niños de todo el mundo. Los virus se reconocen hoy día como una de las principales causas de esta infección, particularmente en la infancia. Desde que se describiera el virus Norwalk por primera vez como causa de gastroenteritis, se ha ido incrementando progresivamente el número de virus asociados a esta enfermedad. Los rotavirus son la primera causa de diarrea grave en niños menores de 5 años y los astrovirus, calicivirus y adenovirus entéricos son también agentes etiológicos importantes de la enfermedad. Otros virus, como los torovirus, coronavirus, picobirnavirus, virus Aichi o los bocavirus humanos, también se han implicado en la etiología de la diarrea aguda. La vacunación frente a los rotavirus constituye, hoy día, la mejor estrategia para prevenir los casos graves de diarrea y reducir la mortalidad producida por estos virus.

Palabras clave: Gastroenteritis viral. Rotavirus. Astrovirus. Adenovirus entérico. Norovirus.

Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis

Acute gastroenteritis is one of the most common diseases, affecting children worldwide. Viruses are recognized as a major cause of this disease, particularly in children. Since the Norwalk virus was identified as a cause of gastroenteritis, the number of viral agents associated with diarrheal disease in humans has progressively increased. Rotavirus is the most common cause of severe diarrhea in children under 5 years of age. Human astroviruses, caliciviruses and enteric adenovirus are also important etiologic agents of acute gastroenteritis. Other viruses such as toroviruses, coronaviruses, picobirnaviruses, Aichi virus and human bocavirus are increasingly being identified as causative agents of diarrhea. Vaccination against rotavirus could prevent cases of severe diarrhea and reduce the mortality attributable to this disease.

Key words: Viral gastroenteritis. Rotaviruses. Astroviruses. Enteric adenoviruses. Noroviruses.

Introducción

La gastroenteritis aguda (GEA) es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, y afecta particularmente a los niños menores de 5 años, produciendo 700 millones de casos anuales en este grupo de edad¹. Se estima que la cifra de muertes debidas a la GEA está entre 4 y 6 millones, lo que sitúa esta enfermedad entre las primeras 5 causas de muerte en el mundo². En los países desarrollados el problema es la alta morbilidad y la tasa de hospitalizaciones que se producen por este motivo¹, y se reconoce a los virus como la principal causa de la enfermedad diarreica en los niños², particularmente los rotavirus del grupo A³. Otros virus productores de diarrea, como los adenovirus entéricos, norovirus y astrovirus, se identifican cada vez con mayor frecuencia, debido al desarrollo de técnicas comerciales sencillas de realizar. Las técnicas moleculares han aumentado considerablemente nuestros conocimientos acerca de la enfermedad y la lista de virus que se asocian con la GEA se incrementa continuamente. Así, los coronavirus, torovirus, virus Aichi, picobirnavirus y bocavirus humano^{1,2,4,5} se han relacionado como causa de GEA viral, aunque su verdadero papel en la etiología de ésta no está bien establecido.

Rotavirus

Los rotavirus 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 ARN bicatenario. Cada segmento expresa una proteína, salvo el 11 que codifica 2 de ellas, dando lugar a 6 proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 y VP7) y otras 6 no estructurales (NSP1-NSP6). La propia naturaleza del genoma facilita que puedan intercambiarse fragmentos de material genético, pudiendo dar lugar, durante la coinfección celular natural, a virus reagrupados nuevos o inusuales³. La cápsida viral está formada por 3 capas proteínicas concéntricas que envuelven el genoma. La cubierta externa está formada por la glucoproteína estructural VP7 y la hemaglutinina VP4 la cual, debido a la acción de la tripsina, se escinde en las subunidades proteínicas VP5 y VP8 durante el proceso de penetración celular. Las proteínas VP4 y VP7 inducen, de forma independiente, la formación de anticuerpos neutralizantes protectores. La capa más interna, o *core*, está

Correspondencia: Dra. I. Wilhelmi de Cal.
Servicio de Microbiología. Hospital Severo Ochoa.
Avda. de Orellana, s/n. 28911 Leganés. Madrid. España.
Correo electrónico: iwilhelmi.hsvo@salud.madrid.org

formada por la proteína VP2 que engloba directamente al material genético^{3,5-7}.

Los rotavirus se clasifican en 7 grupos (denominados con las letras 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 humana⁶. Cada uno de los grupos se clasifica en serotipos G y P, dependiendo de las diferencias antigénicas de las proteínas VP7 y VP4, respectivamente^{2,7}. Hasta ahora se han descrito 15 serotipos G (G1-G15), y hay una concordancia absoluta entre serotipos y genotipos que son, por tanto, superponibles. En el caso de los serotipos P no hay correlación entre los 14 serotipos (de P1 a P14) y los 23 genotipos descritos hasta ahora —que se representan entre corchetes— (de P[1] a P[23]). Los serotipos P1, P2 y P5 se dividen a su vez en P1A, P1B, P2A, P2B, P5A y P5B^{2,6,7}. Aunque los serotipos G y P son independientes, hay asociaciones que se repiten con mayor frecuencia, como son G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8]. En estudios recientes, y desde la mayor aplicación de los métodos moleculares, se han encontrado otros serotipos circulantes como G5 y G8, o el serotipo G9 que ha llegado a ser uno de los más frecuentes en todo mundo⁸⁻¹¹.

Respuesta inmune

En estudios de cohortes acerca de la historia natural de la enfermedad se demuestra que, tras la primera infección, se produce una protección parcial, reduciéndose la gravedad de la infección con los sucesivos episodios¹². La respuesta inmune local intestinal parece ser el mecanismo más importante de protección frente a los rotavirus, pero es difícil de medir, ya que su duración es corta. Por ello, en la práctica, la medida de los anticuerpos séricos IgA es el mejor marcador de la 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 demuestra que también tiene lugar una respuesta inmune heterotípica¹³.

Epidemiología

Cada año se producen en el mundo 114 millones de episodios de diarrea por rotavirus y más de 600.000 muertes en niños menores de 5 años¹⁴. Por otra parte, estos virus son responsables del 15-35% de los casos de diarrea comunitaria y del 25-55% de los niños hospitalizados con diarrea^{14,15}. Diversos estudios europeos señalan a los rotavirus como responsables del 20-60% de los casos de gastroenteritis que requieren hospitalización¹ y en Estados Unidos se estima que 1 de cada 73 niños requerirá hospitalización por esta causa en sus primeros 5 años de vida¹⁶.

En España, al igual que en otros países industrializados, los datos sobre la incidencia de la infección por rotavirus y la repercusión de la enfermedad son limitados. En estudios realizados en Guipúzcoa se estimó una incidencia anual de hospitalización de 3,11/1.000 niños menores de 5 años, y una incidencia de gastroenteritis por rotavirus de 21,7 por cada 1.000 niños menores de 4¹⁷. En un estudio prospectivo en Madrid, se observó que 17/1.000 menores de 4 años necesitaron atención hospitalaria y 2,6/1.000 fueron hospitalizados por este motivo⁹. Un estudio reciente en atención primaria en Valencia demuestra una inci-

dencia anual de casos de gastroenteritis por rotavirus de 15/1.000 menores de 5 años¹⁸. Otras publicaciones basadas en los sistemas de registro nacional estiman que 1 de cada 80 o 1 de cada 200 niños será hospitalizado por diarrea por rotavirus antes de los 5 años¹⁷. En cuanto a la distribución estacional y por edades, se confirma en nuestro medio el predominio de la enfermedad en los meses de invierno y en el segmento de edad de entre 6 y 24 meses^{10,18}.

Los rotavirus son una causa importante de infección intrahospitalaria, lo que representa un problema clínico y epidemiológico en las unidades pediátricas. En diversos estudios europeos se ha encontrado que son los responsables del 31-87% de los casos de diarrea nosocomial¹⁹. En España, la incidencia de diarrea nosocomial por estos virus se ha estimado entre el 0,9 y el 3,5%¹⁷. En un estudio prospectivo de 1 año realizado en un hospital de la Comunidad de Madrid, la incidencia de ingresados menores de 2 años fue del 5%²⁰. En este mismo estudio se constató la eliminación asintomática de rotavirus en el 7% de los casos estudiados, detectándose el 56% de ellos después de las 72 h del ingreso.

En cuanto a la distribución de serotipos circulantes, en España los detectados con mayor frecuencia entre 1996 y 2004 fueron G1P[8] y G4P[8]^{9,10,17,18}. En el estudio llevado a cabo en Madrid entre 1998 y 2002¹⁰, la distribución de los serotipos cambió a lo largo de los años: las cepas G4 (57%) predominaron en el período 1998-2000 mientras que las G1 fueron gradualmente aumentando hasta el 75% de 2000 a 2002. Los mismos autores, en un estudio realizado en 2005, observaron que el serotipo G9, que previamente se mantenía en un 6%, pasó a ser el predominante (50,6%), seguido del G3 (33,0%)¹¹.

Aspectos clínicos

Las repercusiones clínicas de los rotavirus pueden oscilar desde una infección asintomática hasta un cuadro grave de gastroenteritis con fiebre, deshidratación y shock, que puede llevar a la muerte. En general, la infección se resuelve entre 3 y 7 días, y los síntomas más frecuentes son diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal. El tratamiento es sintomático y está dirigido, fundamentalmente, a prevenir la deshidratación^{5,7,14}. Se han descrito casos de infección extraintestinal por rotavirus y, recientemente, se ha demostrado la presencia de antigenemia y viremia, aunque todavía no se ha establecido la repercusión clínica de estos hallazgos^{14,21}.

Prevención de la enfermedad

La mejora de las medidas higiénicas y la disponibilidad de soluciones de rehidratación oral en todo el mundo han hecho disminuir la mortalidad de la enfermedad, pero no se han producido cambios apreciables en la incidencia de diarrea causada por este virus¹⁵. La vacunación frente a los rotavirus parece, hoy día, la mejor estrategia en la prevención de la infección, ya que evita la aparición de gastroenteritis grave por rotavirus, disminuye la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario por este motivo¹⁴.

Norovirus

Los norovirus, inicialmente conocidos como virus Norwalk, junto con los sapovirus, son los 2 géneros perte-

necientes a la familia *Caliciviridae* que afectan al hombre, siendo los primeros responsables del 95% de los casos de GEA²². La cápsida de los norovirus consiste en una proteína estructural única de simetría icosaédrica constituida por 180 moléculas que se pliega en 90 dímeros formando una cubierta continua con proyecciones en forma de arco. El genoma consiste en una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva que se organiza en 3 secuencias de lectura abierta (ORF). La ORF1 codifica proteínas no estructurales, como la ARN polimerasa dependiente de ARN y la helicasa, la ORF2 es la proteína estructural de la cápsida, y la ORF3 es una proteína pequeña cuya función no se conoce⁵. Los norovirus presentan una gran diversidad genética²³ y se clasifican filogenéticamente en 5 genogrupos (denominados GI a GV) que, a su vez, se subdividen en diferentes genotipos. Los genogrupos GI, GII y GIV son los que infectan al hombre, siendo el genogrupo GII el más frecuente en todo el mundo²⁴⁻²⁷.

Epidemiología

Los norovirus son la causa más frecuente de brotes epidémicos de diarrea no bacteriana en todos los grupos de edad. Estos virus son también una causa importante de GEA esporádica en los niños y ocupan, en la mayoría de las series, el segundo lugar en frecuencia después de los rotavirus²⁸. En diversos trabajos se ha llegado a detectar norovirus en el 35% de los casos de GEA esporádica y en el 14% de los niños menores de 3 años hospitalizados por este motivo^{29,30}. En España hay pocos datos epidemiológicos y de significación clínica en niños. En un estudio realizado en Madrid en niños menores de 5 años, se encontró una incidencia del 7,7% y el predominante fue el genotipo GII.4 (Lorsdale)³¹. Otro estudio español obtiene un resultado del 14,2% de norovirus en casos de GEA esporádica, la mayoría del genotipo GII.4³². Un trabajo muy reciente realizado en Canadá reveló un predominio claro de GII.4 (68%) en los casos epidémicos, mientras que, en los esporádicos, se observó una mayor heterogeneidad³³. En un estudio realizado en una unidad de lactantes de Madrid se encontró que los norovirus fueron responsables del 11,5% de las GEA de origen nosocomial, el segundo más frecuente después de los rotavirus²⁰.

Aspectos clínicos

Las manifestaciones clínicas de la GEA por norovirus son indistinguibles de las producidas por otros virus, cursando con diarrea líquida, vómitos, anorexia, dolor abdominal y fiebre. En general, se trata de un proceso de duración autolimitada, en la mayoría de los casos entre 2 y 3 días²⁸. Las infecciones suelen ser menos graves que las ocasionadas por rotavirus aunque, en ocasiones, se pueden producir complicaciones que requieren ingreso hospitalario³⁴.

Adenovirus entéricos

Los adenovirus humanos pertenecen a la familia *Adenoviridae* y, dentro del género, la mayoría de los adenovirus entéricos pertenecen al subgénero F. Son virus ADN no envueltos, de 70 nm de diámetro, con simetría

icosaédrica. La cápsida se compone de 250 capsómeros: 240 hexones, 12 pentones y unas estructuras llamadas fibras que sobresalen hacia fuera de la partícula viral. En total, 11 proteínas estructurales intervienen en la entrada del virus en la célula y en el transporte intracelular. El genoma consiste en una molécula lineal de ADN bicatenario, que representa el 15% de la masa viral⁵. Los serotipos virales 40 y 41 son los que se asocian la mayoría de las veces con la GEA.

Epidemiología

Los adenovirus entéricos presentan unas tasas variables de infección, y son responsables del 1 al 20% de los casos de diarrea en la infancia⁵. En España se han publicado cifras de incidencia del 1 al 9%. También se ha publicado en nuestro país casos de diarrea prolongada por adenovirus 40/41 en pacientes inmunodeprimidos³⁵.

Astrovirus

Los astrovirus se descubrieron por primera vez en 1973 y se clasifican dentro de la familia *Astroviridae*³⁶. Estos virus se describieron inicialmente como virus redondos, pequeños, de 28 nm de diámetro y con forma de estrella de 5 o 6 puntas. Sin embargo, en estudios posteriores se comprobó que estos virus habitualmente presentan una apariencia icosaédrica, con un tamaño de 41 nm de diámetro y sólo cuando se someten a un pH elevado presentan la típica morfología de estrella descrita³⁷. El genoma está constituido por una cadena sencilla de ARN de polaridad positiva que presenta 3 secuencias de lectura abierta (ORF). Las secuencias ORF1a y ORF1b codifican proteínas no estructurales implicadas en la replicación viral y ORF2 codifica una poliproteína de 87 kD que da lugar, al menos, a 3 proteínas estructurales (VP26, VP29 y VP32) de la cápsida del virus⁵. Estas proteínas, especialmente la VP26, parecen ser las responsables de la variación antigénica de los distintos serotipos. Los astrovirus se clasifican en serotipos y genotipos, con una buena correlación entre ellos¹. Hasta la fecha se han descrito 8 serotipos-genotipos, y actualmente el serotipo 1 es el más frecuentemente detectado en la mayoría de estudios¹. En España, el serotipo 1 se ha detectado en un 64% de los casos, seguido de los serotipos 2 (21%) y 3 (7%)³⁸.

Epidemiología

El desarrollo de técnicas de enzoinmunoanálisis (EIA) y RT-PCR ha aumentado la detección de astrovirus, con una incidencia de entre el 2 y el 13% de niños con diarrea atendidos en el hospital¹. En España, en un estudio realizado en niños con diarrea atendidos en urgencias en un hospital de Madrid, se encontró astrovirus en el 11,5% (94/822) de los casos, correspondiendo el 22,3% de ellos a infecciones mixtas³⁸. Esta frecuencia es mayor que la que se ha encontrado en otros estudios españoles utilizando técnicas de EIA³⁹. En un estudio multicéntrico de 3 años realizado en Barcelona se detectó astrovirus en el 4,9%, con una proporción de coinfección con otros enteropatógenos del 17,2% de los casos⁴⁰. Por otra parte, los astrovirus son responsables del 4,5 al 16% de la GEA nosocomial, y entre un 25 y un 50% de las diarreas por astrovirus son de origen intrahospitalario⁴¹. La eliminación asinto-

mática de astrovirus en niños hospitalizados favorece la presencia de infección nosocomial, probablemente infravalorada²⁰.

Otros virus productores de gastroenteritis

Coronavirus

Los géneros torovirus y coronavirus, pertenecientes a la familia *Coronaviridae* se han asociado con casos de diarrea en humanos. Estos virus son envueltos, presentan una cápsida de simetría helicoidal y un genoma ARN de cadena simple de polaridad positiva. Los torovirus, descubiertos por primera vez en las heces de niños con gastroenteritis en 1984, se han asociado tanto con casos de diarrea aguda como persistente, y podrían tener un papel en la etiología de la GEA nosocomial^{1,42}. Los coronavirus fueron implicados por primera vez como causa de diarrea en 1975, lo que ha sido corroborado en estudios posteriores^{2,5,36}.

Picobirnaviruses

Son virus pequeños, sin envuelta, de 30-40 nm de diámetro, con una cápsida icosaédrica y un genoma que contiene 2 o 3 segmentos de ARN bicatenario. Estos virus se han encontrado en una amplia variedad de especies animales, así como en las heces de niños y adultos con diarrea, incluyendo pacientes inmunodeprimidos^{1,5}.

Virus Aichi

Pertenecientes a la familia *Picornaviridae*, son virus ARN de 30 nm de diámetro con una cápsida compuesta por las proteínas estructurales VP0, VP1 y VP3. Se identificaron por primera vez en las heces procedentes de un brote alimentario en Japón, en 1989, y se han encontrado anticuerpos séricos en población sana en todas las edades⁴³.

Bocavirus humanos

Estos agentes, reconocidos como causa de infección respiratoria, han sido recientemente asociados a casos de diarrea infantil, habiéndose detectado hasta en el 9,1% de las muestras fecales de niños españoles con GEA⁴.

Diagnóstico microbiológico

La microscopía electrónica demostró por primera vez, al principio de los años setenta, la existencia de partículas virales en las heces de pacientes con GEA, los virus Norwalk⁵. En los últimos años se han desarrollado diversos métodos inmunológicos de detección de antígeno en heces, considerados hoy día de elección en el área clínica. Entre ellos, cabe destacar el EIA, la aglutinación con látex y la inmunocromatografía. Las técnicas de ELISA e ICT, comercialmente disponibles, son las que tienen una mayor sensibilidad y especificidad⁴⁴⁻⁴⁶. Los métodos moleculares, en particular los de PCR, RT-PCR y secuenciación, se han desarrollado para los principales virus productores de GEA y constituyen el método estándar de detección y caracterización de estos patógenos¹. Estos métodos son, hoy día, el principal medio diagnóstico para los calicivirus y otros virus para los que no se dispone de

técnicas inmunológicas estandarizadas. Además, son los métodos de elección para conocer la distribución de los genotipos circulantes de estos virus y su variación geográfica y temporal^{9,10}. En el caso de los rotavirus, las técnicas de biología molecular han permitido conocer cuáles son los genotipos circulantes prevalentes en todo el mundo y los cambios a lo largo del tiempo antes y después de la implantación de la vacuna frente a rotavirus⁴⁷.

Declaración de conflicto de intereses

Las autoras han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wilhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:247-262.
2. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:461-9.
3. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:26-31.
4. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:636-7.
5. Farkas T, Jiang XI. Rotaviruses, caliciviruses, astroviruses, enteric adenoviruses; and other diarrheic viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press; 2007. p. 999-1004.
6. Estes M. Rotaviruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, editors. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 1747-85.
7. Dormitzer PR. Rotaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1902-13.
8. Cunliffe NA, Breese JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotaviruses. *Lancet*. 2002;359:640-2.
9. Wilhelmi I, Mier C, Román E, Colomina J, Prat A, Sánchez-Fauquier A. Epidemiología molecular por rotavirus en niños españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:509-14.
10. Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Román E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a four-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1609-13.
11. Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Solé M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, et al. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1536-41.
12. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335:1022-8.
13. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24:2718-31.
14. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006;368:323-32.
15. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2005;12:304-6.
16. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotaviruses disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:26-31.
17. Román E, Cilleruelo ML, Rivero MJ. Infección por rotavirus en España. En: Román Riechmann E, editor. *Infección por rotavirus*. Madrid: Undergraf S.L., Gráficas 82, S.L.; 2006. p. 67-75.
18. Díez-Domingo J, Oyagüez-Martín I, Ballester Sanz A, López AG, Martínez CC, Boronat CP, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:455-7.
19. Gleizes O, Desselberger U, Tatchenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25 Suppl:S12-21.
20. Román E, Wilhelmi I, Cilleruelo ML, Calvo C, García García ML, Sánchez-Fauquier A. Nosocomial acute gastroenteritis and asymptomatic infection by rotavirus and astrovirus in hospitalized children. *Anal Pediatr (Barc)*. 2004;60:337-43.
21. Chiappini E, Azzari CH, Moriondo M, Galli L, De Martino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol*. 2005;76:265-7.

22. Kirkwood CD, Clark R, Bogdanovic-Sakran N, Bishop RF. A 5-year study of the prevalence and genetic diversity of human caliciviruses associated with sporadic cases of acute gastroenteritis in young children admitted to hospital in Melbourne, Australia (1998-2002). *J Med Virol.* 2005;77:96-101.
23. Ramírez S, de Grazia S, Giammanco GM, Milici M, Colomba C, Ruggeri FM, et al. Detection of the norovirus variants GGII.4 hunter and GGIIb / hilversum in Italian children with gastroenteritis. *J Med Virol.* 2006;78:1656-62.
24. Zheng DP, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Moroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology.* 2006;346:312-26.
25. Phan TG, Takahashi S, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, et al. Detection and genetic characterization of norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005. *Clin Lab.* 2006;59:519-25.
26. Medici MC, Martinelli M, Abelli LA, Ruggeri FM, Di Bartolo I, Arcangeletti MC, et al. Molecular epidemiology of norovirus infections in sporadic cases of viral gastroenteritis among children in Northern Italy. *J Med Virol.* 2006;78:1486-92.
27. Castillo JG, Munford V, Resque HR, Fagundes-Neto U, Vinje J, Racz ML. Genetic diversity of norovirus among children with gastroenteritis in Sao Paulo State, Brazil. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3947-53.
28. Treanor JJ, Dolin R. Noroviruses and other Caliciviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstones; 2005. p. 2194-9.
29. Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, et al. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3055-8.
30. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, van Leusden F, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol.* 2001;154:666-74.
31. Román E, Negro A, Dalton RM, Wilhelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of human calicivirus among Spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3857-9.
32. Buesa J, Collado B, López-Andujar P, Abu-Mallouh R, Rodríguez Díaz J, García-Díaz, et al. Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2854-9.
33. Lee BE, Preiksaitis JK, Chui N, Chui L. Genetic relatedness of noroviruses identified in sporadic gastroenteritis in children and gastroenteritis outbreaks in Northern Alberta. *J Med Virol.* 2008;80:330-7.
34. Widdowson MA, Monroe SS, Gass RI. Are Noroviruses emerging? *Emerg Infect Dis.* 2005;11:735-7.
35. Treviño M, Prieto E, Peñalver MD, Aguilera A, García-Zabarte A, García-Riestra C, et al. Diarrea por adenovirus y astrovirus en pacientes inmunodeficientes hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:7-10.
36. Madeley CR, Cosgrove BP. 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet.* 1975;2:451-2.
37. Risco C, Carrascosa JL, Pedregosa AM, Humphrey CD, Sánchez-Fauquier A. Ultrastructure of human astrovirus serotype 2. *J Gen Virol.* 1995;76:2075-80.
38. Dalton RM, Román E, Negro A, Wilhelmi I, Glass RI, Sánchez-Fauquier A. Astrovirus gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1038-41.
39. López L, Castillo FJ, Fernández MA, Clavel A, Rubio MC, Gómez-Lus R, et al. Astrovirus infection among children with gastroenteritis in the city of Zaragoza, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:545-7.
40. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, et al. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 2002;40:133-9.
41. Shastri S, Doane AM, Gonzales J, Upadhyayula U, Bass DM. Prevalence of astroviruses in a children's hospital. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2571-4.
42. Beards GM, Brown WG, Green J, Flewett TH. An enveloped virus in stools of children and adults with gastroenteritis that resembles de Breda virus of calves. *J Med Virol.* 1986;20:67-78.
43. Yamashita T, Sugiyama M, Tsuzuki H, Sakae K, Suzuki Y, Miyazaki Y. Applications of reverse transcription-PCR for identification and differentiation of Aichi virus, a new member of the Picornavirus family associated with gastroenteritis in humans. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2955-61.
44. Wilhelmi I, Colomina J, Martín-Rodrigo D, Román E, Sánchez-Fauquier A. New immunochromatographic method for rapid detection of rotaviruses in stool samples compared with standard enzyme immunoassay and latex agglutination techniques. *Microbiol Infect Dis.* 2001;20:741-3.
45. Wilhelmi de Cal I, Revilla A, del Alamo JM, Román E, Moreno S, Sánchez-Fauquier A. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the detection of norovirus in faecal samples from hospitalised children with sporadic acute gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:341-3.
46. Khamrin P, Nguyen TA, Phan TG, Satou K, Masuoka Y, Okitsu S, et al. Evaluation of immunochromatography and commercial enzyme linked immunosorbent assay for rapid detection of norovirus antigen in stool samples. *J Virol Methods.* 2008;147:360-3.
47. Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Solé M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, et al. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1536-41.