

Comas García, Andreu*
 Reyes Gómez, Ulises**
 Reyes Hernández, Katy L.**
 Vargas Mossó, María E.***
 Luévanos Velázquez, A.****

Mercado Uribe, Mónica C.****
 Cuevas López, Lucía L.**
 Guerrero García, María N.*****
 Reyes Berlanga, Mónica*****
 Hernández Magaña, Rafael*****

Gastroenteritis en niños por otros agentes virales diferentes al rotavirus

Gastroenteritis in children by other viral agents in addition to rotavirus

Fecha de aceptación: febrero 2020

Resumen

Además del rotavirus, hay otros agentes virales que originan gastroenteritis en los niños, como los calicivirus (norovirus y sapovirus), astrovirus y adenovirus.

Desde la introducción de las vacunas contra el rotavirus se ha incrementado la frecuencia de gastroenteritis no asociadas a brotes, causadas por los norovirus genotipos I y II. Los adenovirus provocan un cuadro de diarrea más leve que el rotavirus. Los astrovirus causan diarrea acuosa casi exclusiva, la cual suele durar alrededor de tres días, y tiene una sintomatología similar en intensidad a la gastroenteritis por rotavirus o por *Salmonella*, *Shigella* o *S. aureus*.

Actualmente en México existen pruebas rápidas inmunocromatográficas que al mismo tiempo detectan en heces rotavirus, astrovirus y adenovirus, y otras que detectan norovirus G1 y GII. En el caso de pacientes hospitalizados o inmunocomprometidos es costo-beneficio la detección de múltiples patógenos entéricos (rotavirus, astrovirus, norovirus, sapovirus y adenovirus F40/F41) mediante sistemas de biología molecular, como Luminex® o FilmArray®. Se presenta una revisión básica de estos agentes virales.

Palabras clave: adenovirus, astrovirus, norovirus, gastroenteritis virales, Luminex, FilmArray, niños.

Abstract

In addition to rotavirus, there are other viral agents that cause gastroenteritis in children such as caliciviruses (norovirus and sapovirus), astrovirus and adenovirus.

Since the introduction of rotavirus vaccines, the frequency of non-flare-associated gastroenteritis, caused by norovirus genotypes I and II, has increased. Adenoviruses cause milder diarrhea than rotavirus. Astroviruses cause almost exclusive watery diarrhea, which usually lasts between three days, having symptoms similar in intensity to gastroenteritis due to rotavirus or *Salmonella*, *Shigella* or *S. aureus*.

Currently in Mexico there are rapid immunochemical tests that simultaneously detect rotavirus, astrovirus, and adenovirus in stool, and others that detect G1 and GII norovirus. In the case of hospitalized or immunocompromised patients, the detection of multiple enteric pathogens (rotavirus, astrovirus, norovirus, sapovirus, and F40/F41 adenoviruses) by molecular biology systems such as Luminex® or FilmArray® is cost-effective. A basic review of these viral agents is presented.

Keywords: adenovirus, astrovirus, norovirus, viral gastroenteritis, Luminex FilmArray, children.

*Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de S.L.P.

**Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, S.L.P.

***Servicio de Infectología, Hospital Regional ISSSTE Morelia, Michoacán

****Servicio de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara

*****Servicio de Infectología del IMSS, Celaya, Guanajuato

*****Hospital de Especialidades Pediátricas, León, Guanajuato

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez

Unidad de Investigación en Pediatría

Instituto San Rafael. Anáhuac 460, Barrio de Tequisquiapan. C.P. 78250, San Luis Potosí, México.

Dirección electrónica: reyes_gu@yahoo.com

Introducción

En 1972 se identificó el primer virus asociado a diarreas, al cual se le denominó virus Norwalk, actualmente llamado norovirus. En 1973, mediante microscopía electrónica se detectó el rotavirus, y dos años después se detectó el astrovirus humano.^{1,2} Con la llegada de la biología molecular, actualmente se reconocen los adenovirus entéricos, coronavirus, picornavirus, pestivirus, parechovirus, aichivirus y torovirus como agentes emergentes que causan diarreas en humanos. A pesar de la utilización de la biología molecular, aún existen entre 30 y 50% de episodios de diarrea aguda en niños, en quienes no se encuentra un agente etiológico.³⁻⁸ En esta revisión se tratarán las características más relevantes de los agentes etiológicos más frecuentes, que no sea el rotavirus, de los calicivirus humanos (norovirus y sapovirus), adenovirus entéricos (Adv) y astrovirus (HASTV y MASTV).

Calicivirus humanos

Características estructurales y clasificación
De acuerdo con la clasificación internacional, los calicivirus humanos (HUCVs) pertenecen a la familia Caliciviridae, la cual contiene cinco géneros (*Lagovirus*, *Nebrovirus*, *Norovirus*, *Sapovirus* y *Vesivirus*). Los dos primeros HUCVs en ser detectados fueron el norovirus (NoVs) y el Sapporo.⁹⁻¹²

El tamaño de los HUCVs va desde los 27 hasta los 40 nm de diámetro. Tienen cápside de simetría icosaédrica, la cual contiene 32 depresiones o valles en forma de copa (motivo por el cual recibieron el nombre de calicivirus). Como la mayoría de los virus entéricos, los HUCVs no contienen envoltura lipídica. El genoma está compuesto por una sola cadena lineal de ARN (ssARN) en sentido positivo de casi 8 Kb de tamaño.^{2,9,13-14}

Entre los HUCVs, el de mayor importancia clínica y epidemiológica es el norovirus. Por sus diferencias en secuencias, los NoVs se agrupan en cuatro genotipos (GI, GII, GIII y GIV). A nivel mundial, los genotipos predominantes son los GI y GII. Además de la clasificación por genotipos, los NoVs se han subclasificado en agentes (o cepas) como Bristol, Desert Strom, Desert Shield, Hawaii, Heba, LordSale, Melksham, Mexico, Montgomery Country, Norwalk, Snow Mountain, Southampton y Toronto.^{10,11,13,15,16,18,19}

En el caso del género *Sapovirus*, éste se divide en dos: los genotipos GI y GII. Cabe destacar que, aunque en la literatura se mencionan múltiples nombres de agentes (o cepas) de norovirus y sapovirus, taxonómicamente sólo se reconocen como especies a los Norwalk virus y Sapporo virus.^{9-11,16,18,19}

Epidemiología

Las vías de transmisión de los HUCVs son la oral-fecal, persona a persona (mediante aerosoles), por contaminación de alimentos y por fómites. Los principales alimentos asociados a brotes por HUCVs son agua, hielo, mariscos, crustáceos y ensaladas. Es importante mencionar que en cuanto a los moluscos de tipo bivalva, al filtrar el agua éstos acumulan y concentran a los HUCVs (y también a los aichi virus), pero estos virus no se replican en el molusco.^{1,7,10,13,15-17}

De manera similar al rotavirus, los HUCVs tienen una alta tasa de infectividad. En parte esto se debe a la baja dosis infecciosa y a que se empieza a excretar 12 horas antes del inicio del cuadro y hasta dos semanas después de que se resolvió.²

Usualmente los HUCVs son agentes relacionados con brotes asociados a una fuente común. Desde finales de la década de 1970 se han descrito brotes en banquetes, restaurantes, hoteles, asilos de ancianos, hospitales y clínicas psiquiátricas, guarderías, e incluso en ciudades con fuentes comunes de agua.^{1,20} Los HUCVs causan el 50% de los brotes epidémicos de gastroenteritis aguda en el Reino Unido, Estados Unidos, Finlandia, Suecia, Holanda, Alemania y Japón. A nivel mundial, en niños menores de 60 meses los HUCVs causan entre 8 y 15% de los episodios de diarreas, el 13.8% de las hospitalizaciones por diarreas y el 9.9% de las muertes asociadas a esta enfermedad.^{5,7,18,21-26} En países desarrollados, los HUCVs son la principal causa de brotes asociados con agua y alimentos contaminados y son la segunda causa de gastroenteritis aguda esporádica (sólo después del rotavirus). Su frecuencia en pacientes pediátricos con casos de gastroenteritis aguda no asociada a brotes varía entre 12 y 36% (dependiendo del país de estudio, el grupo de edad, el método de detección utilizado, entre otros). En adultos se ha estimado una frecuencia cercana al ~6.5%. También los HUCVs causan aproximadamente el 10% de la diarrea del viajero en adultos que viajan de Estados Unidos a México.^{5,7,18,21-27}

Mientras que en países en vías de desarrollo, para los 10 años de edad entre 70 y 90% de los niños son seropositivos, y en países desarrollados sólo entre 50 y 70% de los adultos mayores de 50 años son seropositivos.^{5,7,18,21-26}

En países de bajo ingreso económico, dependiendo del grupo de edad y la gravedad de la gastroenteritis no asociada a brotes, los norovirus causan entre 9 y 42% de los casos. Por el contrario, en países de ingreso económico medio-bajo, la frecuencia varía entre 8 y 17%. En cuanto a los genotipos de los norovirus, el más frecuente es el GII (73-87%), seguido por el GI (11.8-24%) y GIV (0-0.5%).²⁸

Del sapovirus se ha estimado que es el segundo agente en frecuencia dentro de la familia de los calicivirus humanos. Aunque existen muy pocos estudios, se ha estimado que su prevalencia en niños va desde 1 hasta 5.7%, y en adultos es cercana a 7.2%.^{11,19} En cuanto a la estacionalidad de los HUCVs, se ha reportado que su transmisión puede ocurrir a lo largo de todo el año, sin embargo, en lugares templados como China, Bangladesh, Taiwán, Brasil, entre otros, es más frecuente durante el invierno y el verano. Se sabe que la estacionalidad depende de factores como la lluvia, la humedad y la temperatura.²⁸

Cuadro clínico

En ausencia de otros factores (desnutrición, inmunosupresión, senectud, embarazo, etc.), la infección por HUCVs es leve y autolimitada. El periodo de incubación es corto y dura entre 24 y 48 horas. La excreción de partículas virales empieza 12 horas antes del inicio de los síntomas, y llega a su máximo nivel al comienzo de la enfermedad y puede durar hasta dos semanas.^{5,7,18,21-27}

Las manifestaciones clínicas duran entre 12 y 60 horas y se caracterizan por vómito (el cual es más frecuente

en niños, y en adultos este síntoma se puede presentar en proyectil y diarrea de tipo acuosa, sin moco ni sangre, a diferencia de infecciones por enterobacterias o por adenovirus entéricos); otros síntomas son dolor abdominal tipo cólico, cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. La enfermedad puede producir trastornos hidroelectrolíticos, y en ancianos son causa de hospitalización.^{5,7,18,21-27} Al igual que todos los agentes que se estudian aquí, no existe tratamiento específico ni vacunas disponibles. El tratamiento de la gastroenteritis por estos agentes es sintomático y de soporte. Los HUCVs se destruyen al cocinar los alimentos durante más de un minuto a 90 °C. En el caso del saneamiento de agua y en comparación con los rotavirus, los HUCVs tienen mayor resistencia a la cloración.²⁹

Diagnóstico

Como sucede con la mayoría de los virus entéricos, hasta la fecha no existen método de cultivo para los HUCVs. Actualmente se cuenta con dos técnicas de diagnóstico clínico accesible y ampliamente utilizado. La primera son las pruebas rápidas mediante inmunoensayos cromatográficos en heces; y la otra con que ahora contamos en México son pruebas rápidas que detectan los genotipos I y II del norovirus, ya sea solos o de manera simultánea con el rotavirus. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas depende del grupo de edad del paciente, así como la correcta realización de la técnica, pero en general se encuentran por encima del 95-97%.^{8,30-38}

En el caso de brotes asociados a una fuente común o en pacientes críticos, actualmente existen sistemas de biología molecular (qRT-PCR multiplex o reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción en tiempo real múltiple) validados para el diagnóstico de patógenos entéricos; con esta tecnología el beneficio supera al costo. Los sistemas de detección múltiples autorizados para diagnóstico clínico que localizan los norovirus GI y GII son el FilmArray GI panel® (Biomereux), xTag Gastrointestinal Pathogen Panel® (Luminex), Verigene® y Allplex GI Assay® (Seegene). Estos sistemas detectan entre nueve y 25 patógenos y entregan el resultado entre una y ocho horas. Tanto el sistema de Luminex como el de Seegen son capaces de diferenciar entre los norovirus GI y GII y los sapovirus.^{8,30-38}

La principal ventaja de las técnicas de biología molecular (para la detección de todos los patógenos que se tratan en este capítulo) se da en pacientes hospitalizados. Esto se debe a que las técnicas de biología molecular tienen mayor sensibilidad que las pruebas rápidas. Además, como se mencionó, ofrecen la detección de entre nueve y 25 patógenos en un lapso que va desde una hasta ocho horas. Lo anterior tiene un efecto en el control de las infecciones, la reducción en el uso de antibióticos y de otras pruebas de laboratorio y una disminución en la duración de la estancia hospitalaria.^{8,30-38}

Sin embargo, también hay inconvenientes con las técnicas de biología molecular. Por ejemplo, la presencia de sustancias inhibidoras en las heces podría dar falsos negativos; es posible que la alta sensibilidad de estas pruebas cause falsos positivos por contaminación cruzada; incluso, hasta en un tercio de sujetos sanos se ha detectado algún patógeno, el cual no necesariamente es viable o infeccioso. Las técnicas de biología molecular permiten detectar cantidades

muy bajas del patógeno, el cual puede ser detectado durante más tiempo que el que se logra mediante el uso de pruebas rápidas. En la actualidad se desconoce la relevancia clínica de la excreción prolongada de algunos microorganismos.^{8,30-38}

Adenovirus entéricos

Características estructurales y clasificación

La primera epidemia de gastroenteritis causada por adenovirus humano se reportó en 1975. Los adenovirus humanos (Adv) o mastadenovirus humanos (nombre taxonómico utilizado desde 1999) pertenecen a la familia Adenoviridae, género *Mastadenovirus*.^{12,39,40}

Los Adv son virus de ADN de doble cadena con un genoma de 33 a 45 kb de longitud y su cápside es icosaédrica de 70 a 80 nm de diámetro. Como todos los virus tratados en este capítulo, éstos tampoco contienen envoltura. De todas las proteínas estructurales, las pentonas III y IIIa participan en la penetración celular, y las fibras de hemaglutinina permiten la unión con los receptores virales.^{12,39,40}

La familia de los Adv que infecta a humanos y otros animales es muy grande. Estos virus además de gastroenteritis aguda pueden causar infección respiratoria, conjuntivitis y cistitis hemorrágica. Con base en sus características de hemaglutinación los Adv se dividen en cuatro grupos (I al IV), por su capacidad oncogénica en siete subgrupos (A-G) y por las pruebas de neutralización en 47 serotipos.^{12,39-41}

La mayoría de las gastroenteritis por Adv entéricos son causadas por los serotipos F40 y F41, y son infrecuentes las infecciones gastrointestinales por los serotipos A12, A18, A31, C1, C2, C5 y C6.^{11,12,39-42}

Epidemiología

Actualmente los Adv entéricos son la cuarta causa de diarrea de origen viral, por detrás del rotavirus, los HUCVs y el HASTV. En países desarrollados, los Adv entéricos contribuyen con entre 5 y 20% de las hospitalizaciones pediátricas por diarrea. En países en desarrollo, aunque existe poca información, estos virus causan entre 0.6 y 14% de las gastroenteritis agudas en niños menores de cinco años. Se ha calculado que a nivel mundial, en niños menores de 60 meses los adenovirus humanos provocan entre 2 y 3.6% de los episodios de diarreas, el 4.7% de las hospitalizaciones y el 3.1% de las muertes por esta enfermedad.^{5,11,40,43-45}

En países desarrollados las tasas de hospitalización por Adv entéricos van desde 0.7 hasta 7.9%, en cambio, en países en vías de desarrollo dicha tasa puede ser hasta de 30%. En México se ha descrito que los Adv causan aproximadamente el 12% de las diarreas en niños que requirieron hospitalización.^{5,11,40,43-45} A diferencia de lo observado en los casos de rotavirus, norovirus y HASTV, las diarreas por Adv no muestran una tendencia estacional. Por ejemplo, en Holanda, Bangladesh, Estados Unidos, Australia, Taiwán y Brasil se han registrado cambios en el serotipo circulante a lo largo de todo el año, aunque en Bangladesh se ha informado un incremento de la incidencia de Adv en época de sequías. En particular los Adv F40 y F41 se han reportado como agentes

causales de brotes de gastroenteritis en hospitales, cuneros y guarderías.^{5,11,40,43-45}

Los Adv entéricos se transmiten por vía directa de persona a persona. Hasta ahora no se ha demostrado que exista la transmisión por alimentos o por agua. Su persistencia en superficies lisas y rugosas a 4 y 20 °C es mayor que la reportada para los rotavirus. Bajo dichas condiciones, los Adv se pueden encontrar hasta 90 días después de ser depositados en la superficie.^{5,11,40,43-45} Con el advenimiento de las técnicas de biología molecular se ha reportado que las coinfecciones entre Adv y otros agentes va desde alrededor de 2 y 20%. Los agentes que con mayor frecuencia se encuentran en coinfección con los Adv entéricos son rotavirus, HASTV, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Cryptosporidium* spp., *Vibrio cholerae*, *Giardia lamblia* y *Escherichia coli*.

Es importante enfatizar en que no es infrecuente la detección de los Adv entéricos en heces de individuos asintomáticos, de hecho, en estos casos la excreción de Adv en heces ocurre durante un periodo prolongado. Debido a lo anterior, en muchas ocasiones queda la duda de si en verdad el Adv entérico es el agente causal o no de la infección.^{5,11,40,43-45}

Cuadro clínico

En promedio, el periodo de incubación suele ser de cinco días (con un rango que va de tres hasta 10 días). En el caso particular de los Adv F40 y F41, el cuadro diarreico dura entre ocho y 12 días (rango de dos a 21 días). Aunque la excreción fecal del Adv 40 y 41 se relaciona con la presencia de síntomas, mediante técnicas de biología molecular se ha observado que casi 2% de los individuos sanos presentan excreción asintomática.^{5,11,40,43-45}

En comparación con los rotavirus, los norovirus o incluso con las enterobacterias, el cuadro clínico de la gastroenteritis por Adv es más leve. Éste se caracteriza por la presencia de vómito (en escasa cantidad), fiebre de baja intensidad, diarrea acuosa (la cual sí puede contener moco y sangre), conjuntivitis no purulenta y síntomas respiratorios (rinorrea, tos, congestión nasal, coriza). Un tercio de los pacientes con gastroenteritis por Adv refieren tos y/o coriza. De manera similar a otras infecciones gastrointestinales, se ha reportado intolerancia a la lactosa. Este fenómeno se suele presentar en uno de cada cinco infectados y dura entre cinco y siete meses.^{5,11,40,43-45}

Diagnóstico

De manera experimental, los adenovirus se pueden detectar mediante todas las variantes de microscopía electrónica, sin embargo, en la práctica clínica cotidiana esto no es viable. A diferencia de otros virus, sí es posible cultivar los Adv en líneas celulares como la Graham 294, TMCK y PLC/PRF/5. En la actualidad el cultivo viral ya no es un método de diagnóstico clínico útil.^{8,30-38,43,44}

Ahora existen pruebas rápidas (inmunoensayos cromatográficos) que pueden detectar por sí solo al adenovirus, o es posible detectar conjuntamente el Adv F40 y F41 con astrovirus y rotavirus. Finalmente, existen técnicas de qRT-PCR múltiple no cuantitativas disponibles en el mercado para realizar la detección molecular de estos virus. Las plataformas validadas por la Food and Drug Administration (FDA) y la Comisión Federal para

la Protección Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) empleadas para la detección de los Adv F40 y F41 son el FilmArray GI Panel® (Biomereux), el xTag Gastrointestinal Pathogen Panel® (Luminex) y el Allplex GI Assay® (Seegene).^{8,30-38,43,44}

Astrovirus humano

Estructura y clasificación

El astrovirus humano (HASTV) fue detectado por primera vez en 1975 en niños con gastroenteritis aguda. De los HASTV, o también taxonómicamente denominados mastadenovirus humano (MASTV), se han descrito cuatro especies que afectan al ser humano (MASTV 1, 6, 8 y 9). Estos virus pertenecen a la familia Astroviridae, género *Mamastovirus*. Los astrovirus pueden infectar a un gran número de animales, como vacas, ovejas, gatos, perros, cerdos, ratas, ratones, venados, pollos, murciélagos, pavos y patos.^{12,46-49}

Los HASTV son virus de tamaño pequeño (28 a 41 nm), sin envoltura y se les dio este nombre debido a que morfológicamente parecen una estrella de cinco a seis puntos. El genoma está compuesto por una molécula de ARN de cadena simple en sentido positivo de estructura lineal (ssARN) de entre 6.4 y 7.7 Kb de longitud. A diferencia de otros virus, su genoma se encuentra poliadensilado, lo cual les confiere una mayor resistencia al medio. Al igual que los rotavirus y los calicivirus, los astrovirus contienen al inicio de su genoma la proteína vpg, la cual también evita la degradación del genoma por la célula infectada.^{12,46-49}

De la especie MASTV 1 actualmente se reconocen dos genogrupos (A y B), que a su vez se dividen en ocho serotipos y ocho genotipos. El genogrupo A contiene a los genotipos HASTV 1-5 y el HASTV 8, y el genogrupo B contiene a los genotipos HASTV 6 y HASTV 7. En cuanto a la especie MASTV 6 se reconocen tres serotipos, MLB1, MLB2 y MLR3. Para el MASTV 8 hay cuatro serotipos, VA2/HMO-4, VA4, VA5 y BF34. Finalmente, para el MASTV 9 hay dos serotipos VA1/HMO-C y VA3/HMO-B.^{12,46-49}

Epidemiología

Los HASTV se transmiten mediante la vía fecal-oral, ya sea tanto de forma directa como a través de agua o alimentos contaminados. Existen múltiples reportes de brotes de gastroenteritis por HASTV asociados a una fuente común, en guarderías, hospitales e instalaciones militares.

La mayoría de estos brotes han sido causados por la ingesta de alimentos no cocinados (en especial ostras y otros bivalvos) y aguas contaminadas.⁴⁶⁻⁵² Los HASTV participan con aproximadamente entre 2 a 9% de los casos de diarreas esporádicas no bacterianas en niños, sin embargo, hay reportes con frecuencias de hasta 60%. Éste es un virus que afecta sobre todo a la población pediátrica, en particular a niños menores de dos años de vida. También se puede presentar en ancianos e inmunocomprometidos.⁴⁶⁻⁵²

Se estima que a nivel mundial la incidencia promedio del HASTV es de 7% en áreas urbanas y de 23% en zonas rurales. La frecuencia de hospitalización en niños con HASTV va de 2 a 16%. Globalmente, en 60 meses los astrovirus humanos causan entre 2.3 a 4% de los episodios de diarreas, el 3% de las hospitalizaciones por diarreas y el 2.1% de las muertes

por esta enfermedad. Aunque existen informes que indican que para los nueve años de vida, el 90% de la población ya es seropositiva para este virus.⁴⁶⁻⁵⁴

Entre los seis y 12 meses de edad, 4% de los niños son seropositivos, cifra que se incrementa a 65% entre los tres y cuatro años y a 87% entre los cuatro y cinco años de edad. Del HASTV 1 el genotipo más frecuente es el 1, seguido por los genotipos 2, 4, 3 y excepcionalmente se detectan los genotipos 5-8.^{48,51,53-55}

La prevalencia de infección asintomática que se ha descrito en Bangladesh, Francia, Guatemala y Tailandia es de 2%, lo cual es muy similar a lo reportado en México (2.5%). En otros estudios realizados en nuestro país, la prevalencia de infección sintomática en niños con prueba a rotavirus negativa fue de 5.4%. En aquellos niños con prueba positiva para rotavirus se ha estimado una prevalencia de 3% de manera sintomática y de 2.7% de forma asintomática del HASTV.^{48,51,53-55}

La estacionalidad de los HASTV depende de la región geográfica, ya que se presentan picos tanto en invierno como en verano, con disminución en su incidencia durante otoño y primavera. En las regiones templadas, el mayor pico se da durante el invierno, mientras que en regiones tropicales se presenta durante la época de lluvias, que usualmente ocurre durante el verano.⁴⁶⁻⁵⁴

Cuadro clínico

En los HASTV el periodo de incubación se ha calculado entre cuatro y cinco días. Esta infección se caracteriza por diarrea acuosa que dura en promedio dos a tres días (aunque puede durar hasta 14 días). En comparación con el rotavirus o bacterias como *Salmonella*, *Shigella* o *S. aureus*, el cuadro es moderado.^{48,49,54}

En general la gastroenteritis por HASTV inicia con cefalea, fiebre, náusea, dolor abdominal y ocasionalmente vómito. Luego aparece la diarrea acuosa con dos a seis evacuaciones diarias. En inmunosuprimidos la infección puede ser crónica. En los adultos rara vez se presentan síntomas, y en los casos donde éstos aparecieron, se refirieron como leves. Se ha descrito intolerancia a monosacáridos transitoria y alergia a la proteína de leche de vaca más prolongada en la infección por astrovirus que en la causada por rotavirus o norovirus. En inmunocomprometidos produce gastroenteritis, aunque ocasionalmente se puede complicar con meningoencefalitis asociada al astrovirus.^{48,49,54} Este agente puede ser infecciosamente viable en superficies lisas y rugosas (incluyendo el papel de baño) durante 60 a 90 días, a 20 y 4 °C, respectivamente.^{48,49,54}

Diagnóstico

Al igual que los ADV entéricos, y a diferencia de los rotavirus y calicivirus, los astrovirus se pueden cultivar. Usualmente el cultivo está reservado para protocolos de investigación y se utilizan células de riñón embrionario o la línea celular HT-29. La microscopía electrónica y la inmunofluorescencia en cultivos celulares son métodos de detección aceptables. Sin embargo, el costo, la dificultad técnica y el tiempo de procesamiento hacen que estas técnicas sean poco útiles.

Actualmente contamos con pruebas de ELISA con base en anticuerpos monoclonales que han demostrado

una sensibilidad y especificidad de más de 90%. También se cuenta con pruebas rápidas (inmunoensayos cromatográficos) que detectan los HASTV junto con el rotavirus y los adenovirus F40 y F41. La sensibilidad y especificidad que se logra con la RT-PCR es mucho mayor que por los métodos anteriores. Finalmente, existen dos sistemas qRT-PCR múltiple que detectan de manera simultánea con otros patógenos a los HASTV, éstos son el FilmArray GI Panel® (Biomereux) y el Allplex GI Assay® (Seegene).^{8,30-38,43,44,48,49,54}

Otros virus

Se ha descrito una serie de virus en muestras de heces de individuos con gastroenteritis, pero su rol como agente causal no ha sido bien aclarado. Entre ellos se incluyen los coronavírus, aichivirus, parvovirus, pestivirus y enterovirus.^{3,46,56-62} Los coronavirus son agentes de 180-200 nm de diámetro con aspecto de corona solar por microscopía electrónica. Éstos causan gastroenteritis en animales e infección del tracto respiratorio en humanos. Los coronavirus han sido encontrados en evacuaciones de niños con diarrea, en recién nacidos con enterocolitis necrosante y en el epitelio intestinal de un niño de 13 años fallecido por diarrea. El hallazgo de partículas similares a coronavirus en heces se debe interpretar con cautela, pues puede corresponder a epitelio intestinal alterado.^{3,46,56-62}

Los aichivirus pertenecen a la familia Picornaviridae y actualmente se reconocen seis especies (A-F). Estos virus se adquieren por ingestión de ostiones contaminados. La mayoría de los reportes señalan que estos virus se suelen presentar en brotes asociados a alimentos, sobre todo en Japón. La infección subclínica es mucho más frecuente que la enfermedad sintomática. La principal manifestación clínica es gastroenteritis aguda caracterizada por fiebre moderada, diarrea secretora, vómito, artralgias, mialgias y malestar general.^{56,58,62}

Prevención de brotes

La mayoría de las diarreas virales diferentes al rotavirus cursan con brotes de gastroenteritis asociadas con alimentos, por lo que la prevención de estos brotes debe estar enfocada a cuneros, estancias o jardines infantiles, centros educativos, hospitales, asilos de ancianos, cárceles, cruceros turísticos, entre otros.

El lavado de manos, superficies y alimentos es la medida más eficaz para evitar o mitigar un brote de gastroenteritis aguda. En cuneros o asilos, el personal encargado de preparar los alimentos no debe cambiar pañales. En caso de brotes, se recomienda aplicar medidas de aislamiento de contacto de los pacientes sospechosos o enfermos.

Los agentes virales entéricos tienen la capacidad de sobrevivir durante varios días en superficies lisas. Los astrovirus y adenovirus son viables en superficies lisas durante 90 días a 4 °C o durante 30 a 60 días a 20 °C. Inclusive se ha demostrado que ambos virus se pueden encontrar en el papel higiénico. Aunque los coronavirus humanos se inactivan a 90 °C durante un minuto, estos virus no se inactivan mediante la cloración de agua. En el caso de los norovirus,

se pueden inactivar mediante calor o con grandes concentraciones de cloro en agua (>10 mg/L). Es importante mencionar que la mayoría de los brotes descritos se han dado por ingesta de alimentos crudos, ya sea por contaminación por parte de quien manipula los alimentos o por mariscos que crecen en aguas contaminados.

Conflicto de intereses: ninguno.
Financiamiento: ninguno.

Referencias

1. Becker, K.M., Moe, C.L., Southwick, K. y MacCormack, J.N., "Transmission of Norwalk virus during a football game", *N Engl J Med*, 2000, 343: 1223-1227.
2. Atmar, R.L., Opekun, A.R., Gilger, M.A., Estes, M.K., Crawford, S.E., Neill, F.H. y Graham, D.Y., "Norwalk virus shedding after experimental human infection", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14 (10): 1553-1557. doi:10.3201/eid1410.080117.
3. Chikhi-Brachet, R., Bon, F., Toubiana, L., Pothier, P., Nicolas, J.C., Flahault, A. y Kohli, E., "Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France", *J Clin Microbiol*, 2002, 40 (11): 4266-4272.
4. Wilhelmi, I., Roman, E. y Sánchez-Fauquier, A., "Viruses causing gastroenteritis", *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9: 247-262.
5. Roman, E., Wilhelmi, I., Colomina, J., Villar, J., Cilleruelo, M.L., Nebreda, V., Del Álamo, M. y Sánchez-Fauquier, A., "Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children", *J Clin Microbiol*, 2003, 52: 435-440.
6. Finkbeiner, S.R., Allred, A.F., Tarr, P.I., Klein, E.J., Kirkwood, C.D. y Wang, D., "Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery", *PLOS Pathog*, 2004, 4 (2). doi:10.1371/journal.ppat.1000011.t001.
7. Ko, G.P., García, C., Jiang, Z.D., Okuyesen, P.C., Belknap, Gerson, J., Glass, R.I. y DuPont, H.L., "Noroviruses as a cause of traveler's diarrhea among students from the United States visiting Mexico", *J Clin Microbiol*, 2005, 43 (12): 6126-6129.
8. Guarino, A. y Giannattasio, A., "New molecular approach in the diagnosis of acute diarrhea: advantages for clinicians and researchers", *Curren Opin Gastroenterol*, 2011, 27: 24-29.
9. Bull, R.A., Hansman, G.S., Clancy, L.E., Tanaka, M.M., Rawlinson, W.D. y White, P.A., "Norovirus recombination in ORF1/ORF2 overlap", *Emerg Infect Dis*, 2005, 11 (7): 1079-1084.
10. Bull, R.A., Tanaka, M.M. y White, P.A., "Norovirus recombination", *J Gen Virol*, 2007, 88: 3347-3350. doi: 10.1099/vir.0.8321-0.
11. Kittigul, L., Pombubpa, K., Taweekate, Y., Yeephoo, T., Khamrin, P. y Ushijima, H., "Molecular characterization of rotaviruses, noroviruses, sapovirus, and adenovirus in patients with acute gastroenteritis in Thailand", *J Med Virol*, 2009, 81: 345-353.
12. ICTV taxonomy clasification, <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (fecha de consulta: 8 de mayo de 2019).
13. Fullerton, S.W.B., Blaschke, M., Coutard, B., Gebhardt, J., Gorbatenya, A., Canard, B., Tucker, P.A. y Rohayem, J., "Structural and functional characterization of sapovirus RNA-dependent RNA polymerase", *J Virol*, 2007, 81 (4): 1585-1871.
14. Choi, J.M., Hutson, A.M., Estes, M.K. y Prasad, V.V., "Atomic resolution structural characterization of recognition of histo-blood group antigens by Norwalk virus", *PNAS*, 2008, 105 (27): 9175-9180.
15. Honma, S., Nakata, S., Numata, K., Kogawa, K., Yamashita, T., Oseto, M. y Chiba, S., "Epidemiological study of prevalence of genogroup II human calicivirus (Mexico virus) infections in Japan and Southeast Asia as determined by enzyme-linked immunosorbent assay", *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (9): 2481-2484.
16. Parker, T.D., Kitamoto, N., Tanaka, T., Hutson, A.M. y Estes, M.K., "Identification of genogroup I and genogroup II broadly reactive epitopes on the norovirus capsid", *J Virol*, 2005, 79 (12): 7402-7409.
17. Vidal, R., Roessler, P., Solaro, V., Vollaire, J., Jiang, X., Matson, D.O., Mamani, N., Prado, V. y O'Ryan, M.L., "Novel recombinant norovirus causing outbreaks of gastroenteritis in Santiago, Chile", *J Clin Microbiol*, 2006; 44 (6): 2271-2275.
18. Nakata, S., Honma, S., Numata, K., Kogawa, K., Ukae, S., Adachi, N., Jiang, X., Estes, M.K., Gatheru, Z., Tukei, P.M. y Chiba, S., "Prevalence of human calicivirus infections in Kenya as determined by enzyme immunoassays for three genogroups of the virus", *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (11): 3160-3163.
19. Martella, V., Lorusso, E., Banyai, K., Decaro, N., Corrente, M., Elia, G., Cavalli, A., Radogna, A., Constantini, V., Saif, L.J., Lavazza, A., Di Trani, L. y Buonavoglia, C., "Identification of a porcine calicivirus related genetically to human sapoviruses", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (6): 1907-1913.
20. Lamhoujeb, S., Fliss, I., Ngazoa, S.E. y Jean, J., "Evaluation of the persistence of infectious human noroviruses on food surfaces by using real-time nucleic acid sequence-based amplification", *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74 (11): 3349-3355.
21. Lopman, B.A., Brown, D.W. y Koopmans, M., "Human calicivirus in Europe", *J Clin Virol*, 2002, 24: 137-160.
22. O'Neill, H.J., McCaughey, C., Wyatt D.E., Mitchell, F. y Coyle, P.V., "Gastroenteritis outbreaks associated with Norwalk-like viruses and their investigation by nested RT-PCR", *BMC Microbiology*, 2001, 1 (1): 14.
23. Tavares Borges, A.M., Socrates Teixeira, J.M., Sucasa da Costa, P.S., Gimenes Giugliano, L., Saouza Fiaccadori, F., De Carvalho e Franco, R., Diederichsen de Brito, W.M.E., Gagliardi Leite, J.P. y De Paula Cardoso, D.D.D., "Detection of calicivirus from fecal from children with acute gastroenteritis in the West Central region of Brazil", *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2006, 101 (7): 721-724.
24. Monica, B., Ramani, S., Banerjee, I., Primrose, B., Iturriaga-Gomara, M., Gallimore, C., Brown, D.W., Moses, P.D., Gray, J.J. y Kang, G., "Human calicivirus in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India", *J Med Virol*, 2007, 79 (5): 554-555.

25. Sdiri-Loulizi, K., Gharbi-Khelifi, H., De Rougemont, A., Chouchane, S., Sakly, N., Amart-Balay, K., Hassine, M., Guediche, M.N., Aouni, M. y Pothier, P., "Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (4): 1349-1355.
26. Lanata, C.F. et al., "Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review", *PLoS One*, 2013, 8 (9): e727788.
27. García, C., DuPont, H., Long, K.Z., Santos, J.I. y Ko, G.P., "Asymptomatic norovirus infection in Mexican children", *J Clin Microbiol*, 2006, 44 (8): 2997-3000.
28. Mans, J., "Norovirus infections and disease in lower-middle and low-income countries, 1997-2018", *Viruses*, 2019, 11: pii: E431.
29. Royal, E. y Locker, N., "Translational control during calicivirus infection", *Viruses*, 2016, 8 (104). doi:10.3390/v8040104.
30. Platt-Mills, J.A., Liu, J. y Houpt, E.R., "New concepts in diagnostics for infectious diarrhea", *Mucosal Immunol*, 2013, 6: 876-885.
31. Menguele, C., Mansuy, J.M., Prere, M.F. et al., "Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stools samples from diarrheic patients", *Clinic Microbiol Infect*, 2013, 19: E458-E465.
32. Deng, J., Luo, X., Wang, R. et al., "A comparison of Luminex xTAG® Gastrointestinal Pathogen Panel (xTAG GPP) and routine tests for the detection of enteropathogens circulating in Southern China", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 83: 325-330.
33. Goldenberg, S., Bacelar, M., Brazier, P., Bisnauthsing, K. y Edgeworth, J.D., "A cost benefit analysis of Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel for detection of infectious gastroenteritis in hospitalised patients", *J Infect*, 2015, 70: 504-511.
34. Van, L.L. y Roestenberg, M., "Clinical consequences of new diagnostic tools for intestinal parasites", *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21: 520-528.
35. Vocale, C., Rimoldi, S.G., Pagani, C. et al., "Comparative evaluation of the new xTAG GPP multiplex assay in the laboratory diagnosis of acute gastroenteritis. Clinical assessment and potential application from a multicenter Italian study", *Int J Infect Dis*, 2015; 34: 33-37.
36. Nicholson, M.R., Van Horn, G.T., Tang, Y.W. et al., "Using multiplex molecular testing to determine the etiology of acute gastroenteritis in children", *J Pediatr*, 2016, 176: 50-56.
37. Alejo-Cancho, I., Fernández Avilés, F., Capón, A. et al., "Evaluation of a multiplex panel for diagnosis of acute infectious diarrhea in immunocompromised hematologic patients", *PLoS One*, 2017, 12: e0187458.
38. Piralla, A., Lunghi, G., Ardissino, G. et al., "FilmArray™ GI Panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea", *BMC Microbiol*, 2017, 17: 111. Grimwood, K., Carzino, R., Barnes, G.L. y Biship, R.F., "Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992", *J Clin Microbiol*, 1995, 33 (1): 131-136.
39. Hsiao-Chuan, L., Chuan-Liang, K., Chun-Yi, L., Chun-Nan, L., Ting-Fang, C., Ping-Ing, L., Hsin-Yi, T., Hwei-Ling, H., Chin-Yun, L. y Li-Min, H., "Enteric adenovirus infection in children in Taipei", *J Microbiol Immunol Infect*, 2000, 33: 176-180.
40. Lehmkuhl, H.D., DeBey, B.M. y Cutlip, R.C., "A new serotype adenovirus isolated from a goat in the United States", *J Vet Diagn Invest*, 2001, 13: 195-200.
42. Soares, C.C., Volotao, E.M., Alburquerque, M.C.M., Nogueira, C.M., Linhares, R.E.C., Volokhov, D., Chizhikov, V., Lu, X., Erdman, D. y Santos, N., "Genotyping of enteric adenovirus by using single-stranded conformation polymorphism analysis and heteroduplex mobility assay", *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (4): 1723-1726.
43. Moore, P.L., Steele, A.D. y Alexandre, J.J., "Relevance of commercial diagnostic test to detection of enteric adenovirus infections in South Africa", *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (4): 1661-1663.
44. Zlateva, K.T., Maes, P., Rahman, M. y Van Rast, M., "Chromatography paper strip sampling of enteric adenovirus type 40 and 41 positive stool specimens", *Virology Journal*, 2005, 2: 6. doi:10.1186/1743-422X-2-6.
45. Magalhaes, G.F., Nogueira, P.A., Fagundes Grava, A., Penatti, M., Pereira da Silva, L.H. y Puccinella Orlandi, P., "Rotavirus and adenovirus in Rodoná", *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2007, 102 (5): 555-557.
46. Finkenbeiner, S.R., Le, B.M., Holtz, L.R., Storch, G.A. y Wang, D., "Detection of newly described astrovirus MLB1 in stool samples from children", *Emerg Infect Dis*, 2009, 15 (3): 441-444. doi:10.3201/eid1503.081213.
47. Finkenbeiner, S.R., Kirwood, C.D. y Wang, D., "Complete genome sequence of a highly divergent astrovirus isolated from a child with acute diarrhea", *Virology Journal*, 2008, 5: 117. doi:10.1186/1743-422X-5-117.
48. Bochs, A., Pintó, R.M. y Guix, S., "Human astrovirus", *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27: 1048-1074.
49. Péröt, P., Lecuit, M. y Eloït, M., "Astrovirus diagnosis", *Viruses*, 2017, 9: 10.
50. Gaggero, A., O'Ryan, M., Noel, J.S., Glass, R.I., Monroe, S.S., Mamani, N., Prado, V. y Avedaño, L.F., "Prevalence of astrovirus infection among Chilean children with acute gastroenteritis", *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (12): 3691-3693.
51. Méndez-Toss, M., Griffin, D.D., Calva, J., Contreras, J.F., Puerto, F.I., Mota, F., Guiscafré, H., Cedillo, R., Muñoz, O., Herrera, I., López, S. y Arias, C.F., "Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections", *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (1): 151-157.
52. Liu, M.Q., Yang, B.F., Peng, J.S., Zhou, D.J., Tang, L., Wang, B., Liu, Y., Sun, S.H. y Ho, W.Z., "Molecular epidemiology of astrovirus infection in infants in Wuhan, China", *J Clin Microbiol*, 2007, 45 (4): 1308-1309.
53. Resque, H.R., Munford, V., Galera Castiho, J., Schmich, H., Ramos Caruzo, T.A. y Racz, M.L., "Molecular characterization of astrovirus in stool samples from children in São Paulo, Brazil", *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2007, 102: 969-974.
54. Cortez, V. et al., "Astrovirus biology and pathogenesis", *Annu Rev Virol*, 2017, 4: 327-348.
55. Silva, P.A., Santos, R.A., Costa, P.S., Teixeria, J.M., Giugliano, L.G., Andreasi, M.S., Leite, J.P., Schreier, E. y Cardoso, D.D., "The circulation of human astrovirus genotypes in the Central West Region of Brazil", *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2009, 104: 655-658.
56. Levett, P.N., Gu, M., Luan, B., Fearon, M., Stubberfield, J., Jamieson, F. y Petric, M., "Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structure viruses in a pediatric population", *J Clin Microbiol*, 1996, 34 (6): 1497-1501.
57. Yamashita, T., Sugiyama, M., Tsuzuki, H., Sakae, K., Suzuki, Y. y Miyazaki, Y., "Application of a 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 (8): 2955-2961.
58. Lau, S.K.P., Che, X.Y., Woo, P.C.Y., Wong, B.H.L., Cheng, V.C.C., Woo, G.K.S., Hung, I.F.N., Poon, R.W.S., Chan, K.H., Peiris, J.S.M. y Yuen, K.Y., "SARS coronavirus detection methods", *Emerg Infect Dis*, 2005, 11 (7): 1108-1110.
59. Yamashita, T., Ito, M., Kabashima, Y., Tsuzuki, H., Fujiura, A. y Sakae, K., "Isolation and characterization of a new species of kobuvirus associated with cattle", *J Gen Virol*, 2003, 84: 3069-3077.
60. Ito, M., Yamashita, T., Tsuzuki, H., Takeda, N. y Sakae, K., "Isolation and identification of a novel human parechovirus", *J Gen Virol*, 2004, 85: 391-398.
61. Ambert-Balay, K., Larrot, M., Bon, F., Giraudon, H., Kaplon, J., Wolfer, M., Lebon, P., Gendrel, D. y Pothier, P., "Prevalence and genetic diversity of aichi virus strain in stool samples from community and hospitalized patients", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (4): 1252-1258.
62. Yamashita, T., Sakae, K., Ishihara, Y., Isomura, S. y Utagawa, E., "Prevalence of newly isolated, cytopathic small round virus (aichi strain) in Japan", *J Clin Microbiol*, 1993, 31 (11): 2938-2943.