

## ARTICULOS DE REVISION



# ETIOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS. I. AGENTES VIRALES

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "CENTRO HABANA"

Dr. Raúl L. Riverón Corteguera\*

### RESUMEN

Se hace una revisión actualizada de los diferentes agentes virales causantes de diarrea tanto en el niño como en el adulto. Se describen las manifestaciones clínicas de los mismos y se hace énfasis en los rotavirus, agente de Norwalk y adenovirus, así como también en los diferentes métodos para su diagnóstico. Se destaca la importancia de la fisiopatología de las diarreas virales, particularmente la concierne a los rotavirus.

La enfermedad diarreica aguda constituye la primera causa de mortalidad infantil en el mundo en la actualidad.<sup>1</sup>

Es considerada como la causa individual más importante de malnutrición, enfermedad y muerte entre los niños menores de 5 años de los países subdesarrollados de Africa, Asia y América Latina. Aunque en los últimos años se han logrado avances en su prevención y tratamiento, todavía continúa siendo una de las más importantes causas de morbilidad y mortalidad en los niños de todo el mundo y muy especialmente de los países del Tercer Mundo.<sup>2-4</sup>

En 1986 se registraron en el mundo 15 millones 200 000 defunciones en menores de 5 años. De ellas, 5 millones 500 000 correspondieron a enfermedades diarreicas por sí solas y como causa asociada.<sup>5</sup> Esto representó un total de 15 000 defunciones por día, 625 por hora o 10 defunciones por segundo, lo que es una cifra alarmante. En algunas regiones del mundo las enfermedades diarreicas constituyen la tercera parte de los ingresos que se registran en los hospitales.<sup>6</sup>

\* Especialista de II Grado en Pediatría y Administración de Salud. Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad "General Calixto García". Jefe del Servicio de Enfermedades Diarreicas Agudas del Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana".

La causa de las enfermedades diarreicas agudas ha experimentado grandes avances en los últimos 15 años como consecuencia del desarrollo científico-técnico alcanzado a escala mundial. A principios de la década del 70 el diagnóstico causal de las enfermedades diarreicas sólo se lograba en el 10 al 20 % de los casos. En la actualidad, en los centros con un mayor desarrollo tecnológico, incluyendo aquellos que disponen de microscopia electrónica, inmunomicroscopia electrónica, inmunoensayo y medios de cultivo para aislar enterobacterias de todo tipo, sólo se logra alcanzar del 70 al 80 % de positividad.<sup>7-9</sup>

Los estudios para determinar la causa de las enfermedades diarreicas en la mayor parte de los países del mundo consideran a los virus responsables de más del 50 %, sobre todo en los meses de invierno, del 15 al 20 % hacen responsable de los mismos a las bacterias y alrededor del 8 al 10 % a los parásitos. Entre las bacterias la más comúnmente aislada ha resultado la *Escherichia coli* en todos sus tipos, y se ha registrado alrededor del 40 al 50 % de las diarreas bacterianas, la *Shigella* constituye entre el 5 y el 20 % y la *Salmonella*, el *Campylobacter* y otros agentes, entre el 25 y el 30 %, observándose variaciones de un país a otro y en las diferentes estaciones del año.<sup>10</sup>

## ETIOLOGIA

Las enfermedades diarreicas agudas son producidas principalmente por: virus, bacterias (incluyendo los vibrios), parásitos y hongos (figura 1).



FIGURA 1.

## VIRUS

La causa viral de la diarrea tuvo limitaciones en su diagnóstico hasta 1973 en que simultáneamente Bishop en Australia<sup>11</sup> y Flewett en Inglaterra<sup>12</sup> descubren los rotavirus haciendo estudios de mucosa duodenal, la que observan por microscopia electrónica. Posteriormente se han aislado un conjunto de virus causantes de diarrea, los cuales aparecen en la figura 2.

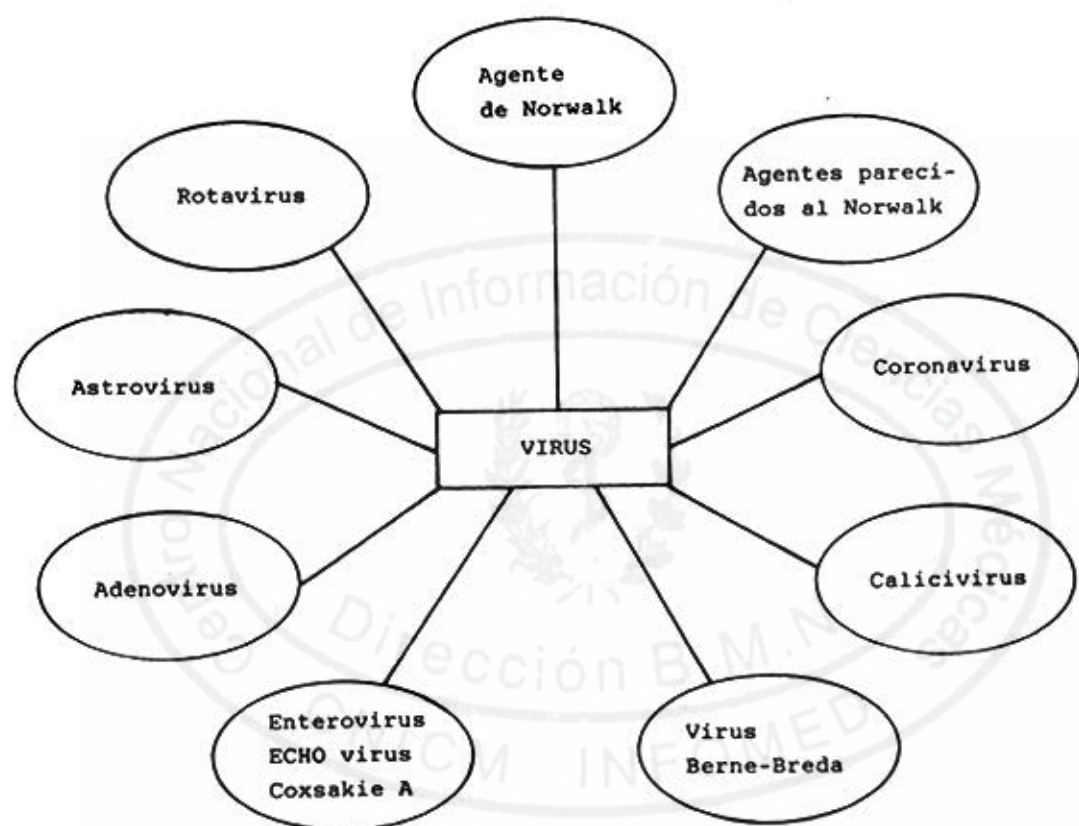


FIGURA 2.

## ROTAVIRUS

Los rotavirus tienen una amplia distribución mundial. La enfermedad se presenta entre los 6 y los 24 meses, con una incidencia mayor entre 9 y 12 meses. En los EE.UU. se aísla rotavirus en el 50 % de los niños hospitalizados, mientras que en los países subdesarrollados se observa en el 30 % de los niños hospitalizados por diarreas. Datos más limitados sugieren que la infección por rotavirus es a causa del 20 % aproximadamente de la



diarrea endémica y más del 90 % de las epidemias de diarreas en poblaciones cerradas.<sup>13,14</sup> La diarrea por rotavirus es más frecuente en el invierno en los países de clima templado, sin embargo, en los países tropicales no se observan diferencias estacionales. En Cuba, su aislamiento es más frecuente en los meses de invierno. Se considera que los rotavirus causan más de 1 millón o más de defunciones por diarreas y deshidratación anualmente en los países subdesarrollados del mundo.<sup>15</sup>

✕ La forma de transmisión es fecal-oral, pero es posible la misma por contaminación de las aguas, alimentos y el aire. La infección nosocomial por rotavirus se ha reportado principalmente en unidades de cuidados intensivos pediátricos, también en las guarderías infantiles.<sup>16-18</sup>

Los rotavirus pertenecen a la familia Reoviridae junto a otros 2 géneros, los reovirus y los orbivirus.<sup>19</sup> Causan diarreas en numerosas especies de mamíferos jóvenes como ratones, conejos, terneros, cerdos, monos y también en los humanos, y es su patogenicidad específica para cada especie.<sup>20,21</sup>

Los rotavirus son partículas de 70 nm de diámetro, con una doble cápside que le da el aspecto de rueda de carreta, cuyo material genético está compuesto por 11 segmentos de doble cadena de ARN que pueden ser separados por gel electroforesis. Los 11 segmentos genéticos están compuestos por 9 polipéptidos estructurales y 2 no estructurales;<sup>20,21</sup> por medio de los patrones formados por los segmentos genéticos después de la gel electroforesis del genoma de doble cadena de ARN los rotavirus pueden clasificarse por lo menos en 4 grupos: A, B, C y D.<sup>14,22,23</sup> aunque hay autores que lo clasifican en grupo A y Non-A.<sup>24</sup> A los rotavirus del grupo A se les ha clasificado por la identificación de las proteínas de las cápsides interna y externa por métodos serológicos (figura 3).

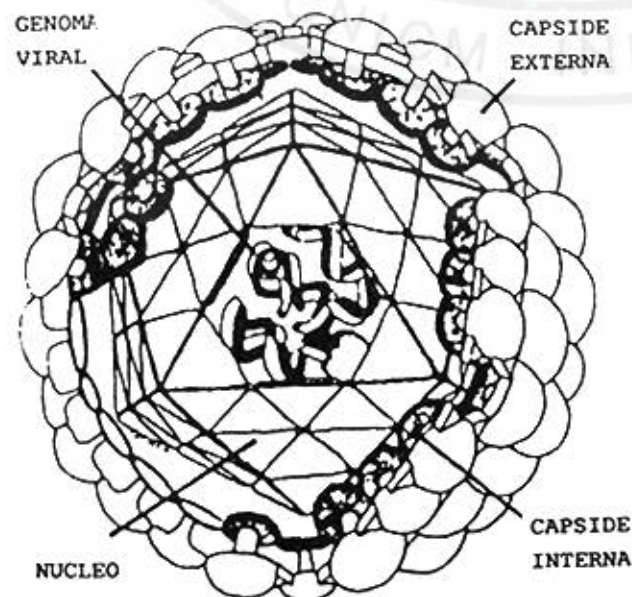


FIGURA 3.

La detección de las proteínas de la cápside externa permite clasificar los rotavirus A en por lo menos 4 serotipos 1;2;3 y 4.<sup>25,26</sup> La nomenclatura no está muy clara, pero comúnmente el serotipo 1 se corresponde con la cepa Wa; el serotipo 2 con la cepa DS-1; el serotipo 3 con la cepa P ó M y el serotipo 4 con la cepa Santo Tomás No. 4.<sup>14,15,27</sup> Por medio de la detección de las proteínas de la cápside interna por fijación del complemento o por hemaglutinación de adherencia inmune se pueden clasificar los rotavirus en 2 subgrupos: I y II. Los rotavirus non-A no identifican las proteínas de las cápsides interna y externa. Son llamados también rotavirus nuevos, rotavirus atípicos, antígenicamente distintos, parecidos al rotavirus y pararotavirus (rotavirus tipo C). La comparación de los virus "nuevos" en las pruebas serológicas ha revelado la existencia de al menos 6 serogrupos de rotavirus del A al F con los rotavirus originales pertenecientes al Grupo A. La diferencia entre los rotavirus A y los rotavirus nuevos radica en que sus perfiles de genomas carecen del trio de segmentos en la región 7-8-9 de los rotavirus A.<sup>28</sup> Algunos autores han comentado que el número de partículas de rotavirus nuevos es inferior en comparación con el de los rotavirus A.<sup>29,30</sup>

El periodo de incubación de la enfermedad fluctúa entre 1 y 7 días, pero con frecuencia es menor de 48 horas. El caso típico de diarreas por rotavirus comienza con vomitos que preceden la diarrea generalmente. Las diarreas son abundantes en cantidad y en frecuencia, con presencia de moco en el 25 % aproximadamente y la sangre es rara. Aproximadamente del 30 al 50 % de los pacientes presentan fiebre moderada y los síntomas respiratorios, aunque se han reportado por algunos autores, no evidencian que sean producidas por rotavirus.<sup>31,32</sup> Con frecuencia produce una deshidratación que demanda tratamiento.

✓ La diarrea producida por los virus y en particular por los rotavirus, es de tipo osmótico, por malabsorción de carbohidratos. El mecanismo de producción (figura 4) está dado por la producción de lesiones en la vellosidad intestinal en forma de parches, por invasión de los enterocitos de la vellosidad que provocan la destrucción y posterior aglutinación de las vellosidades afectadas. La necrosis de la porción superior de las vellosidades da lugar a que en un periodo de 12 a 40 horas, los enterocitos de la cripta que son secretores cubran totalmente la vellosidad, y den lugar a áreas donde se secreta líquido y no se produce absorción. A medida que las lesiones sean más extensas, mayor gravedad reviste el cuadro. La diarrea presenta una osmolaridad elevada, usualmente por acción de las bacterias intestinales sobre los carbohidratos no absorbidos (lactosa y otros disacáridos) lo que ocasiona deposiciones diarreicas muy ácidas con pH bajo que se traduce clínicamente por eritema perianal.<sup>33</sup> El yeyuno es el principal sitio de infección pero el ileon también puede ser afectado. Entre los cambios estructurales que se producen en la pared intestinal en las infecciones por rotavirus, tenemos el acortamiento de las vellosidades, la hipertrofia de las criptas, el desorden e irregularidad en las microvellosidades, el engrosamiento de las mitocondrias y la infiltración de la lámina propia con células mononucleares.



Actualmente se han empleado 2 tipos de vacuna para inmunizar contra rotavirus. una es una cepa bovina atenuada contra rotavirus RIT 4237. Esta cepa produce inmunidad en el niño y en el adulto, pero requiere dosis elevada de virus para respuestas aceptables. En Finlandia, en los estudios de campo fue el 88 % de protección.<sup>34</sup> Se ha utilizado también otra cepa animal de rotavirus de mono rhesus (cepa MMU 18006) la cual parece ser más inmunogénica a más baja dosis que la RIT 4237.

Esta vacuna produce fiebre y diarreas cuando se ha aplicado a niños entre 6 y 8 meses de edad. Recientemente se ha reportado de otra cepa bovina contra rotavirus (WC3) que tiene una inmunogenicidad comparable a la vacuna rhesus de rotavirus sin presentar reacciones adversas.<sup>15</sup>

## AGENTE DE NORWALK

El agente Norwalk deriva su nombre de un brote agudo de gastroenteritis no bacteriana ocurrido en Norwalk, Ohio, en 1968.<sup>35,36</sup> Las muestras de heces fueron llevadas al microscopio electrónico y se identificaron partículas de 27 mm.<sup>37-41</sup> Se asocia con brotes de gastroenteritis ligera que se producen en escuelas, comunidades y familias. El período de incubación es de 24 a 48 horas, siendo una enfermedad autolimitada. Se presenta generalmente en niños por encima de los 2 años, principalmente en la edad preescolar y en los adultos.<sup>31,42</sup> No ha sido posible cultivarlos en histocultivos. Su diagnóstico se realiza por microscopia electrónica e inmunomicroscopia electrónica. También se ha utilizado el ensayo de hemaglutinación de adherencia inmune (EHAI) para el estudio de prevalencia de anticuerpos.<sup>31</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por vómitos, diarreas, dolores abdominales, mialgias, cefaleas y malestar general. La fiebre generalmente es baja y tiene una duración de 1 a 2 días. El hombre es el único reservorio conocido. Su vía de transmisión es fecal-oral y con las aguas y alimentos contaminados.<sup>43</sup>

## AGENTES PARECIDOS AL NORWALK

Comprende un grupo de partículas virales de alrededor de 27 mm de diámetro y que semejan morfológicamente en densidad al agente Norwalk. Fueron descubiertas posteriormente por inmunomicroscopia electrónica en individuos en 2 brotes, unos en Hawaii y otros en Montgomery; estas partículas toman los nombres de agente Hawaii y agente Montgomery.

En la clasificación de los agentes parecidos al Norwalk los autores unas veces lo incluyen entre los pequeños virus redondos y otras en el grupo de los astrovirus y los calicivirus.

Todos estos pequeños virus redondos conocidos como agentes parecidos al Norwalk, producen un cuadro clínico diarreico con un período de incubación de 24 a 48 horas y una duración de 48 a 72 horas. Las diarreas se acompañan de vómitos y ligera fiebre. La diarrea es autolimitada y desaparece sin dejar secuelas.

Comprende los siguientes virus de 30 a 35 mm: agente Montgomery County, agente Hawaii, agente Tounton, agente Amulree, agente Otofuke, agente Sapporo y agente Snow Mountain.<sup>44</sup> Un grupo de virus de 22 a 26 mm que incluye el agente Wollan, Ditchling,<sup>45</sup> Parramata<sup>46</sup> y Cockle.<sup>47</sup> Estos virus como agentes productores de diarreas, han sido bien estudiados por Appleton<sup>48</sup> y Dolin<sup>49</sup> en trabajos muy recientes.

## ADENOVIRUS

Los adenovirus están bien establecidos como virus respiratorios. Se han reconocido 33 serotipos en cultivo celular. Recientemente se han reconocido también los adenovirus "atípicos serotipos 40 y 41" como agentes causales de un cuadro diarreico grave con características muy similares a los rotavirus. Estos adenovirus, a diferencia de los respiratorios se les conoce como "no cultivables", pero pueden identificarse por la técnica de ELISA. Los mismos dan lugar a una sintomatología dada por vómitos, diarreas y fiebre.<sup>48-50</sup> Recientemente se ha comercializado un test de aglutinación por látex (Adenolex) que ha sido evaluado para compararlo con los resultados obtenidos con la técnica de ELISA y la microscopía electrónica con resultados muy favorables, lo cual pone a disposición del médico un método simple con gran confiabilidad.<sup>51</sup>

## ASTROVIRUS

Es otro de los virus asociados con la diarrea en el niño. Fueron descubiertos por primera vez en 1975 en heces de recién nacidos con diarreas.<sup>52</sup> Su identificación ha sido posible al observar al microscopio electrónico partículas de 28 mm con la forma estrellada.<sup>53</sup> Tiene una distribución mundial. En Brasil fue aislado recientemente en un estudio sobre causa viral de la diarrea.<sup>54</sup>

En 1985 se reporta en Brasil una paciente de 5 meses de edad desnutrida que presentó un cuadro de diarrea acuosa sin moco ni sangre que se acompañaba de fiebre y vómitos donde se aisló por microscopía electrónica partículas estrelladas en el 10 % asociadas con rotavirus. En Brasil se aisló el virus en 1976 y desde esa fecha se ha encontrado en brotes en escuelas y en comunidades indígenas en casos esporádicos.<sup>55</sup>

## CORONAVIRUS

Los coronavirus han sido responsables de diarrea aguda en diferentes especies animales aunque su "rol" en los humanos no está bien determinado. Sin embargo, hay evidencias recientes de observación de coronavirus con diarrea en pacientes con diarreas comprobado por el microscopio electrónico. Estos virus estructuralmente son similares a los torovirus del grupo Berne-Breda.<sup>56</sup> Se han asociado a pacientes con enteritis necrotizante.<sup>57</sup> Estudios realizados en 1985 plantean una distribución estacional



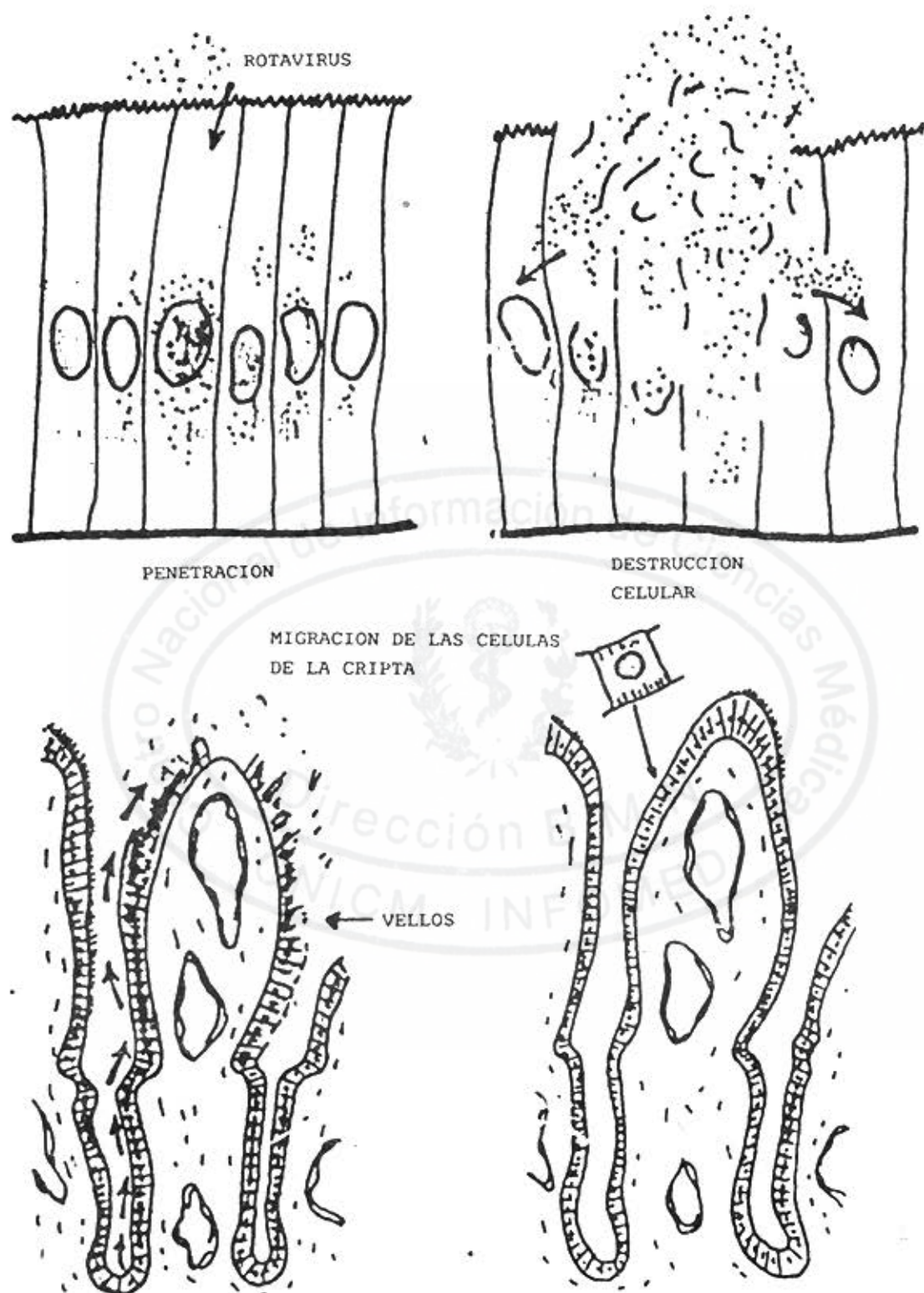


FIGURA 4. Mecanismo de la infección por rotavirus.



semejante a los rotavirus. La enfermedad tiene una duración de 5 a 25 días. Se plantea que los coronavirus son una causa frecuente de diarrea en los niños.<sup>58</sup>

## OTROS VIRUS

El "rol" de otros virus entéricos como los calcivirus, coronavirus y astrovirus así como los echovirus y los coxsackie virus como causa de diarreas en lactantes, no está aún bien definido, aunque muchos de ellos comienzan a aparecer en la literatura médica mundial y se presume que en un futuro se conozca mejor y se pueda precisar más su acción patógena digestiva en niños.

Recientemente se ha descubierto un nuevo grupo de virus muy similar al virus Berne aislado en caballos y al virus Breda de la ternera, los llamados torovirus<sup>59</sup> que pueden ser causa importante de diarrea. Estos virus, muy similares a los coronavirus están estructural y serológicamente relacionados con el agente Breda, que causa diarreas en las terneras.

En 1984 se aislaron partículas virales muy similares al virus Berne/Breda en heces de niños y adultos con gastroenteritis en Birmingham, Inglaterra y en Burdeos, Francia, por inmunomicroscopia electrónica.<sup>60</sup>

## SUMMARY

An updated review is made of the different viral agents causing diarrhea both in children and adults. The clinical manifestations of these viruses are described and rotavirus, the Norwalk agent, and adenovirus are emphasized, as well as the different methods for their diagnosis. The significance of the physiopathology of viral diarrheas, particularly that concerning rotavirus, is stressed.

## RESUME.

On fait une révision actualisée des différents agents viraux qui provoquent la diarrhée tantôt dans l'enfant comme dans l'adulte. On décrit les manifestations cliniques de ceux-ci et on insiste sur les rotavirus, l'agent de Norwalk et l'adénovirus, ainsi que sur les différentes méthodes pour son diagnostic. On met en évidence l'importance de la physiopathologie des diarrhées virales, particulièrement celle qui concerne les rotavirus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF): Estado Mundial de la Infancia. New York, 1988, pp. 2.
2. NELSON: Textbook of Pediatrics. 13th. ed. Philadelphia, W. E. Saunders, 1987.
3. CRUZ HERNANDEZ, M.: Tratado de Pediatría. 5ta. ed. Vol. 1. Barcelona, Ed. Espaxs, 1983, pp. 533-535.
4. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: Programa de Control de las Enfermedades Diarreicas. WHO/CDD. 83. 1983.

5. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Acute respiratory infections in children ARI-1. Geneva, 1986.
6. \_\_\_\_\_: Diarrhoeal Diseases Control Programme. The Treatment of Acute Diarrhoea: Information for Pharmacists. England, 1987, p. 4.
7. \_\_\_\_\_: Manual for Laboratory Investigations of Acute Enteric Infections. CDD/83.2 Rev. 1. Geneva, 1987.
8. LUKI NGANDA, Y. ET AL.: Etiologie virale et bacterienne des gastroenteritis aigues infantiles a Kinshasa, Zaire. Ann Soc Belge Med Trop 66: 331, 1986.
9. HOWARD, A. J.: Infectious diarrhoea. Practitioner 230: 259, 1986.
10. CHONG, M. J. ET AL.: Shigellosis. In: The clinical use of trimethoprim-sulfametoxazole. Excerpta Med. Amsterdam, 1980, pp. 143-155.
11. BISHOP, R. F. ET AL.: Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet 2: 1281, 1973.
12. FLEWETT, T. H. ET AL.: Virus particles in gastroenteritis. Lancet 2: 1497, 1973.
13. KAPIKIAN, A. Z. ET AL.: Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with winter gastroenteritis in hospitalized infants and young children. N Engl J Med 294: 865, 1976.
14. SINNOTT, J. T.; M. R. CANCIO: Rotavirus. Infect Control 8: 519, 1987.
15. BARTLETT, A. V. ET AL.: Rotavirus gastroenteritis. Ann Rev Med 38: 399, 1987.
16. HJELT, K. ET AL.: Nosocomial acute gastroenteritis in a paediatric department in the special reference to rotavirus infections. Acta Paediatr Scand 74: 89, 1985.
17. DENNEHY, P. H.; G. PETER: Risk factors associated with nosocomial rotavirus infection. Am J Dis Child 139: 935, 1985.
18. SRINIVASAN, G. ET AL.: Rotavirus infections in normal nursery: epidemic and surveillance. Infect Control 5: 478, 1984.
19. MELNICK, J. L.: Taxonomy of viruses. Prog Med Virol 23: 196, 1977.
20. CUKOR, G.; N. R. BLACKLOW: Human viral gastroenteritis. Microbiol Rev 48: 157, 1984.
21. HOLMES, I. H.: Rotaviruses. In: Joklik, W. K. (Ed.): The Reoviridae. Plenum Press 1983. New York, 1984, pp. 359-423.
22. BISHOP, R. F.: Epidemiology of diarrhoeal disease caused by rotavirus. In: Holmgren, J. et al. (Eds.): Development of Vaccines and Drugs Against Diarrhea. 11th. Nobel Conference, Stockholm, 1985. Lund Sweden Studentli litteratur 1986, pp. 158-170.
23. TAM, J. S. ET AL.: Molecular epidemiology of human rotavirus infections in children in Hong Kong. J Clin Microbiol 23: 660, 1986.
24. WYATT, R. G. ET AL.: Direct isolation in cell culture of human rotaviruses and their characterization into four serotypes. J Clin Microbiol 18: 310, 1983.
25. KOKI, T. ET AL.: Direct serotyping of human rotavirus in stool by an enzyme-linked immunoabsorbent assay using serotype 1, 2, 3 and 4 specific monoclonal antibodies to VP7. J Infect Dis 155: 1159, 1987.
26. BEARDS, G. M.; T. H. FLEWETT: Serological characterization of human rotaviruses propagated in cell cultures. Arch Virol 80: 231, 1984.
27. BRIDGER, J. C.: Detection by electron microscopy of caliciviruses, astroviruses and rotavirus-like particles in the faeces of piglets with diarrhoea. Vet Rec 107: 532, 1980.
28. KAPIKIAN, A. Z. ET AL.: Rotavirus: the major etiologic agent of severe infantile diarrhea may be controllable by a "Jennerian" approach to vaccination. J Infect Dis 153: 815, 1986.
29. SAIF, L. J.; K. W. THEIL: Antigenically distinct rotaviruses of human and animal origin. In: Tzipori, S. (Ed.). Infectious Diarrhoea in the Young: strategies for control in human and animals. Excerpta Medica, Amsterdam, 1985, pp. 208-214.
30. BRIDGER, J. C.: Novel rotaviruses in animals and man. In: Novel



Diarrhoea Viruses. Ciba Foundation Symposium 128. John Willey and Sons. Chichester, 1987, pp. 5-23.

31. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Rotavirus and other viral diarrhoeas. Bull WHO 58: 183, 1980.
32. \_\_\_\_\_: Ultimos adelantos en el conocimiento de la diarrea por rotavirus. Informe de un Grupo Cientifico de Trabajo sobre diarreas viricas. WHO/CDD/VID/82.3. Ginebra, 1982.
33. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA: Manejo del paciente con enfermedad diarreica aguda. (Folleto). Ciudad de La Habana. junio, 1985.
34. VESIKARI, T. ET AL.: Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. Lancet 1: 977, 1984.
35. ADLER, J. L. ET AL.: Winter vomiting disease. J Infect Dis 119: 668, 1969.
36. GREENBERG, H. B. ET AL.: Norwalk virus in vomitus. Lancet 1: 55, 1979.
37. BLACKLOW, N. R. ET AL.: Viral gastroenteritis. N Engl J Med 304: 397, 1981.
38. SPENDER, Q. W. ET AL.: Norwalk-like viruses: study of an outbreak. Arch Dis Child 61: 142, 1986.
39. KAPLAN, J. E. ET AL.: The frequency of a norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. Am J Public Health 72: 1329, 1982.
40. GOODMAN, R. A. ET AL.: Norwalk gastroenteritis associated with a water system in a rural Georgia community. Arch Environmental Health 37: 358, 1982.
41. BLACKLOW, N. R.; G. CUKOR: Norwalk virus: a major cause of epidemic gastroenteritis. Am J Public Health 72: 1321, 1982.
42. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD: Manual de tratamiento de la diarrea. Serie Paltext No. 13. Washington D. C., 1987, pp. 52.
43. \_\_\_\_\_: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Publicación Cientifica No. 442. Washington D. C., 1983, p. 197.
44. MADORE, H. P. ET AL.: Characterization of the snow mountain agent of viral gastroenteritis. J Virol 58: 487, 1986.
45. APPLETON, H. ET AL.: Virus-like particles in winter vomiting disease. Lancet 1: 409, 1977.
46. CHRISTOPHER, P. J. ET AL.: Parvovirus gastroenteritis. A new entity for Australia. Med J Aust 1: 122, 1978.
47. APPLETON, H. ET AL.: A possible virus aetiology in outbreaks of food poisoning from cockles. Lancet 1: 780, 1977.
48. CHIBA, S. ET AL.: Outbreak of infantile gastroenteritis due to type 40 adenovirus. Lancet 2: 954, 1983.
49. UHNOO, I. ET AL.: Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. J Clin Microbiol 20: 365, 1984.
50. BRANDT, C. D. ET AL.: Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. J Infect Dis 151: 437, 1985.
51. GRANDIEN, M. ET AL.: Latex agglutination test for adenovirus diagnosis in diarrheal disease. J Med Virol 23: 311, 1987.
52. MADELEY, C. R.; B. P. COSGROVE: Viruses in infantile gastroenteritis. Lancet 2: 124, 1975.
53. REED, S. E. ET AL.: Inoculation of human volunteers with a human astrovirus. Abstracts of IV International Congress of Virology. The Hague. W35/7, p. 461, 1978.
54. LEITE, J. P. G.: Pradonizacao de metodos para a deteccao de adenovirus associados a gastroenterite. (Tesis de Mestrado). Rio de Janeiro. Fio Cruz, 1985.
55. NOZAWA, C. M. ET AL.: Detection of astrovirus-like in diarrhoeic stool and its coexistence with rotavirus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 27: 238, 1985.
56. BATTAGLIA, M. ET AL.: Human enteric coronaviruses: further characterization and immunoblotting of viral proteins. J Infect Dis 155: 139, 1987.

57. RESTA, S. ET AL.: Isolation and propagation of human enteric coronavirus. *Science* 229: 978, 1985.
58. MORTENSEN, M. L. ET AL.: Coronavirus-like particles in human gastrointestinal disease. *Am J Dis Child* 139: 928, 1985.
59. HORZINEK, M. C. ET AL.: Toroviridae: a proposed new family enveloped RNA viruses. In: *Novel Diarrhoea Viruses*. Ciba Foundation Symposium 128. John Wiley and Sons (Ed.): Chichester, 1987, pp. 162-174.
60. BEARDS, G. M. ET AL.: An enveloped virus in stools of children and adults with gastroenteritis that resembles the Breda virus of calves. *Lancet* 1: 1050, 1984.

Recibido: 14 de febrero de 1989. Aprobado: 2 de abril de 1989.

Dr. Raúl Riverón Corteguera, Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana", Benjumeda No. 670 esquina a Morales, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.

