

Virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus en menores de 5 años con gastroenteritis en Argentina, 2010-2021. Estudio descriptivo

Juan I. Degiuseppe^a , María T. Soto^b, Christian Barrios Mathieur^a, Karina A. Gomes^a, Juan A. Stupka^a , Red Argentina de Vigilancia de Gastroenteritis Virales^a

RESUMEN

Introducción. Los datos de frecuencia de los adenovirus entéricos, sapovirus y astrovirus en casos de gastroenteritis aguda esporádica en Argentina son escasos.

Métodos. Diseño descriptivo sobre una selección de muestras de heces de menores de 5 años con diarrea remitidas durante el período 2010-2021, con resultado previo negativo para rotavirus y norovirus. Se estudió la presencia de adenovirus entéricos, sapovirus y astrovirus por métodos moleculares, con posterior genotipificación de las muestras positivas.

Resultados. De 574 muestras seleccionadas, en 226 (39,4 %) se identificó al menos uno de los virus estudiados. En particular, se detectaron adenovirus, sapovirus y astrovirus en el 30,7 %, el 5,6 % y el 3,1 %, respectivamente. El adenovirus 41, los sapovirus GI.1 y GI.2, y el astrovirus 1 fueron los más frecuentemente detectados. Se identificaron dos muestras con astrovirus no clásicos.

Conclusiones. A pesar de ser menos frecuentes, estos enteropatógenos son responsables de un número considerable de episodios de diarrea esporádica. Por lo tanto, su estudio y vigilancia contribuye significativamente a reducir la brecha de casos no diagnosticados.

Palabras clave: infecciones por adenovirus humanos; sapovirus; astrovirus humano; diarrea; Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10148>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10148.eng>

Cómo citar: Degiuseppe JI, Soto MT, Barrios Mathieur C, Gomes KA, et al. Virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus en menores de 5 años con gastroenteritis en Argentina, 2010-2021. Estudio descriptivo. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310148.

^a Laboratorio de Gastroenteritis Virales; ^b Residencia de Microbiología Clínica; Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INES-ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Juan I. Degiuseppe: jdeguseppe@anlis.gob.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2023

Aceptado: 20-12-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda representa una de las principales patologías de importancia en salud pública en la infancia a nivel mundial.¹ En Argentina, previo a la introducción de la vacuna contra el rotavirus al Programa Ampliado de Inmunizaciones (año 2015), se notificaban al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud alrededor de 500 000 a 600 000 casos por año en menores de 5 años.² Sin embargo, luego de la implementación de esta estrategia, se observó una rápida disminución del 20 % de los casos de diarrea aguda de cualquier etiología.³

Ante un cuadro de diarrea aguda no inflamatoria en un menor de 5 años, diversos estudios señalan que la etiología más frecuente de este evento se supone viral. Los enteropatógenos más frecuentemente detectados en este grupo etario son los rotavirus A (RVA) y los norovirus (NV).⁴⁻⁶ Antes de la incorporación de una vacuna específica, el RVA se identificaba en alrededor del 25 % al 30 % de las muestras estudiadas,⁷ con posterior disminución de más del 50 % en su prevalencia a partir del año 2016.^{3,7} Por otra parte, en los últimos años los norovirus han captado la atención debido a su elevada frecuencia de detección, principalmente asociada con la implementación de métodos moleculares y por un aumento a expensas de la disminución de los casos asociados a rotavirus en aquellos lugares con coberturas aceptables de vacunación.⁸ Sin embargo, aún se mantiene elevada la proporción de diarreas agudas no inflamatorias de etiología desconocida.^{4,6} Otros virus productores de diarrea descritos desde hace décadas son los adenovirus (AdV) entéricos, los sapovirus (SaV) y los astrovirus (AstV), pero estos se encuentran subestimados, en ocasiones, por desconocimiento y/o por no considerar de importancia el diagnóstico diferencial, ya que el tratamiento de los casos de diarrea aguda no inflamatoria es sintomático.

Los AdV producen un amplio espectro de enfermedades, que incluyen infecciones neurológicas, respiratorias, oculares y gastroentéricas. Se los clasifica en 7 subgéneros (AdV A a F) y al momento se han identificado más de 50 serotipos en humanos. Los pertenecientes a la especie F (serotipos 40 y 41) son los más frecuentemente asociados a cuadros gastroentéricos. Su circulación no es influenciada por patrones estacionales y, aunque presentan distribución mundial, su prevalencia varía entre el 2 % y el 15 %.^{9,10} Recientemente,

los AdV entéricos del serotipo 41 se detectaron en numerosos casos de hepatitis aguda grave en niños inmunocompetentes, aunque se desconoce su rol patogénico.¹¹

El SaV produce gastroenteritis aguda principalmente en menores de 5 años. Sin embargo, se lo ha detectado como agente causal de brotes epidémicos en todos los grupos etarios.¹² Debido a que pertenece a la misma familia que los norovirus, presenta características similares y se lo identifica con mayor frecuencia en otoño e invierno. Desde el punto de vista molecular, se dividen en 5 genogrupos; cuatro de ellos (GI, GII, GIV y GV) infectan humanos y estos, a su vez, se subclasifican en 18 genotipos.¹³

Los AstV humanos presentan distribución mundial, con mayor incidencia en el invierno. Afectan principalmente a menores de 2 años, pero, al igual que la mayoría de los enteropatógenos virales, la infección representa un mayor riesgo en pacientes inmunosuprimidos y adultos mayores. Genéticamente, se los clasifica en 2 grupos: i) AstV clásicos, que incluyen 8 serotipos, y ii) nuevos AstV, de los cuales se han documentado en muestras de materia fecal humana los clados MLB y VA. Los AstV clásicos son aquellos detectados en forma mayoritaria, con una prevalencia global entre el 2 % y el 9 %, mientras que los nuevos AstV se han aislado muy esporádicamente a nivel mundial.¹⁴

En Argentina, si bien se han descrito estos patógenos como agentes causales de brotes de gastroenteritis aguda,¹ no existen estudios actuales sobre su frecuencia en los cuadros de diarrea aguda esporádica en menores de 5 años. El único antecedente es un estudio de la etiología viral en 66 pacientes sintomáticos hace más de dos décadas, en el que los agentes más frecuentemente detectados fueron rotavirus y norovirus.¹⁶

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar la frecuencia de detección de los AdV entéricos, SaV y AstV en muestras de materia fecal con resultado negativo para rotavirus y norovirus en menores de 5 años de Argentina con sintomatología diarreica.

MÉTODOS

Se condujo un estudio descriptivo sobre muestras de materia fecal de menores de 5 años con sintomatología diarreica que fueron remitidas al Laboratorio de Gastroenteritis Virales del INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán durante el

período comprendido entre 2010 y 2021, con resultado negativo previo para rotavirus A y norovirus. Dichas muestras forman parte de la colección de archivo que los integrantes de la Red Nacional de Vigilancia por Laboratorios de Gastroenteritis Virales envían al Laboratorio Nacional de Referencia para estudios especiales y con fines epidemiológicos.

Para la selección, en primer lugar se relevaron aquellas muestras que registraban en la base de datos un resultado negativo para rotavirus y norovirus. De ellas, para cada año del período mencionado, se seleccionó una muestra de cada cinco (que representaba aproximadamente un 20 %) para ser estudiadas mediante una estrategia de muestreo sistemático. En el caso de que alguna de las muestras seleccionadas no contara con el volumen suficiente, se reemplazó por la siguiente, de acuerdo al registro.

Las muestras fueron previamente diluidas en una relación 1:10 con solución fisiológica estéril y posteriormente centrifugadas. El sobrenadante se utilizó para realizar la extracción de ácidos nucleicos en forma semiautomatizada utilizando el sistema KingFisher™ Flex (Thermo Scientific, Massachusetts, Estados Unidos). Los extractos fueron agrupados de a cuatro y, posteriormente, a cada uno de los *pools* se les realizó la detección de AdV entéricos por PCR, y de SaV y AstV clásicos por RT-PCR, en tiempo real.¹⁷ Los AstV no clásicos (MLB1 y VA1) fueron estudiados mediante una RT-PCR a punto final con visualización de los productos de amplificación en un gel de agarosa al 2 %.¹⁸ En el caso de la detección de alguno de los agentes virales, se llevó a cabo el mismo procedimiento para cada muestra individualmente.

Posteriormente, aquellas muestras con resultado positivo para alguno de los enteropatógenos estudiados fueron posteriormente genotipificadas mediante la amplificación y secuenciación de la región de variabilidad genética (exón, solapamiento entre marco abierto de lectura –ORF– 1 y 2, y ORF1b para AdV entéricos, SaV y AstV, respectivamente).¹⁹⁻²¹ Se describieron las proporciones de frecuencia de detección para cada uno de los agentes virales bajo estudio y los genotipos identificados.

Si bien el presente estudio utilizó muestras clínicas humanas cuyos datos filiatorios y/o epidemiológicos podrían vincularse con individuos, la obtención del consentimiento resultó impracticable o hubiera sido muy dificultosa

debido a que fueron pacientes que consultaron por un solo evento de carácter agudo de 3 a 10 años antes de llevar a cabo la investigación. Asimismo, las muestras clínicas fueron anonimizadas y, como en este estudio no se consideraron datos vinculables al paciente como variables de análisis, su desarrollo no representó riesgo alguno, por lo que no se consideró necesario obtener el consentimiento informado.²² El presente trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Epidemiología INE-ANLIS Dr. Juan H. Jara, bajo el código Degiuseppe B-03/2023.

RESULTADOS

Del panel de 2876 muestras de materia fecal con resultado negativo para rotavirus A y norovirus durante el período 2010-2021, se seleccionaron 574. De estas, en 226 (39,4 %) se detectó al menos uno de los virus bajo estudio. Los más frecuentes fueron los AdV entéricos (176, 30,7 %), seguido de SaV (32, 5,6 %) y AstV (18, 3,1 %) (*Tabla 1*). En 14 muestras (2,4 %), se identificaron infecciones mixtas, de las cuales la más frecuente fue la combinación de AdV y SaV en el 56,3 % de los casos. En solo una muestra se codetectaron los tres enteropatógenos virales.

En el análisis desagregado por año, se observó una detección de etiología viral que osciló entre el 13,0 % (año 2010) y el 53,3 % (año 2020). Los AdV entéricos fueron detectados durante la totalidad del período y en mayor proporción relativa, excepto en el año 2020 en que AstV fue identificado en un mayor número de casos (*Tabla 1*). Asimismo, el SaV fue detectado prácticamente durante todo el período, a excepción del grupo de muestras del año 2010. Por otra parte, la detección de AstV fue más irregular ya que se lo identificó en 8 de los 12 años del período estudiado (2011-2013, 2015-2016 y 2019-2021).

En cuanto al análisis de la diversidad genética, se pudieron genotipificar correctamente 140 AdV entéricos (79,5 %), 18 SaV (56,3 %) y 17 AstV (94,4 %). De los 2 tipos pertenecientes al subgénero F, el AdV-41 fue el más frecuentemente detectado. En las muestras positivas para SaV, se detectaron solamente los genotipos 1 y 2 del genogrupo I en la misma proporción. Por otra parte, el AstV demostró mayor diversidad debido a que se identificaron 7 genotipos, de los cuales el más frecuente fue el genotipo AstV-1. Asimismo, se considera importante destacar la detección de AstV no

TABLA 1. Distribución porcentual global y anual de la detección de adenovirus, sapovirus y astrovirus en muestras de materia fecal de menores de 5 años. Argentina, 2010-2021

Año	Muestras recibidas ^a	Muestras seleccionadas	AdV		SaV		AstV		Detección global		Infecciones mixtas ^b	
	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2010	230	46	6	13,0	0	0	0	0	6	13,0	0	0
2011	235	47	18	38,3	4	8,5	1	2,1	23	48,9	1	2,1
2012	141	28	2	7,1	1	3,6	1	3,6	4	14,3	0	0
2013	135	27	10	37,0	2	7,4	1	3,7	13	48,1	1	3,7
2014	320	64	22	34,4	6	9,4	0	0	28	43,8	2	3,1
2015	322	64	20	31,3	4	6,3	4	6,2	28	43,7	1	1,6
2016	325	65	23	35,4	4	6,2	5	7,7	32	49,2	4	6,1
2017	327	65	23	35,4	5	7,7	0	0	28	43,1	3	4,6
2018	316	63	20	31,7	2	3,2	0	0	22	34,9	0	0
2019	324	65	25	38,5	2	3,1	1	1,5	28	43,1	0	0
2020	74	15	3	20,0	1	6,7	4	26,7	8	53,3	2	13,3
2021	127	25	4	16,0	1	4,0	1	4,0	6	20,0	0	0
Total	2876	574	176	30,7	32	5,6	18	3,1	226	39,4	14	2,4

n: número. AdV: adenovirus. SaV: sapovirus. AstV: astrovirus.

^a Muestras recibidas en el Laboratorio de Gastroenteritis Virales con resultado negativo previo para rotavirus A y norovirus.

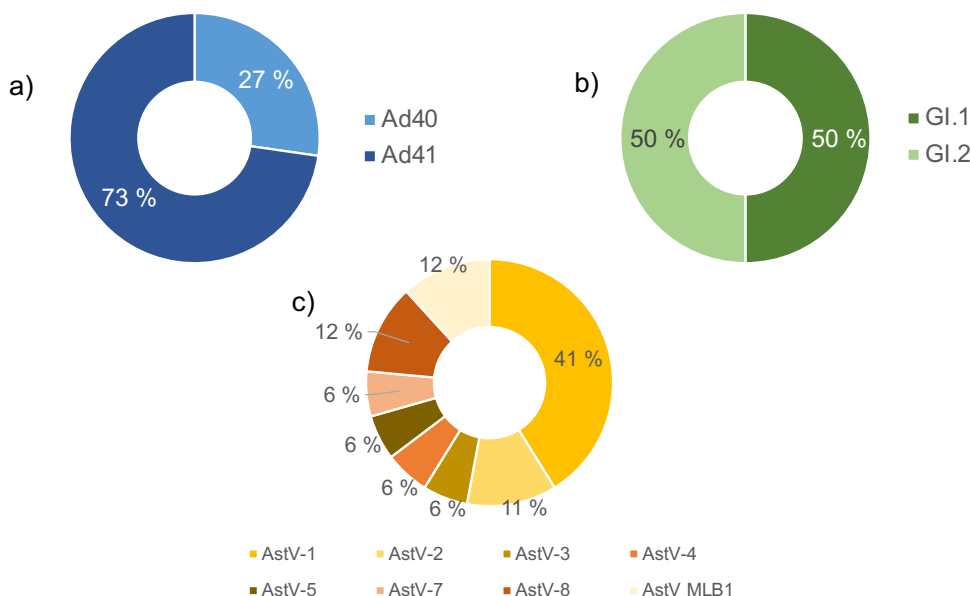
^b Las infecciones mixtas detectadas se distribuyeron de la siguiente manera: 8 AdV+SaV (1 en 2011, 2 en 2014, 1 en 2015, 1 en 2016 y 3 en 2017); 3 AdV+AstV (1 en 2013, 1 en 2016 y 1 en 2020); 2 SaV+AstV (1 en 2016 y 1 en 2020); 1 AdV+SaV+AstV (2016).

clásico MLB1 en dos muestras (uno en el año 2015 y otro en el año 2016) como único enteropatógeno viral presente (Figura 1). No se detectaron AstV no clásicos pertenecientes al clado VA.

DISCUSIÓN

Este estudio aporta evidencia sobre la detección y diversidad de enteropatógenos virales en casos de diarrea aguda en la población infantil. Los adenovirus entéricos fueron los

FIGURA 1. Distribución de genotipos de (a) adenovirus entéricos, (b) sapovirus y (c) astrovirus detectados en casos de diarrea aguda en menores de 5 años. Argentina, 2010-2021. Para cada genotipo, se muestran en el gráfico los porcentajes de acuerdo a las referencias de color



agentes detectados con mayor frecuencia (30,7 %). Algunos estudios en Turquía y Etiopía también han detectado este agente en mayores proporciones,^{9,23} mientras que en otros realizados en Brasil la frecuencia relativa fue menor.¹⁰ A pesar de la variabilidad en su prevalencia, el genotipo más frecuente fue el AdV41. Por su parte, el SaV fue detectado con menor frecuencia (5,6 %), semejante a experiencias realizadas en Estados Unidos y en el Reino Unido, en las cuales el genogrupo prevalente también fue el GI.²⁴ Los AstV fueron identificados con la menor proporción (3,1 %). Esta frecuencia relativa es comparable con la descrita en Brasil e Italia, a pesar de que en Uruguay se han observado valores superiores.²⁵ Cabe mencionar que este enteropatógeno es el que demostró mayor diversidad genética porque fueron identificados 7 de los 8 genotipos descriptos hasta el momento, con un predominio del genotipo 1.

Por otra parte, el hallazgo de AstV no clásicos MLB1 representa el primer reporte de detección en nuestro país. Si bien su identificación fue esporádica, como se describió anteriormente en Brasil, Australia, Japón y Estados Unidos,¹⁴ aporta evidencia de su circulación a nivel mundial y sugiere su incorporación a los sistemas de vigilancia referenciales.

Una fracción de las muestras presentó infecciones mixtas (2,4 %), en línea con estudios anteriores en India y en Europa.^{26,27} Asimismo, sería de esperar una proporción aún mayor considerando la posibilidad de detectar alguno de estos tres agentes en muestras positivas para rotavirus y norovirus, o con algún patógeno bacteriano o parasitario. Este tipo de hallazgos aún representa un desafío debido a que no se conoce con claridad si la detección de más de un agente se asocia con mayor gravedad clínica o si alguno pudiese actuar como copatógeno, favoreciendo la infección de otro microorganismo.²⁸

Estos resultados resaltan la importancia de la contribución del diagnóstico de virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus a la etiología de las diarreas no inflamatorias de origen desconocido. A nivel mundial, se observaron diferencias en las prevalencias relativas de estos virus.^{4,6} Por lo tanto, se considera importante que los centros asistenciales de referencia en atención pediátrica conozcan la epidemiología local o regional respecto de la circulación de AdV, SaV y AstV con el objetivo de evaluar la necesidad de incorporar su detección a los algoritmos

diagnósticos habituales y en qué tipo de pacientes justificaría su implementación. Principalmente, porque en un contexto de implementación de una vacuna específica contra rotavirus, la frecuencia relativa de estos agentes podría cambiar. Asimismo, un abordaje diagnóstico que considere la etiología viral más allá de rotavirus permitirá introducir mejoras en la práctica diaria y en el cuidado de los pacientes al reducir el potencial uso innecesario de antibióticos. En general, la detección de AdV en los laboratorios clínicos se realiza de manera más accesible debido al uso de pruebas inmunocromatográficas que determinan en simultáneo su identificación junto a rotavirus. En cambio, los métodos de elección para la detección de SaV y AstV involucran técnicas moleculares. Sin embargo, en los últimos años los avances metodológicos permitieron el desarrollo de kits de diseño molecular que detectan múltiples enteropatógenos mediante procedimientos rápidos y sencillos.^{29,30}

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, como el muestreo excluyó muestras con diagnóstico de rotavirus y norovirus, no es posible establecer una prevalencia neta entre los patógenos virales más frecuentes. Asimismo, en los dos últimos años del período la cantidad de muestras de la colección fue escasa debido a que, durante la pandemia por SARS-CoV-2, las actividades de vigilancia de eventos distintos de COVID-19 disminuyeron drásticamente por múltiples motivos, principalmente por el hecho de que el personal de salud se encontraba abocado a otras tareas y, además, por la disminución de consultas durante el período de aislamiento social. En segundo lugar, la detección molecular se realizó mediante la estrategia del testeo de *pools* de muestras. Esta es una práctica frecuente utilizada en estudios de vigilancia con el objetivo de optimizar recursos. Si bien se podría esperar un efecto de dilución que no haya permitido la detección de alguno de estos patógenos, la carga viral de la excreción en el período agudo de la patología diarreica es lo suficientemente elevada como para ser detectada. Además, en todos los *pools* positivos se detectó posteriormente, al momento de testear las cuatro muestras en forma individual, al menos una muestra positiva. Por otra parte, el panel contempló muestras de distintas regiones geográficas de Argentina debido al alcance nacional de la red de vigilancia. Sin embargo, el proceso de muestreo y las cantidades de los especímenes seleccionados y las positivas no permiten analizar la frecuencia de

detección a nivel provincial o regional.

A pesar de que tanto los procedimientos para el envío de muestras con fines de vigilancia epidemiológica y la naturaleza del muestreo no permiten interpretar los datos como una prevalencia, los hallazgos en este estudio son coincidentes con lo descripto en la literatura. Por lo tanto, refuerzan la evidencia de la circulación de estos agentes en la población infantil de Argentina y revelan una reducción de aproximadamente el 40 % de la brecha de aquellos casos de diarrea de etiología desconocida. Este tipo de trabajo representa entonces un punto de partida de estudios posteriores en los que se contemplen otros aspectos como la estacionalidad, el perfil sociodemográfico y su asociación con el riesgo de requerir internación para jerarquizar factores que permitan predecir no solo la etiología, sino también el pronóstico del cuadro. Pero, por sobre todo, con el fin último de monitorear la carga de enfermedad asociada para delinear estrategias de prevención y control con respecto a este evento de alto impacto en la población pediátrica. ■

Agradecimientos

Integran la Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales los siguientes investigadores: María Luz Benvenuti (Htal. Penna, Bahía Blanca), Graciela Cabral (Htal. Posadas, Buenos Aires), María José Cabral (Laboratorio de Biología Molecular, La Rioja), Silvia Correa (Htal. Carrillo, San Luis), Paulo Cortes (Htal. del Niño Jesús, Córdoba), Vanina Eibar (Htal. Notti, Mendoza), Leopoldo Fierro (Htal. Rawson, San Juan), Silvia Flores (Htal. Eva Perón, Tucumán), Claudia Fontan (Htal. 4 de Junio, Chaco), Silvia Larini (Htal. Vilela, Santa Fe), Lorena López (Htal. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Elena Lozano (Htal. Quintana, Jujuy), Noelia Lucero (Htal. Schestakow, Mendoza), Alejandra Millán (Htal. Alassia, Santa Fe), María Juliana Palau (Htal. Sor María Ludovica, Buenos Aires), Carlos Roldán (Htal. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Mariela Roncallo (Htal. Cipolletti, Río Negro), Gustavo Ruiz de Huidobro (Laboratorio de Salud Pública, Tucumán), Liliana Sánchez (CEDITET, La Rioja), Ivana Silveyra (Htal. Centeno, La Pampa), Graciela Sucin (Htal. Castelán, Chaco), Abel Zurschmitten (Htal. Junín de los Andes, Neuquén).

REFERENCIAS

1. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.
2. García Marti S, Gibbons L, Reidel S, Stupka J, et al. Rotavirus Vaccine Impact since Its Introduction in the National Immunization Program of Argentina. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):513-26.
3. Degiuseppe JI, Stupka JA. First assessment of all-cause acute diarrhoea and rotavirus-confirmed cases following massive vaccination in Argentina. *Epidemiol Infect*. 2018;146(15):1948-54.
4. Kotloff KL, Nasrin D, Blackwelder WC, Wu Y, et al. The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e568-84.
5. Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, Page N, et al. Etiology of Severe Acute Watery Diarrhea in Children in the Global Rotavirus Surveillance Network Using Quantitative Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis*. 2017;216(2):220-7.
6. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. 2015;3(9):e564-75.
7. Degiuseppe JI, Stupka JA, Argentinean Rotavirus Surveillance Network. Emergence of unusual rotavirus G9P[4] and G8P[8] strains during post vaccination surveillance in Argentina, 2017-2018. *Infect Genet Evol*. 2021;93:104940.
8. Gentile Á, Areso MS, Degiuseppe JI, Orqueda A, et al. Role of Noroviruses in Sporadic Acute Gastroenteritis Cases from Children Attending a Large Referral Children's Hospital in Buenos Aires City, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(2):94-8.
9. Ozsari T, Bora G, Kaya B, Yakut K. The Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in the Childhood Gastroenteritis. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(6):e34867.
10. Souza EV de, Souza YFVP de, Medeiros RS, Azevedo LS de, et al. Diversity of enteric and non-enteric human adenovirus strains in Brazil, 2006-2011. *Arch Virol*. 2021;166(3):897-903.
11. Namakin K, Naserghandi A, Allameh SF. Severe acute hepatitis of unknown etiology in children in 2022: A Narrative Review. *New Microbes New Infect*. 2023;51:101087.
12. Diez Valcarce M, Kambhampati AK, Calderwood LE, Hall AJ, et al. Global distribution of sporadic sapovirus infections: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255436.
13. Diez-Valcarce M, Castro CJ, Marine RL, Halasa N, et al. Genetic diversity of human sapovirus across the Americas. *J Clin Virol*. 2018;104:65-72.
14. Xavier M da PTP, Costa FAC, Rocha MS, Andrade J da SR de, et al. Surveillance of Human Astrovirus Infection in Brazil: The First Report of MLB1 Astrovirus. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135687.
15. Gomes KA, Stupka JA, Gómez J, Parra GI. Molecular characterization of calicivirus strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Argentina. *J Med Virol*. 2007;79(11):1703-9.
16. Bereciartu A, Bok K, Gómez J. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol*. 2002;25(2):197-203.
17. Grant L, Vinjé J, Parashar U, Watt J, et al. Epidemiologic and clinical features of other enteric viruses associated with acute gastroenteritis in American Indian infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):110-5.e1.
18. Finkbeiner SR, Holtz LR, Jiang Y, Rajendran P, et al. Human

- stool contains a previously unrecognized diversity of novel astroviruses. *Viro J.* 2009;6:161.
19. Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol.* 1995;33(4):797-801.
 20. Xu W, McDonough MC, Erdman DD. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2000;38(11):4114-20.
 21. Okada M, Yamashita Y, Oseto M, Shinozaki K. The detection of human sapoviruses with universal and genogroup-specific primers. *Arch Virol.* 2006;151(12):2503-9.
 22. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para investigaciones en Salud Humana. Buenos Aires, 2011. [Consulta: 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-investigaciones-en-salud-humana>
 23. Gelaw A, Pietsch C, Liebert UG. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia. *Arch Virol.* 2019;164(12):2985-93.
 24. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis.* 2013;208(5):790-800.
 25. Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Carmona R de CC, et al. Detection and genetic characterization of classic human astroviruses in Brazil, 2010-2012. *Arch Virol.* 2018;163(5):1293-7.
 26. Chhabra P, Samoilovich E, Yermalovich M, Chernyshova L, et al. Viral gastroenteritis in rotavirus negative hospitalized children <5 years of age from the independent states of the former Soviet Union. *Infect Genet Evol.* 2014;28:283-8.
 27. Mitra S, Lo M, Saha R, Deb AK, et al. Epidemiology of major entero-pathogenic viruses and genetic characterization of Group A rotaviruses among children (≤5 years) with acute gastroenteritis in eastern India, 2018-2020. *J Appl Microbiol.* 2022;133(2):758-83.
 28. Farfán-García AE, Imdad A, Zhang C, Arias-Guerrero MY, et al. Etiology of acute gastroenteritis among children less than 5 years of age in Bucaramanga, Colombia: A case-control study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(6):e0008375.
 29. Sever A, Ben Zvi H, Melamed SB, Sachs N, et al. Clinical impact of biofire gastrointestinal panel testing for hospitalised children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr.* 2023;112(3):505-9.
 30. Ferrer J, Giménez E, Carretero D, Buesa J, et al. BD MAX Enteric Bacterial, Bacterial Plus, and Virus Panels for Diagnosis of Acute Infectious Gastroenteritis: a Cost-Benefit Analysis. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):e0088022.