

GASTROENTERITIS DE ETIOLOGÍA VIRAL NO CAUSADAS POR ROTAVIRUS

AUTOR

Dr. R. González de Caldas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Ponencia presentada a la Mesa Redonda PATOLOGÍA EMERGENTE, en la XCIV Reunión Científica de la SPAOE, Córdoba, enero de 2008. GASTROENTERITIS DE ETIOLOGÍA VIRAL NO CAUSADAS POR ROTAVIRUS

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda (GEA) supone una de las principales causas de morbimortalidad infantil de origen infeccioso a nivel mundial, los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran cifras de mortalidad de hasta el 1.4 millones de muertes al año, fundamentalmente en países en vías de desarrollo.⁽¹⁾ Supone una de las principales causas de hospitalización en menores de 5 años, causando 1.8 millones de ingresos al año en los Estados Unidos⁽²⁾. Los virus suponen el principal agente etiológico de este proceso y su descubrimiento se remontan a finales del siglo XX. En 1972 se aísla la primera partícula de origen viral en heces en un brote de GEA que tuvo lugar en una escuela pública de Norwalk (Ohio)⁽³⁾. Posteriormente en 1973 se describió la primera partícula de rotavirus en heces de niños afectados de GEA⁽⁴⁾ y en 1975 se aislaron por primera vez partículas de adenovirus⁽⁵⁾, astrovirus⁽⁶⁾ y coronavirus⁽⁷⁾ en heces de niños con GEA. A lo largo de la década de los 90 se han descrito nuevos enteropatógenos de origen viral como es el caso de los picobirnavirus, torovirus, bocavirus y aichi virus por mencionar a los principales⁽⁸⁻⁹⁾.

Sin embargo, el diagnóstico etiológico se obtiene en un bajo porcentaje de casos debido a la falta de accesibilidad a las técnicas de detección microbiológicas que precisan la mayoría de los enteropatógenos de este grupo. Esto hace que en muchas ocasiones se presuponga la etiología viral una vez se han descartado los enteropatógenos de naturaleza bacteriana o vírica más comunes.

EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos años se han publicado numerosos estudios epidemiológicos sobre la etiología de los cuadros de GEA infantil en diferentes países. En un reciente estudio realizado en Italia⁽¹⁰⁾ se analizaron las 215 muestras de heces provenientes de niños diagnosticados de GEA, únicamente se identificó agente etiológico en el 59% de las muestras. En el 12,1 % la etiología fue bacteriana mientras que la etiología viral supuso casi el 38% de las muestras positivas, en el 53,5% de estas muestras se identificaron virus del género rotavirus del grupo A (Serotipo G4 en su mayoría), fueron los virus del género norovirus los que se aislaron en segundo lugar de frecuencia

(30% de las muestras positivas a virus, serotipos GGI y GGII). Se objetivaron peores scores clínicos de severidad en las infecciones asociadas a rotavirus. Las muestras se analizaron utilizando métodos de Enzima Inmunoanálisis (EIA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En Alemania entre los años 2001 – 2002 se analizaron un total de 217 muestras de heces procedentes de niños diagnosticados de GEA, el 98% de los pacientes eran menores de 5 años⁽¹¹⁾. En el 59% de las muestras se aislaron enteropatógenos de naturaleza viral; de nuevo el rotavirus fue el que más frecuentemente se identificó, estando el norovirus en segundo lugar (98% del serotipo GGII). Astrovirus y adenovirus fueron identificados en tercer lugar. De nuevo se utilizaron métodos basados en la PCR para analizar las muestras.

En Holanda entre los años 1995 – 2005 se estudiaron un total de 6070 muestras de heces procedentes de un total de 1025 brotes epidémicos de GEA. Los norovirus fueron los agentes etiológicos mas frecuentemente aislados, constituyendo la causa mas frecuente de GEA en seres humanos, de nuevo el serotipo GGII fue el que se identificó con más frecuencia. Otros agentes como los rotavirus, adenovirus y astrovirus se identificaron sobre todo en muestras procedentes de niños⁽¹²⁾.

Un trabajo realizado en nuestro país en el año 2003 presenta el análisis de un total de 820 muestras de heces procedentes de niños menores de 4 años afectados de cuadros de GEA entre 1996 y 1997, sólo en un 60% de los casos se identificó el agente causal utilizando técnicas de PCR, los virus constituyeron el 31% de las muestras positivas⁽¹³⁾. En este estudio se presentó el rotavirus como el principal agente causal de etiología viral de GEA en niños (25% de las muestras positivas), estando los astrovirus y adenovirus muy por debajo en frecuencia (alrededor de un 3% de las muestras positivas), pero hay que destacar que no se realizaron técnicas de detección de norovirus en las muestras.

Estos estudios muestran como los virus constituyen los agentes etiológicos mas frecuentes de GEA, siendo el rotavirus el agente etiológico mas frecuente de los cuadros de GEA en niños. Este se asocia además a peores scores clínicos y a una mayor tasa de hospitalización. También comprobamos como el género de los norovirus constituye el segundo agente etiológico en frecuencia en las GEA infantiles, siendo el principal agente causal en las toxo – infecciones alimentarias y la principal etiología de GEA a nivel global en el mundo. Otros agentes como los astrovirus y adenovirus son mucho más prevalentes en los casos de GEA que afectan a la población infantil.



Existen una gran proporción de casos en los que no se puede identificar el agente causal, hasta el 53% según las series, esto hace suponer que la mejora en las técnicas diagnósticas y los sistemas de vigilancia epidemiológica permitirían identificar el agente etiológico en estos casos provocando un aumento de la prevalencia de estos enteropatógenos.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Se han descrito una amplia variedad de técnicas que se utilizan en el diagnóstico microbiológico de las GEA, en nuestro caso nos vamos a centrar en aquellas utilizadas para la identificación de enteropatógenos de etiología viral.

En primer lugar las técnicas de detección antigénica en heces. El EIA constituye la técnica más sencilla, mientras que otras como la aglutinación en látex son frecuentemente usadas debido a su menor complejidad y coste aún a costa de pérdidas en la sensibilidad y especificidad. Recientemente se han descrito técnicas basadas en inmunocromatografía que sin perder ratios de sensibilidad y especificidad respecto al EIA, son más rápidas y sencillas de realizar que esta última. El inconveniente de todas estas técnicas de detección antigénica radica en la necesidad de obtener antígenos específicos de los microorganismos a partir de los cuales realizar la síntesis de anticuerpos, esto únicamente puede realizarse con virus que puedan ser fácilmente cultivables como es el caso de los rotavirus, adenovirus y astrovirus. Para el resto de enteropatógenos de naturaleza viral debemos utilizar las técnicas de detección molecular, como la PCR, que no sólo detecta el material genético del virus sino que nos permite su genotipado y el estudio de otros tipos de muestras como líquido cefalorraquídeo o plasma. Además pueden utilizarse para la confirmación y el genotipado en muestras positivas con las técnicas anteriores⁽¹⁴⁾.

ENTEROPATÓGENOS DE NATURALEZA VIRAL

Como nos muestra el REVEAL STUDY publicado en 2007⁽¹⁵⁾, el rotavirus constituye la causa más frecuente de GEA en niños menores de 5 años, con una incidencia que va desde el 44.7% de los casos de GEA en Bélgica hasta el 27.8% en Alemania, la incidencia en España de cerca del 34%. Además, este agente se asocia a un mayor porcentaje de derivación a centros terciarios y a un mayor índice de hospitalización. Esto es debido a que origina mayor severidad con mayor número de deposiciones, vómitos y un mayor porcentaje de deshidrataciones entre los pacientes. Sin embargo, vamos a centrarnos en los otros enteropatógenos de etiología viral, especialmente en los pertenecientes al género de los norovirus.

Norovirus.- Pertenecientes a la familia de los Caliciviri-

dae, el género norovirus (Norwalk like virus) lo componen 3 genogrupos con sus respectivos serotipos, grupo I (8 serotipos), grupo II (19 serotipos) y grupo III (3 serotipos). Desde el año 2002 se ha detectado una creciente prevalencia del serotipo GGII.4.

Los norovirus se han constituido en la principal causa de GEA a nivel mundial. Son el principal agente responsable en los brotes epidémicos (93% de los brotes de GEA en EE.UU de 1997 – 2001), llegando a provocar entre el 40 – 50% de las toxoinfecciones alimentarias⁽¹⁶⁾, sobre todo asociadas a aglomeraciones humanas como es el caso de colegios, hospitales, campamentos militares, cruceros y otros. Sin embargo, en el caso de la GEA infantil constituyen la segunda causa de GEA por detrás de los rotavirus. Este agente se transmite fundamentalmente por vía fecal – oral, pero a diferencia de otros enteropatógenos es muy frecuente su transmisión a través de superficies contaminadas, agua y alimentos, donde puede sobrevivir durante semanas. Es un virus muy resistente a la congelación y temperaturas de hasta 60 °C, de la misma forma permanece estable a tasas de pH ambiental de hasta 2.7 y ante los tratamientos habituales de desinfección como la exposición a etanol o a agentes derivados del amonio cuaternario. Importante destacar el papel que moluscos contaminados juegan en la transmisión de la infección, al concentrar las partículas víricas en su sistema digestivo y resistir periodos de cocción cortos. La vía respiratoria a través de aerosoles procedentes del vómito de personas afectas también parece jugar un papel en la transmisión de estos agentes⁽¹⁶⁾.

Sin embargo la prevalencia del norovirus fuera de estudios epidemiológicos más específicos permanece aún baja, fundamentalmente debido a las dificultades técnicas a la hora de su diagnóstico, que sólo puede realizarse por técnicas de biología molecular y que no están al alcance de forma rutinaria en la mayoría de los centros⁽¹⁷⁾. Todo esto nos lleva a considerar el diagnóstico etiológico del norovirus en las infecciones gastrointestinales únicamente como sospecha clínica. Para ello pueden ser muy útiles los criterios de Kaplan⁽¹⁸⁾, que permiten sospechar el norovirus como agente causal ante cuadros de GEA con coprocultivos negativos que cursen con un periodo de incubación de entre 24-48h y una duración media muy corta, de entre 12 y 60 horas como máximo; en los que predomina el vómito como signo principal frente a la diarrea. En definitiva se trata de cuadros de presentación clínica más leves y duración recortada que hacen infrecuente la necesidad de hospitalización.

Sin embargo, en los últimos años, estamos asistiendo a determinados cambios en el marco clínico de la enfermedad. Se están identificando el norovirus en cuadros de diarrea crónica y eliminación prolongada del virus en heces en inmunodeprimidos y transplantados, así como su implicación reciente en cuadros de diarrea del viajero.

Sapovirus.- Este agente fue descrito en 1977 en muestras de heces de niños afectados de GEA en un brote epidémico que tuvo lugar en un orfanato en Sapporo, Japón. Pertenece también a la familia Caliciviridae y se distinguen 5 genogrupos, de los cuales el GI, GII, GIV y GV afectan a humanos⁽¹⁹⁾. Es también un virus no cultivable por lo que su diagnóstico de certeza sólo puede realizarse por medio de técnicas de biología molecular. Este agente es responsable fundamentalmente de brotes epidémicos de GEA en niños menores de 2 años, con un pico de incidencia en menores de 6 meses, relacionados con guarderías o instituciones como orfanatos. El cuadro clínico de presentación suele ser más leve incluso que el de los noravirus haciendo muy rara la necesidad de hospitalización⁽²⁰⁾.

Adenovirus.- Dentro de esta amplia familia, englobados en el subgénero F, los serotipos 40 y 41 son los que se asocian con más frecuencia a cuadros de GEA. El cuadro clínico consta, tras un periodo de incubación de entre 7 y 10 días, de episodios de diarrea leve o moderada de corta duración. Sin embargo, se han descritos casos de colitis grave en pacientes inmunodeprimidos y HIV positivos⁽²¹⁾.

El diagnóstico se realiza mediante técnicas de detección antigénica en heces, pudiendo usar técnicas de biología molecular (RT-PCR) para la confirmación y/o el genotipado.

Astrovirus.- Estos agentes pertenecen a la familia de los Astroviridae género Mamastrovirus. Se describen dos genogrupos, A y B, que engloban un total de 8 serotipos, siendo el serotipo I el más prevalente a nivel mundial. En países desarrollados podemos encontrar una incidencia de GEA producida por este enteropatógeno de entre el 2% y el 9% según las distintas series, afectando sobre todo a ancianos y a niños constituyéndose en algunos estudios la tercera causa de GEA infantil⁽²²⁾. La forma de presentación es a través de un cuadro de GEA en menores de dos años con menor proporción de fiebre y vómitos y una duración recortada, aunque puede permanecer el virus en heces hasta dos semanas postinfección. El diagnóstico, al igual que los adenovirus, se realiza en primera instancia por técnicas de detección antigénica en heces quedando las técnicas moleculares para la confirmación y el genotipado.

Bocavirus humano.- Se describe por primera vez en 2005 en muestras de secreciones respiratorias de niños afectados de infección respiratoria baja. Pertenece a la familia de los Parvoviridae género Bocavirus, y en un reciente estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos⁽²³⁾ se identificó en el 5.5% de los casos de infección respiratoria baja en niños. El cuadro fundamentalmente consta de síntomas respiratorios tales como rinorrea, tos, fiebre y sibilancias, pero entre un 11% y un 29% de los pacientes presentan síntomas gastrointes-

tinuales. Su papel como agente etiológico de cuadros de GEA en la población infantil esta aún por dilucidar⁽²⁴⁾.

Coronaviridae.- Dentro de esta familia destacamos dos géneros: los coronavirus y los torovirus. Los coronavirus son los responsables de casi un tercio de los cuadros de coriza en humanos y se ha aislado en muestras de heces procedentes de cuadros de diarrea en niños inmunodeprimidos. Los torovirus se detectaron por primera vez en 1984 en muestras procedentes de cuadros gastroenteríticos y parece que pueda estar asociado a cuadros de diarrea persistente en niños inmunodeprimidos⁽²¹⁾.

Otros agentes^(21,25).- Otros géneros de virus enteropatógenos aunque no bien conocidos, también participan en la etiología de GEA.

Paraechovirus.- De la familia Picornaviridae, fundamentalmente los serotipos echovirus 22 y 23 que participan en cuadros de infección respiratoria de vías altas y leve diarrea.

Aichi virus.- También dentro de la familia Picornaviridae género de los Kobuvirus. Fue identificado por primera vez en 1989, se asocia a cuadros de diarrea en niños y lactantes y en adultos parece tener relación con cuadros de toxo - infecciones alimentarias asociadas al consumo de ostras. En Japón tiene una incidencia media del 6.5%.

COMENTARIOS

Basándonos en los estudios epidemiológicos realizados en distintos países hemos podido comprobar como los virus son los patógenos que con más frecuencia se aíslan en casos de GEA en niño y adultos. Sin embargo, es importante destacar que una importante fracción de estos cuadros permanecen sin diagnóstico etiológico debido principalmente a que la fisiopatología de la mayoría de ellos no es del todo bien conocida y todavía tenemos importantes dificultades en la accesibilidad a las técnicas de identificación microbiológica de muchos de ellos, lo que nos lleva a suponer que estos agentes permanezcan aún infradiagnosticados. El conocimiento de su fisiopatología mediante el desarrollo de modelos animales, todavía hoy inexistentes para géneros como el de los norovirus, y el desarrollo de mejores sistemas de vigilancia epidemiológica y de técnicas diagnósticas de fácil, y barata realización puede en un futuro permitirnos conocer la verdadera carga etiológica de estos agentes en los cuadros de GEA.

A la vista de los resultados, hemos comprobado como los rotavirus no son la única causa de GEA en niños a tener en cuenta sino que existe un amplísimo espectro de



agentes virales que pueden participar en la etiología de esta enfermedad. Es de destacar el papel emergente que están adquiriendo los norovirus como principal responsable de brotes epidémicos de GEA y toxo – infecciones alimentarias y segunda causa etiológica en frecuencia de los cuadros de GEA infantil, por no mencionar su recientemente atribuido papel en las diarreas del viajero. Esto no debe hacer tener presente a los norovirus como enteropatógeno responsable en cuadros de GEA además de los rotavirus, sobre todo en cuadros de presentación mas recortada y leve con menor duración e intensidad de la diarrea y la fiebre.

Es importante tener presente a estos agentes en las diarreas prolongadas sin agente identificable en pacientes inmunodeprimidos y sobre todo en niños que han recibido un trasplante intestinal, en los que tendríamos que realizar el diagnóstico diferencial entre diarrea infecciosa sin agente etiológico identificado o que la causa pueda ser el desarrollo de rechazo agudo del injerto, con las implicaciones terapéuticas que esto puede llevar al tratar con inmunosupresores lo que en realidad pudiera ser una diarrea infecciosa.

Aunque el diagnóstico de los agentes etiológicos de GEA pueda no ser algo esencial en la práctica clínica diaria, si es importante tenerlos en cuenta a la hora de intensificar las medidas de higiene comunes y la utilización de técnicas más efectivas en la desinfección de superficies y/o alimentos, especialmente en situaciones que favorezcan el desarrollo de posibles brotes epidémicos como es el caso de colegios, guarderías y hospitales infantiles.

Entre los retos futuros cabe destacar el mejor conocimiento de la fisiopatología de estos agentes lo que nos facilitaría el desarrollo de mejores técnicas diagnósticas y, por que no, el desarrollo de posibles vacunas frente a estos agentes, como es el caso de los norovirus, sobre los que ya hay publicados algunos estudios preliminares^(26,27).

BIBLIOGRAFÍA

- Kosec et al. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease from studies published 1992-2000. *Bulletin of WHO*. 2003.
- Murray et al. The global burden of disease 2000 project: aims, methods, and data sources. WHO. 2000
- Kapikian AZ, Wyatt RC, Dolin R et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious non-bacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075 – 81.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes TH et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non – bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2: 1281 – 3.
- Flewett TH, Bryden AS, Davies H, Morris CA. Epidemic viral enteritis in a long - stay children's ward. *Lancet* 1975; 1: 4 – 5.
- Madeley CR, Cosgrove BP. 28 nm in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet* 1975; 2: 451 – 2.
- Caul EOK, Paver K, Clarke SKR. Coronavirus particles in faeces from patients with gastroenteritis. *Lancet* 1975; i: 1192.
- Ludert JE, Liprandi F. Identification of viruses with bi and trisegmented double – stranded RNA genome in faeces of children with gastroenteritis. *Res Virol* 1993; 144: 219 – 24.
- Beards GM, Brown WG, Green J, Flewett TH. Preliminary characterisation of torovirus-like particles of humans: comparison with Berne virus of horses and Breda virus of calves. *J Med Virol* 1986; 20: 67 – 78.
- Colomba et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 570-575.
- Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral Agents of acute gastroenteritis in German children: Prevalence and molecular diversity. *J Medical Virol* 2003; 71: 82-93.
- Svraka S, Duizer E, Vennema H et al. Etiological role of viruses in outbreaks of AGE in the Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1389 – 94.
- Roman E, Wilhelmi I, Colominaj, Villar J et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Medical Microbiol* 2003; 52 (Pt 5): 435 – 40.
- Wilhelmi I, Roman E, Sánchez – Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(4): 247 – 62.
- Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Todd P, da Dalt L. REVEAL Study Group. Clinical consequences of rotavirus AGE in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 (Suppl1): S26 – 35.
- Estes M, Prasad BV, Atmar RL. Noroviruses everywhere: has something changed? *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(5): 467-474.
- Atmar RL, Estes M. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev* 2001; Jan: 15 – 37.
- Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI. Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): 964 – 9.
- Hansman GS, Oka T, Katayama K, Takeda N. Human sapoviruses: genetic diversity, recombination, and classification. *Rev Med Virol* 2007; 17(2): 133 – 41.
- Hansman GS, Oka T, Okamoto R, Nishida T, Toda S et al. Human sapovirus in clams, Japan. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(4): 620 – 2.
- Clark B, MacKendric M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(5): 461 – 9.
- Guix S, Bosch A, Pintó RM. Human astrovirus diagnosis and typing: current and future prospect. *Lett Appl Microbiol* 2005; 41(2): 103 – 5.
- Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapairo ED et al. Human bocavirus infection in young children in the US: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006; 194(9): 1276 – 82.
- Lee JI, Chung JY, Han TH et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of AGE. *J Infect Dis* 2007; 196(7): 994 – 7.
- Pham NT, Khamrin P, Nguyen TA, Kanti DS et al. Isolation and molecular characterization of Aichi viruses from fecal specimen collected in Japan, Bangladesh, Thailand and Vietnam. *J Clin Microbiol* 2007; 45(7): 2287 – 8.
- Guerrero RA, Ball JM, Cráter SS et al. Recombinant Norwalk virus-like particles administered intranasally to mice induce systemic and mucosal (fecal and vaginal) immune responses. *J Virol* 2001; 75(20): 9713 – 22.
- Ticket CO, Szein MB, Losonsky GA et al. Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers. *Clin Immunol* 2003; 108(3): 241 – 7.