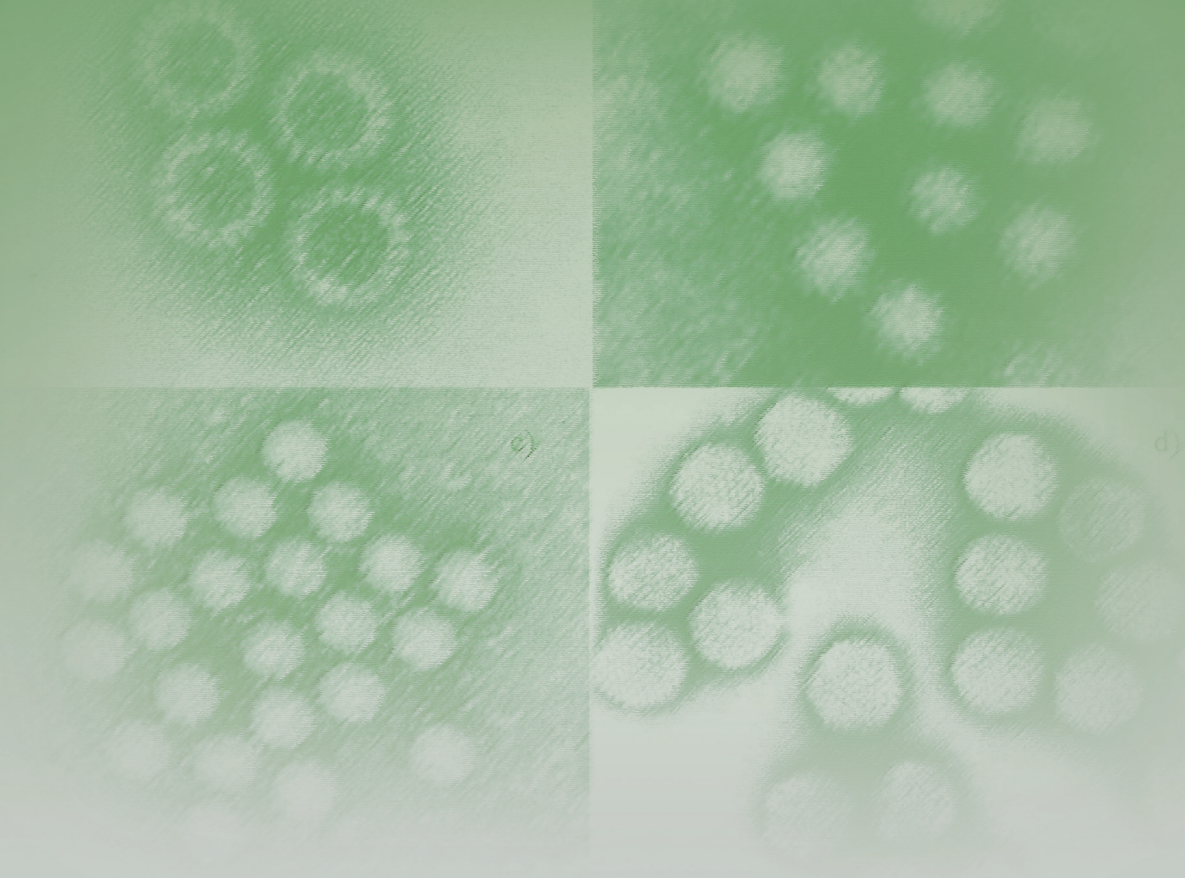


6ª Monografía de la Sociedad Española de
Epidemiología

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS GASTROENTERITIS AGUDAS VÍRICAS

ASPECTOS ACTUALES



Juan B. Bellido Blasco
Coordinador



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA



Epidemiología de las GastroEnteritis Agudas Víricas

Aspectos Actuales

Juan B. Bellido Blasco
*Sección de Epidemiología
Centro de Salud Pública de Castellón*

Coordinador

Ana M. García
Universidad de València

Editora



© Sociedad Española de Epidemiología
Edita: EMISA
Impresión: Gráficas Enar, S.A.
Depósito Legal: M-28329-2007
ISBN: 84-96277-12-7

Índice

Prólogo	13
<i>Juan B. Bellido Blasco.</i>	

Capítulo 1

Gastroenteritis agudas víricas.

1. Introducción	19
1.1. Rotavirus	19
1.2. Norovirus y sapovirus.....	20
1.3. Astrovirus	21
1.4. Adenovirus	21
1.5. Torovirus y coronavirus	21
1.6. Otros	21
2. Contribución de las gastroenteritis víricas en el conjunto de las gastroenteritis.....	22
3. Características clínicas, diagnóstico diferencial y tratamiento.....	24
3.1. Rotavirus	24
3.2. Norovirus	27
3.3. Astrovirus	29
3.4. Adenovirus	29
3.5. Coronavirus	30
3.6. Otros	30
3.7. Diagnóstico diferencial.....	30
4. Bibliografía	32

María del Carmen Varela Martínez.

Capítulo 2

Características epidemiológicas de las infecciones por virus causantes de gastroenteritis aguda.

1. Introducción	35
2. Rotavirus.....	37
2.1. Reservorio	37
2.2. Mecanismo de transmisión	38
2.3. Período de incubación	38
2.4. Período de transmisibilidad	38
2.5. Capacidad infectiva	38
2.6. Susceptibilidad del individuo	38
2.7. Medidas de prevención y control	39

3. Calicivirus (norovirus)	40
3.1. Reservorio	40
3.2. Mecanismo de transmisión	40
3.3. Período de incubación	41
3.4. Período de transmisibilidad	41
3.5. Capacidad infectiva	41
3.6. Susceptibilidad del individuo	41
3.7. Medidas de prevención y control	41
4. Adenovirus	42
4.1. Reservorio	42
4.2. Mecanismo de transmisión	43
4.3. Período de incubación	43
4.4. Período de transmisibilidad	43
4.5. Capacidad infectiva	43
4.6. Susceptibilidad del individuo	43
4.7. Medidas de prevención y control	43
5. Astrovirus	43
5.1. Reservorio	43
5.2. Mecanismo de transmisión	44
5.3. Período de incubación	44
5.4. Período de transmisibilidad	44
5.5. Capacidad infectiva	44
5.6. Susceptibilidad del individuo	44
5.7. Medidas de prevención y control	44
6. Bibliografía	44

Cristina Rius i Gibert, Helena Pañella Noguera.

Capítulo 3

Gastroenteritis víricas: diagnóstico de laboratorio y epidemiología molecular.

1. Principales agentes etiológicos en gastroenteritis víricas	47
2. Norovirus	47
2.1. Norovirus. Características generales, taxonomía y estructura	47
2.2. Diagnóstico de Norovirus	48
2.3. Tipado de Norovirus	53
2.4. Respuesta inmune frente a Norovirus	53
3. Rotavirus	54
3.1. Rotavirus. Características generales, taxonomía y estructura	54

3.2. Diagnóstico de Rotavirus.....	54
3.3. Tipado de Rotavirus.....	55
3.4. Respuesta inmune frente a Rotavirus	56
4. Astrovirus.....	56
4.1. Astrovirus. Características generales, taxonomía y estructura.....	56
4.2. Diagnóstico de Astrovirus.....	57
4.3. Tipado de Astrovirus.....	57
4.4. Respuesta inmune frente a Astrovirus	57
5. Adenovirus	58
5.1. Adenovirus. Características generales, taxonomía y estructura	58
5.2. Diagnóstico de Adenovirus.....	58
5.3. Tipado de Adenovirus.....	58
5.4. Respuesta inmune frente a Adenovirus.....	59
6. Estudio de virus causantes de diarrea en muestras ambientales	59
6.1. Detección de virus causantes de diarrea en muestras de agua	60
6.2. Detección de virus causantes de diarrea en muestras de alimentos.....	61
7. Bibliografía	63

Juan Carlos Sanz Moreno, Alicia Sánchez Fauquier.

Capítulo 4

Vigilancia epidemiológica de las gastroenteritis agudas víricas.

1. Elementos para justificar la necesidad de vigilancia epidemiológica.....	65
2. Vigilancia epidemiológica de casos	57
3. Vigilancia epidemiológica de brotes	69
4. Conclusiones	76
5. Bibliografía	77

Gloria Hernández Pezzi, María del Carmen Varela Martínez

Capítulo 5

Epidemiología de las infecciones por rotavirus. Hospitalizaciones, casos comunitarios e infección nosocomial.

1. Introducción	79
1.1. Carga global de la enfermedad por rotavirus	80
1.2. Patrón epidemiológico según países.....	82
1.3. Estacionalidad	84
1.4. Infección por grupos de edad.....	84

2. Epidemiología en América Latina	85
3. Epidemiología en África.....	86
4. Epidemiología en Asia	88
5. Epidemiología en Australia, Estados Unidos y Europa.....	89
6. Epidemiología en España	92
7. Infección nosocomial.....	95
8. Conclusiones	95
9. Bibliografía	96

Laia Alemany Vilches, Fernando Moraga Llop, Salvador García Jiménez.

Capítulo 6

Vacunación frente a rotavirus. Historia, problemas con las primeras vacunas, actualidad y perspectivas.

1. Antecedentes	99
2. Virología, patogénesis, cuadro clínico e inmunidad frente a la infección.....	100
2.1. Características de los rotavirus aislados en humanos.....	100
2.2. Cuadro clínico.....	101
2.3. Protección frente a la enfermedad	101
3. Vacunas frente a rotavirus.....	103
3.1. Historia del desarrollo de las vacunas frente a rotavirus	103
3.2. La nueva generación de vacunas de rotavirus	106
3.3. Otras vacunas frente a rotavirus en desarrollo	111
4. Consideraciones de salud pública, retos científicos, logísticos y financieros	112
5. Bibliografía	114

Joan Puig Barberà.

Capítulo 7

Norovirus: brotes en instituciones cerradas.

1. Características generales	119
2. Características de la población afectada	123
3. Medidas preventivas	124
4. Medidas de control.....	125
4.1. Recomendaciones de los Centers for Disease Control	132
4.2. Recomendaciones de la Health Protection Agency	135
4.3. Otras recomendaciones.....	136
5. Estudio de brotes	137
5.1. Métodos de estudio	137
5.2. Datos epidemiológicos	139

6. Bibliografía	142
7. Apéndice	144

María del Carmen Álvarez Castillo.

Capítulo 8

Brotos de norovirus en colectivos abiertos.

1. Introducción	147
2. Características epidemiológicas	148
2.1. Brotes por alimentos.....	150
2.2. Brotes por el consumo de agua contaminada	152
3. Medidas de prevención	153
3.1. Medidas dirigidas a los alimentos y manipuladores.....	154
3.2. Medidas dirigidas al agua.....	155
4. Estudio de brotes	156
4.1. Datos epidemiológicos sobre brotes de toxiinfección alimentaria	158
4.2. Datos epidemiológicos sobre brotes hídricos.....	160
5. Conclusiones	162
6. Bibliografía	162

Pere Godoy García.

Índice de Tablas

- Tabla 1.1.** Características principales de los virus causantes de gastroenteritis.
- Tabla 1.2.** Estimación de la carga de enfermedad de norovirus y rotavirus con respecto a otros patógenos causantes de gastroenteritis. Holanda, 2006.
- Tabla 1.3.** Principales características de la gastroenteritis producida por distintos virus.
- Tabla 2.1.** Principales características epidemiológicas de las infecciones por virus causantes de gastroenteritis aguda.
- Tabla 3.1.** Características generales de los métodos empleados en los diagnósticos gastroenteritis víricas.
- Tabla 3.2.** Principales aspectos virológicos de Norovirus, Rotavirus, Astrovirus y Adenovirus.
- Tabla 4.1.** Gastroenteritis agudas por rotavirus. Distribución por edad y sexo de los casos notificados en España, 2002-2006.
- Tabla 4.2.** Brotes de gastroenteritis agudas víricas. Agentes causales según mecanismo de transmisión y ámbito. España, 2002-2005.
- Tabla 4.3.** Brotes de gastroenteritis agudas víricas transmitidos por alimentos.
- Tabla 4.4.** Brotes de gastroenteritis agudas debidas a norovirus. Ámbito de presentación mecanismo de transmisión. España, 2005.
- Tabla 5.1.** Estimación de hospitalizaciones y defunciones por enfermedad atribuida a rotavirus en niños menores de 5 años según PIB del país.
- Tabla 5.2.** Datos de carga de la enfermedad por rotavirus en España.
- Tabla 6.1.** Carga anual de enfermedad debida a rotavirus en niños menores de 5 años de edad.
- Tabla 6.2.** Eficacia de la infección natural por rotavirus para proteger frente a nuevas infecciones o cuadros de diarrea posteriores.
- Tabla 6.3.** Comparación de las vacunas de rotavirus monovalentes y pentavalentes.
- Tabla 6.4.** Resumen de los estudios de seguridad respecto a los casos de invaginación observados en receptores de las vacunas de rotavirus o placebo.

Tabla 6.5. Efecto de la vacuna monovalente humana en las tasas de enfermedad por rotavirus al año de finalizar la vacunación en los lactantes incluidos en el estudio de Ruiz Palacios et al.

Tabla 6.6. Número de ingresos y de visitas a urgencias por serotipo en los lactantes incluidos en el estudio de Vesikari et al.

Tabla 6.7. Otras vacunas de rotavirus en desarrollo.

Tabla 7.1. Características de los virus “Norwalk-like” que facilitan su propagación durante las epidemias. Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

Tabla 7.2. Principales medidas de control para minimizar la transmisión de Norovirus en una zona o sala determinada según las recomendaciones de distintas guías internacionales.

Tabla 7.3. Recomendaciones para realizar la limpieza durante un brote de Norovirus en un colectivo según distintas guías internacionales.

Tabla 8.1. Estimación del papel de los Norovirus en los brotes por alimentos.

Índice de Figuras

- Figura 1.1.** Partículas virales observadas mediante microscopio electrónico: (a) rotavirus, (b) norovirus, (c) astrovirus, (d) adenovirus.
- Figura 1.2.** Porcentaje de gastroenteritis por rotavirus sobre el total de gastroenteritis atendidas en el hospital en España, 2001 (CMBD 2001-2002).
- Figura 3.1.** (a) Rotavirus; (b) Adenovirus entérico; (c) Astrovirus; (d) Calicivirus.
- Figura 4.1.** Gastroenteritis agudas víricas. Tendencia temporal de los casos notificados en España, 2002-2006.
- Figura 4.2.** Genotipos/variantes en las estaciones 2004/5, 2005/6 y al comienzo de 2006/7 utilizando toda la información genética de la base de datos Bionumerics.
- Figura 5.1.** Distribución mundial de las muertes anuales producidas por rotavirus en niños menores de 5 años.
- Figura 5.2.** Estimación global de la carga de la enfermedad anual producida por rotavirus en niños menores de 5 años (riesgo y eventos).
- Figura 5.3.** Proporción de casos de diarrea severos atribuibles a rotavirus según países clasificados en los cuatro grupos del World Bank Income Groups.
- Figura 7.1.** Serie temporal del registro diario de los episodios de vómitos o diarrea en una residencia de ancianos (130 residentes) durante 3 meses (enero a marzo).
- Figura 8.1.** Curva epidémica de un brote de gastroenteritis por el consumo de bocadillos.
- Figura 8.2.** Curva epidémica en un brote de gastroenteritis por consumo de agua causado por Norovirus en Borges Blanques, Lleida.

Prólogo

Juan B. Bellido Blasco. Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón.

Fue en el año 1929 cuando el pediatra John Zahorsky describió la “enfermedad emética del invierno” (*Hyperemesis heimis or the winter vomiting disease*)¹, que se acompañaba de diarrea en gran parte de los pacientes. La verdad es que tal denominación, como la muy usada “gastroenteritis aguda no bacteriana”, no eran muy informativas en lo que concierne a su etiología; ahora bien, daban fe de su contagiosidad los experimentos con voluntarios así como los brotes que se producían.

Uno de esos brotes acaeció en una escuela de Gran Bretaña en 1963. Durante cinco días del mes de marzo enfermaron 142 de 830 escolares. Los intentos por desvelar la causa infecciosa fueron infructuosos, pero, por si acaso, muestras fecales de un joven de 18 años (W) fueron congeladas a -70°C . Siete años y medio después, esas muestras se rescataron y descongelaron para llevar a cabo un nuevo intento de identificar al supuesto virus en un experimento con voluntarios y nuevos exámenes microbiológicos. A los voluntarios -entre los cuales algunos eran miembros del laboratorio de salud pública de Bristol, donde se hizo el estudio- se les administró un vaso de bicarbonato sódico diluido en agua y enseguida otro vaso con zumo de naranja al que se le había añadido la emulsión fecal abacteriana. Con ello se verificó algo que ya era conocido, la transmisibilidad de la enfermedad; sin embargo, respecto a la etiología sólo se pudo afirmar que el “agente W” era una partícula estable al calor, menor de 50 nm, quizás, decían, un picornavirus. Los resultados fueron publicados en julio de 1972 por Clarke et al en el *British Medical Journal*².

Como bien sabemos los que trabajamos en epidemiología de campo y vigilancia epidemiológica, los centros escolares son lugares donde los brotes reclaman una investigación exhaustiva y ofrecen buenas oportunidades de investigación. Y así fue que de nuevo en una escuela, esta vez la de una pequeña localidad llamada Norwalk, en Ohio (EEUU), cercana al lago Erie, enfermaron la mitad de personas de aquel colectivo, 116 de 232, en dos días de octubre de 1968. Además, hubo bastantes casos secundarios entre los familiares. El episodio fue diagnosticado como brote de la enfermedad emética del invierno³. El agente causal, en este caso diríamos “agente Norwalk”, quedó sin identificar entonces, a pesar de los esfuerzos de los investigadores de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, en sus siglas en inglés).

No obstante, muestras de origen fecal abacterianas obtenidas durante los intentos de clarificar la causa del brote fueron guardadas a buen recaudo y entregadas pocos años después a otro grupo de investigadores dirigidos por Albert Kapikian. En esta ocasión la muestra, además de las consabidas experiencias en voluntarios, fue sometida a procedimientos de investigación relativamente nuevos en este campo. Mediante inmuno-microscopía electrónica (IME) se identificaron en las heces unos conglomerados de partículas redondas estructuradas de pequeño tamaño (27 nm) que resultaron ser el agente causal de aquel brote. Este original y meticuloso estudio fue publicado el mismo año que el de Clark et al, cuatro meses más tarde, en noviembre, en el *Journal of Virology*⁴, y aunque con anterioridad se habían identificado virus en heces, ha pasado a la historia como el primero en que se logró demostrar el papel causal de un virus en cuadros de gastroenteritis humana.

El propio Kapikian relató en un ameno artículo del año 2000 los puntos clave de aquel descubrimiento desde una perspectiva histórica y personal⁵. El problema radicaba en que estos virus no se dejaban cultivar, y no había forma de identificarlos *in vitro*, en modelos de cultivos en tejidos u órganos. De ahí que tuviera que emprender un camino distinto, mediante la utilización del microscopio electrónico combinado con técnicas inmunológicas. Estos procedimientos habían sido aplicados a rinovirus, pero estaban infrutilizados; y Kapikian nos recuerda lo importante que fue en esta historia su estancia durante seis meses de 1970 bajo la tutela de June Almeida..., un experto en IME de la Universidad de Londres. Serendipia, dirían algunos, en el inicio de la “virología de partículas” o “virología directa”.

Y si 1972 fue el año del virus Norwalk, el año 1973 lo fue del rotavirus, pues fue entonces cuando, en Australia, Ruth Bishop encontró viriones en biopsias de mucosa duodenal extraídas de niños hospitalizados por gastroenteritis aguda. En esta ocasión fueron técnicas de patofisiología las aplicadas; si bien, al año siguiente, la IME también dio resultados en la identificación de aquel *reovirus-like*⁶.

Hoy las cosas han cambiado mucho. Tanto las técnicas de investigación como la (compleja) taxonomía de los virus, sobre la cual se sigue debatiendo. El “agente Norwalk” es desde 2002 denominado norovirus (nor-, de Norwalk) y aquel *reovirus-like* primitivo consolidó su nombre como rotavirus (por su aspecto de rueda).

Y ahora un apunte epidemiológico: ambos virus fueron descubiertos digamos que donde tocaba; el norovirus en muestras de un brote, y el rotavirus en muestras de casos esporádicos infantiles hospitalizados. Son patrones epidemiológicos que hoy persisten. La denominación primigenia de ‘enfermedad emética del invierno’¹ así como la de ‘gastroenteritis infantil’⁷ mostraban ya algunos de los componente básicos de la epidemiología descriptiva (persona,

lugar y tiempo): enfermedad *del invierno*, enfermedad *infantil*. Por otro lado, la creencia de que son procesos banales (“me ha dicho el médico que es un virus”, suele tomarse como sinónimo de cosa leve) no es del todo cierta. Estudios epidemiológicos demuestran que rotavirus produce más hospitalizaciones en niños que algunas bacterias también muy frecuentes en cuadros gastrointestinales infantiles, como puede ser *Campylobacter*. En los países pobres el problema es mucho más grave.

En la actualidad los virus conocidos capaces de producir GEA son muchos: calicivirus, adenovirus entéricos, astrovirus, coronavirus y otros^{8,9}. De ellos se habla en esta monografía, donde hemos reunido expertos diversos, instándoles a que pusieran énfasis en el punto de vista epidemiológico, como es lógico.

A lo largo de 8 capítulos, los 12 autores nos ofrecen una visión de los aspectos más actuales. Podemos distinguir dos partes en la obra. La primera de tipo general y la segunda dedicada a problemas particulares. Después de un capítulo introductorio, el segundo capítulo presenta un resumen ordenado a la manera del conocido Manual para el control de las enfermedades transmisibles, editado muchos años por Abram S. Benenson (después por James Chin, y hoy por David L Heymann¹⁰). El capítulo 3 se puso en manos de microbiólogos, y el capítulo 4 trata de la vigilancia epidemiológica. A partir de aquí, la monografía aborda aspectos más específicos, comenzando por dos capítulos dedicados a rotavirus (epidemiología y vacuna en los capítulos 5 y 6, respectivamente) y seguido por otros dos dedicados a brotes producidos por norovirus en instituciones cerradas (capítulo 7) y en colectivos abiertos (capítulo 8). Estos dos últimos capítulos que cierran la monografía pueden ser una buena referencia práctica para los epidemiólogos que se enfrenten en su quehacer profesional al estudio de brotes de este tipo.

En fin, este libro es fruto del esfuerzo de un conjunto de personas. A Ana Ma García, la editora, y a todos los autores que han colaborado quisiera agradecer su trabajo y dedicación durante todo el período de casi un año en que hemos compartido este proyecto sobre enfermedades que son muy frecuentes.

Me queda, para acabar, reconocer el papel jugado por Ildefonso Hernández y el resto de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Epidemiología en la génesis de esta monografía; ellos impulsaron la iniciativa y han ofrecido la oportunidad de plasmar este proyecto en una realidad que, a la postre, serán los lectores quienes juzguen si aquella decisión y el resultado que presentamos fueron acertados o no.

Referencias

1. Zahorsky J. Hyperemesis heimis or the winter vomiting disease. Arch Pediatr. 1929;46:391-5.
2. Clarke SKR, Cook GT, Egglestone SI, Hall TS, Miller DL, Reed SE, et al. A virus from epidemic vomiting disease. Br Med J. 1972;3:86-9.
3. Adler JL, Zickl R. Winter vomiting disease. J Infect Dis. 1969;119:668-73.
4. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalicaa AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infections nonbacterial gastroenteritis. J Virol. 1972; 10:1075-81.
5. Kapikian AZ. The discovery of the 27-nm Norwalk virus: An historic perspective. J Infect Dis. 2000;181 (suppl 2): S295-S302.
6. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute gastroenteritis. Lancet. 1973;2:1281-3.
7. McLean DM, McNaughton GA, Wyllie JC. Infantile gastroenteritis: further viral investigations. Can Med Assoc J. 1961;85:496-7.
8. Clark B, McHendrick. A review of viral gastroenteritis. Curr Opin Infect Dis. 2004;17:1-9.
9. Hill King L. Viral diarrhoea. The Biomedical Scientist. 2005;May:462-6.
10. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 18th ed. Washington: APHA; 2004.

Autores

Laia Alemany Vilches. Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

María del Carmen Álvarez Castillo. Instituto de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Comunidad de Madrid.

Juan B. Bellido Blasco. Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón.

Salvador García Jiménez. Consultor del Programa Ampliado de Inmunizaciones y del Programa de Atención Integral de Enfermedades Pediátricas Infecciosas para Argentina de la Organización Panamericana de la Salud.

Pere Godoy García. Servicios Territoriales de Salud de Lleida. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida.

Gloria Hernández Pezzi. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Fernando Moraga Llop. Servicio de Pediatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

Helena Pañella Noguera. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Joan Puig Barberà. Programas de Promoción de Salud. Centro de Salud Pública de Castellón.

Cristina Rius i Gibert. Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Alicia Sánchez Fauquier. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

Juan Carlos Sanz Moreno. Laboratorio Regional de Salud Pública. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid.

María del Carmen Varela Martínez. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

CAPÍTULO 1

Gastroenteritis agudas víricas

María del Carmen Varela Martínez. Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.

1. Introducción

Las gastroenteritis de origen vírico son las más frecuentes en los países industrializados. Los norovirus fueron los primeros virus que se visualizaron en heces, en 1972, al año siguiente se identificaron los rotavirus, y a partir de entonces otros virus se han ido asociando con infecciones gastrointestinales, entre los que se encuentran los astrovirus, adenovirus entéricos, etc. Las gastroenteritis víricas cursan con náuseas, vómitos, diarrea (pérdida de agua y electrólitos en cantidad superior a la normal a través de las heces), malestar, dolor abdominal, cefalea y fiebre. Se transmiten fundamentalmente de forma fecal-oral por contacto interpersonal o por ingestión de agua o alimentos contaminados, aunque también algunos de ellos, como los adenovirus entéricos, se pueden transmitir por vía aérea. En la Figura 1.1 se muestran imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de los principales virus productores de gastroenteritis.

1.1. Rotavirus

Los rotavirus, pertenecientes a la familia *Reoviridae*, carecen de envoltura y están cubiertos por una doble cápside. El genoma viral consiste en 11 segmentos de ácido ribonucleico (ARN) de doble cadena que codifica seis proteínas de la cápside y seis no estructurales. Los rotavirus se dividen en siete grupos (A-G) basándose en las propiedades antigénicas de la proteína VP6. Estos grupos, a su vez, se dividen en serotipos según las proteínas VP4 (serotipo P) y VP7 (serotipo G). Los grupos A, B y C son patógenos humanos, siendo el grupo A el causante de casi todos los brotes de rotavirus, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo^{1,2}.

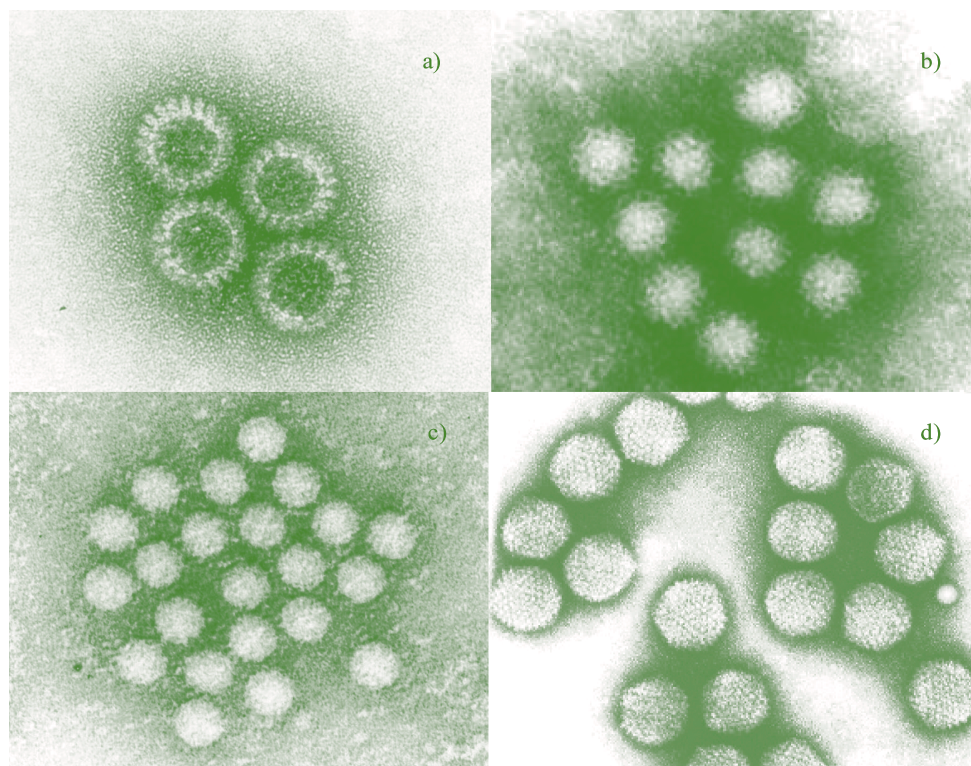


Figura 1

Partículas virales observadas mediante microscopio electrónico: (a) rotavirus, (b) norovirus, (c) astrovirus, (d) adenovirus.

1.2. Norovirus y sapovirus

Son virus estructurados de pequeño tamaño, cuyo ácido nucleico es ARN monocatenario. Pertenecen a la familia *Caliciviridae*, que incluye virus que afectan al hombre y a los animales.

Los norovirus fueron los primeros virus observados en heces mediante microscopía electrónica en un brote de gastroenteritis ocurrido en un colegio de Norwalk (Ohio); en ese momento se les denominó virus Norwalk. Son genética y antigénicamente muy diversos. Se dividen en cinco genogrupos (GG), de los cuales el GGI, GGII y GGIV afectan a humanos. Dentro de estos genogrupos existen diversos genotipos, con características antigénicas propias y virulencia variable³.

Dentro de los sapovirus también se han descrito cinco genogrupos (GGI – GGV), de los cuales el GGIII sólo se ha encontrado en animales por el momento. Los virus de este género causan gastroenteritis fundamentalmente en niños, pero con mucha menor frecuencia que los norovirus. Como agentes causales de brotes se presentan aún con menor frecuencia. En contraste con las gastroenteritis producidas por norovirus, en las producidas por sapovirus hay más pacientes con diarrea que con vómitos y la prevalencia de fiebre también es mayor⁴.

1.3. Astrovirus

Son virus de ARN monocatenario, pequeños, que se encuentran en una amplia variedad de especies animales, incluida la humana. No poseen envoltura y tienen aspecto de estrella. Pertenecen a la familia *Astroviridae*, que se divide en dos géneros: mamastrovirus, que incluye los astrovirus humanos y animales, y avastrovirus, que incluye los astrovirus aviares. El serotipo más prevalente es el astrovirus humano 1¹.

1.4. Adenovirus

Los adenovirus entéricos se engloban dentro de la familia *Adenoviridae*. Están formados por ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena. Dentro de éstos, los serotipos que están más frecuentemente asociados con la producción de gastroenteritis son el 40 y 41, que pertenecen al subgénero F. Más raramente, otros serotipos del subgénero A (31, 12 y 18) y del subgénero C (1, 2, 5 y 6) han sido implicados en la etiología de la diarrea aguda².

1.5. Torovirus y coronavirus

Estos virus de la familia *Coronaviridae* son los únicos, entre los patógenos humanos que causan gastroenteritis, que poseen envoltura. Son virus de simetría helicoidal con una única cadena de ARN. Los torovirus se asocian con la aparición de diarrea aguda y persistente en niños y podrían ser una causa importante de diarrea nosocomial².

En la Tabla 1.1 se muestran las principales características de los virus causantes de gastroenteritis más frecuentes: rotavirus, norovirus, astrovirus, adenovirus y coronavirus.

1.6. Otros

Dentro de la familia *Picornaviridae* se encuentran los parechovirus, enterovirus y kobuvirus (virus Aichi). Todos ellos, se han relacionado con la aparición de casos de diarrea aguda. El parechovirus 1 humano causa gastroenteritis

leve y sintomatología respiratoria. Estudios recientes han descrito un tercer serotipo de parechovirus como causante de diarrea y parálisis transitoria. En cuanto a los kobuvirus, en 2006 se ha publicado el primer aislamiento de virus Aichi en muestras clínicas en Alemania y Brasil; hasta ese momento se habían descrito solamente en Asia^{1,5}.

Los picobirnavirus son virus pequeños, sin envoltura, de 30-40 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica y un genoma formado por dos o tres segmentos de ARN bicatenario. Recientemente se han asociado con casos de gastroenteritis en inmunodeprimidos. Su papel en personas no inmunodeprimidas no está claro¹.

Tabla 1.1.— Características principales de los virus causantes de gastroenteritis.

	Rotavirus	Norovirus	Astrovirus	Adenovirus	Coronavirus
Ácido nucleico	ARN doble cadena	ARN monocatenario	ARN monocatenario	ADN doble cadena	ARN monocatenario
Tamaño (nm)	75	35-39	27-30	80-110	120-160
Envoltura	No	No	No	No	Sí
Familia	Reoviridae	Caliciviridae	Astroviridae	Adenoviridae	Coronaviridae

2. Contribución de las gastroenteritis víricas en el conjunto de las gastroenteritis

La diarrea es una de las causas principales de mortalidad y morbilidad en niños. En los países en desarrollo, un 21% de todas las defunciones en menores de 5 años se deben a procesos diarreicos, con 2,5 millones de muertes anuales. En las naciones industrializadas las gastroenteritis virales son una de las enfermedades más comunes en todos los grupos de edad, y una causa importante de morbilidad. Estudios en EEUU sugieren que prácticamente cada americano sufrirá uno o más episodios de gastroenteritis virales al año⁶⁻⁸.

Dentro de las gastroenteritis virales los norovirus aparecen como la causa más frecuente de gastroenteritis desde el desarrollo de las técnicas diagnósticas en los noventa. Un estudio comunitario realizado en Holanda encontró que los virus eran la principal causa de gastroenteritis, y dentro de éstos los norovirus fueron los más frecuentes. Así mismo, los norovirus se han reconocido como el principal agente responsable de los brotes de diarrea no bacteriana y de las gastroenteritis de origen alimentario^{9,10}.

Por otro lado, las gastroenteritis por rotavirus, en el caso de la población infantil, son uno de los motivos más importantes de atención o ingreso hospitalario, con un elevado coste sanitario y social¹¹. En general se estima que a los 5 años de edad casi todos los niños habrán padecido un episodio de gastroenteritis por rotavirus, uno de cada cinco requerirá atención médica, uno de cada 65 necesitará hospitalización y uno de cada 293 morirá. Aunque la probabilidad de morir por esta causa es mayor en los niños de países en desarrollo -debido al peor acceso a la terapia de rehidratación, a los servicios de salud y a la mayor prevalencia de malnutrición- diferentes estudios sugieren que la incidencia de enfermedad por rotavirus es similar en niños de países en vías de desarrollo y desarrollados¹². En la Figura 1.2 se aprecia la importancia del rotavirus sobre el total de gastroenteritis atendidas en el hospital en pacientes menores de 5 años en España.

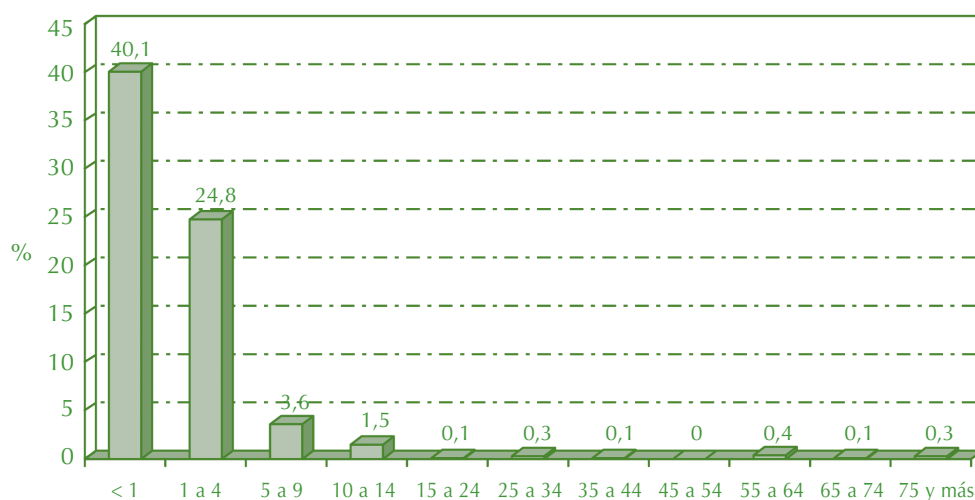


Figura 1.2

Porcentaje de gastroenteritis por rotavirus sobre el total de gastroenteritis atendidas en el hospital en España, 2001 (CMDB 2001-2002).

En la Tabla 1.2 se muestran datos de norovirus y rotavirus en comparación con otros patógenos productores de gastroenteritis. Estos datos provienen de un estudio de carga de enfermedad realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente de Holanda en 2006. Se observa que aunque la enfermedad causada por los norovirus es leve, el gran número de casos que

producen origina una carga de enfermedad elevada y un coste superior al causado por otros microorganismos productores de gastroenteritis más graves.

En cuanto a los astrovirus, en estudios realizados en diversos países en los que se utilizó la microscopía electrónica como técnica diagnóstica, se detectó el virus aproximadamente en el 1% de los casos. Estudios posteriores que empleaban las técnicas de enzimoimmunoensayo detectaron incidencias entre 2 y 13% en niños hospitalizados. En la comunidad, los astrovirus son responsables de entre un 4% y un 10% de los casos de gastroenteritis².

En países industrializados la incidencia de gastroenteritis por adenovirus varía entre un 1 y un 8%, alcanzando valores superiores (entre 2 y 31%) en países en vías de desarrollo².

Tabla 1.2.— Estimación de la carga de enfermedad de norovirus y rotavirus con respecto a otros patógenos causantes de gastroenteritis. Holanda, 2006.

	Norovirus	Rotavirus	Salmonella	Campylobacter
Casos por año	470.000	190.000	35.000	59.000
Hospitalizaciones	1.000 (0,2%)	3.000 (1,6%)	640 (1,8%)	570 (1,0%)
AVAD ^a por año	450	370	670	1.300
Costes totales por año ^b	25,0	21,7	8,8	22,3

^a Años de vida ajustados por discapacidad.

^b En millones de euros.

Fuente: Kemmeren JM, Mangen MJJ, Duynhoven YTHP van, Havelaar AH. Priority setting of foodborne pathogens: disease burden and costs os selected enteric pathogens (citado 22 Mar 2007). Disponible en: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330080001.html>

3. Características clínicas, diagnóstico diferencial y tratamiento

3.1. Rotavirus

Patogenia

Según diferentes hipótesis, la diarrea se produce por una reducción de la superficie de absorción debido a daño celular, por efectos enterotoxigénicos de la proteína NPS4 o por estimulación del sistema nervioso entérico. La alteración se acompaña de antigenemia y viremia detectables, lo que sugiere que los rotavirus escapan el tracto intestinal¹.

Además, existe pérdida de la permeabilidad intestinal a las macromoléculas (incluida la lactosa) asociada con niveles disminuidos de disacaridasas intestinales. La deficiencia de lactasa inducida por los rotavirus puede durar de 10 a 14 días¹³.

Manifestaciones clínicas

En todos los grupos de edad tras dos o tres días de fiebre y vómitos aparece diarrea no sanguinolenta. Típicamente hay entre 10-20 deposiciones por día, como consecuencia de lo cual puede producirse deshidratación grave. El período de incubación es entre uno y tres días, aunque los pacientes con inmunodeficiencia pueden sufrir una diarrea más prolongada y más grave¹.

Característicamente, el rotavirus produce un cuadro clínico de mayor gravedad que el resto de agentes productores de gastroenteritis en niños pequeños, con mayor necesidad de ingreso hospitalario.

En estudios de cohortes de niños seguidos desde el nacimiento hasta los dos años de vida, se ha demostrado que hasta el 50% de las infecciones por rotavirus son asintomáticas. Con el número de infecciones disminuye el porcentaje de infecciones sintomáticas y el número de enfermedades graves. Es decir, la infección, sintomática o asintomática, produce una protección parcial, aunque no están claramente definidos los elementos de la respuesta inmune necesarios para proporcionar protección frente a infecciones posteriores¹².

A menudo antes de los síntomas gastrointestinales aparecen tos y coriza; sin embargo, no existen evidencias de que la replicación de los rotavirus en el tracto respiratorio superior sea importante en la diseminación del virus infeccioso¹³.

Cada vez más, se están encontrando rotavirus en localizaciones fuera del intestino, incluyendo sistema nervioso central, hígado, bazo y riñón. Sin embargo, no hay evidencia firme de que la replicación del rotavirus se lleve a cabo en otras células que las del intestino delgado o que la viremia sea un componente importante en la patogenia de la enfermedad inducida por rotavirus^{1,13}.

Inmunidad

Dentro de la primera semana de la enfermedad se detecta IgM específica de rotavirus en el líquido duodenal y en el suero. Al primer y cuarto meses después de la infección se detecta en el suero y en el líquido duodenal IgG e IgA específicas de rotavirus. Un año después se detecta en el suero IgG, pero no IgA, que tampoco es detectada en la superficie mucosa, por lo que la IgA es un excelente marcador de infección reciente (tanto primaria como reinfección) debido a su relativa rapidez de desaparición de la superficie de la mucosa intestinal¹³.

Si bien está descrita la reinfección sintomática un año después de la infección primaria (aún con el mismo serotipo), no es habitual la reinfección dentro de los cuatro meses. El nivel elevado de IgA específica de rotavirus en las heces se correlaciona con la protección contra la enfermedad¹³.

Tratamiento

Varios agentes han demostrado una eficacia parcial frente a la diarrea por rotavirus. Sin embargo, lo fundamental en el manejo de esta enfermedad sigue siendo las medias encaminadas a restaurar la función fisiológica normal. La base de la terapia son las soluciones de rehidratación oral y la nutrición suplementaria en los malnutridos. Si es necesario, se administrará rehidratación parenteral¹⁴.

Las soluciones de rehidratación oral se basan en su contenido de glucosa y sodio y en que el transporte de ambos estimula la absorción de agua. Estas soluciones además llevan cloro, potasio, citrato, bicarbonato, lactato, glucosa, sacarosa u otros nutrientes como aminoácidos, favoreciendo la acción de la bomba de sodio y disminuyendo las pérdidas por heces en las primeras 24 horas de tratamiento. Otros aditivos potenciales son las fibras solubles y los agentes probióticos como el *Lactobacillus*, que reducen la duración de la diarrea y la estancia hospitalaria. Las soluciones de rehidratación caseras son muy inseguras y no se recomiendan, ya que la concentración de nutrientes y electrolitos no son adecuadas y pueden provocar complicaciones añadidas. La persistencia de vómitos no constituye una contraindicación absoluta de la rehidratación oral, situación en la que resulta aconsejable ofrecer pequeños volúmenes de 5-10 ml cada 2-3 minutos con cuchara o jeringa e ir aumentando la cantidad de suero según la tolerancia. La realimentación será lo más precoz posible y una vez que se sobrepase la fase de rehidratación, ya que se promueve la regeneración del enterocito y se disminuye la permeabilidad intestinal¹⁴.

A pesar de que el Comité de Nutrición de la Academia Norteamericana de Pediatría recomienda la utilización de soluciones de rehidratación oral en los niños con deshidratación leve a moderada, estas recomendaciones no son seguidas habitualmente por los médicos y a menudo se utiliza la rehidratación parenteral en lugar del tratamiento oral, a pesar del mayor coste, el trauma y el riesgo potencial de infecciones nosocomiales asociadas con la hospitalización¹³. Los fármacos antiperistálticos o antisecretores deben evitarse ya que pueden causar en los niños efectos secundarios importantes¹.

Debido a que los múltiples ciclos de replicación del rotavirus se producen antes del inicio de la enfermedad clínica, probablemente la administración de anticuerpos en el momento del inicio de la enfermedad sea muy tardía para alterar el curso clínico de la enfermedad. Por el contrario, en los casos crónicos

y en inmunodeprimidos (con replicación del rotavirus durante varias semanas o meses) los preparados con inmunoglobulinas específicas del rotavirus administradas por vía oral pueden disminuir la eliminación de partículas virales por las heces y mejorar la enfermedad. Aunque se ha visto que la ribavirina altera la replicación viral in vitro no existen evidencias de que modifique la enfermedad clínica in vivo¹³.

Prevención

Numerosos estudios han documentado que la inmunidad inducida por la infección natural del virus protege a los niños de episodios subsecuentes de diarrea grave por dicho virus o por rotavirus de un tipo G distinto. En la mayoría de los casos de inmunidad homotípica desarrollada tras la primera infección por un virus salvaje, sucesivas reinfecciones con rotavirus (incluso por el mismo serotipo) incrementan la carga de la respuesta inmune específica de protección heterotípica¹².

Por otra parte, se ha demostrado que las infecciones asintomáticas confieren la misma inmunidad protectora que las sintomáticas. Esto confirmaría el beneficio hipotético de una vacunación. En el momento actual existen dos vacunas, Rotarix y Rotateq, que acaban de obtener la autorización de comercialización europea mediante un procedimiento centralizado. Rotarix utiliza una cepa de rotavirus G1 humano atenuada y Rotateq emplea 5 cepas reasortantes bovino-humanas¹². En el Capítulo 6 de esta monografía se trata con mayor detalle de estas vacunas.

Por otro lado, la interrupción de la transmisión de la infección es extremadamente importante, especialmente en hospitales y guarderías. Por lo tanto, es necesario reforzar las medidas higiénicas y limpiar las superficies con desinfectantes adecuados (principalmente clorados).

3.2. Norovirus

Patogenia

El mecanismo por el cual se produce la diarrea por norovirus es desconocido; sin embargo, se ha sugerido que el retraso en el vaciamiento gástrico observado en estas gastroenteritis podría jugar un papel importante. En estudios en voluntarios se observó una expansión de las vellosidades del intestino delgado proximal, mientras que las células epiteliales permanecieron intactas y se produjo un acortamiento de las microvellosidades².

Manifestaciones clínicas

Después de un período de incubación de 12-48 horas aparecen náuseas, vómitos y diarrea. El comienzo de los síntomas puede ser gradual o abrupto.

La mayoría de las personas experimenta primero dolores cólicos abdominales, con náuseas o sin ellas. También se observan mialgias, astenia y cefaleas ocasionales. En cerca de la mitad de los casos aparece fiebre de bajo grado (38,3° C a 38,8° C). Las manifestaciones persisten habitualmente entre 48 y 72 horas y remiten sin secuelas^{1,16}.

En general, las heces diarreicas son de una cantidad moderada, con 4 a 8 deposiciones durante 24 horas. No contienen sangre ni moco, y pueden ser acuosas; tampoco se observan leucocitos fecales. La enfermedad normalmente es leve y autolimitada, pero tiene una tasa de ataque secundario elevada, resultando en altas tasas de transmisión^{1,16}.

La máxima eliminación de virus en las heces se produce en los primeros días tras la infección, pero puede continuar incluso después de tres semanas, especialmente en niños pequeños. Informes recientes de casos mostraron que las personas con inmunodeficiencias pueden eliminar el virus de forma crónica, aunque actualmente no se ha constatado transmisión de la infección por contacto con un eliminador crónico. Las personas sin síntomas pueden eliminar la misma cantidad de virus que las personas enfermas. Se calcula que aproximadamente el 50% de las infecciones por norovirus son asintomáticas².

Inmunidad

La infección por norovirus induce una respuesta específica de anticuerpos IgG, IgA y IgM, incluso si ha habido exposición previa. Dos semanas después de la infección por norovirus se ha demostrado un aumento en la síntesis yeyunal de IgA y la mayoría de los pacientes son resistentes a la reinfección durante 4-6 meses. Sin embargo, se ha observado una falta de protección a largo plazo².

Estudios recientes muestran que la resistencia a la infección por norovirus es multifactorial. Existe una resistencia genética en todas aquellas personas que tienen inactivado el gen FUT2, mientras que una parte de aquéllas que tienen el gen FUT2 funcional son resistentes a la infección, lo que sugiere que existe una memoria inmunológica que protege frente a la infección¹⁵.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para las infecciones por calicivirus. En la mayoría de los casos es adecuada la rehidratación oral de glucosa y electrolitos. En casos raros puede necesitarse rehidratación parenteral. El tratamiento sintomático de la cefalea, las mialgias y las náuseas con analgésicos y antieméticos puede proporcionar mejoría.

Prevención

Según se va haciendo más aparente la importancia de los norovirus tanto a nivel clínico como socioeconómico, va ganando más fuerza la necesidad del desarrollo de una vacuna. La utilización de partículas de norovirus recombinantes orales es prometedora y se plantea el uso de adyuvantes mucosos para aumentar la inmunogenicidad. Sin embargo, el desarrollo de vacunas efectivas para prevenir la gastroenteritis por norovirus no sería adecuado si no se prueba que tras la infección se produce inmunidad efectiva a largo plazo. Además, la presencia de tipos antigénicos múltiples también puede dificultar el desarrollo de la vacuna¹.

El manejo óptimo de los brotes de norovirus debe incluir un rápido diagnóstico del agente. Dado que los brotes se asocian con el contagio a través del agua y los alimentos contaminados, los esfuerzos para reducir las posibles fuentes de contaminación también son medidas de control importantes. En el ámbito hospitalario se puede limitar la diseminación de la infección mediante la rápida implementación de medidas de control tales como restricciones de personal, limpieza de superficies con un desinfectante efectivo y cierre de las áreas afectadas¹.

3.3. Astrovirus

Los estudios en adultos voluntarios no han aclarado los mecanismos de patogénesis. Sin embargo, se ha sugerido que la replicación viral ocurre en el tejido intestinal. Estudios en animales han mostrado atrofia de las vellosidades intestinales e infiltrados inflamatorios en la lámina propia, causando una diarrea osmótica².

Las infecciones sintomáticas ocurren principalmente en niños pequeños y en ancianos, lo que sugiere una reducción en los niveles de anticuerpos. Sin embargo, los determinantes de inmunidad no son bien conocidos. Los estudios en adultos voluntarios indican que las personas con niveles de anticuerpos detectables no desarrollan la enfermedad².

La diarrea es más corta y menos grave que la causada por otros virus entéricos y síntomas como la fiebre y los vómitos ocurren con menor frecuencia. El virus se elimina en heces durante dos semanas. Este plazo puede prolongarse en pacientes inmunodeprimidos, en los que aparecen síntomas más graves. También los casos producidos por el serotipo 3 suelen ser más graves^{1,17}. La infección por astrovirus normalmente se resuelve sin tratamiento específico.

3.4. Adenovirus

El período de incubación es de 8-10 días, más largo que el de otros virus entéricos, así como la duración de la diarrea. La enfermedad normalmente es

leve y autolimitada, pero puede ser persistente y grave en pacientes inmunodeprimidos. Se ha descrito colitis por adenovirus en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹.

3.5. Coronavirus

Los coronavirus ocasionalmente causan gastroenteritis en niños en países en vías de desarrollo y en inmunodeprimidos. Pero esta situación cambió cuando surgió el síndrome respiratorio agudo grave originado por un coronavirus (SRAS-CoV). La carga de enfermedad de SARS-CoV es pequeña comparada con la de otros virus que causan gastroenteritis. La diarrea normalmente es leve y no se han atribuido muertes a la enfermedad gastrointestinal. Sin embargo, hay otros aspectos de este patógeno emergente que es importante tener en cuenta, como su rápida diseminación global y el manejo de futuros brotes. Aunque la eliminación de virus en heces durante los primeros días de la enfermedad es a muy bajo nivel, el aislamiento temprano de los casos probables sería efectivo en la prevención de una diseminación posterior por la ruta fecal. Se han detectado partículas virales en las heces hasta 73 días después del inicio de los síntomas¹.

3.6. Otros

Hay otros virus causantes de gastroenteritis en pacientes inmunodeprimidos, como son el virus Epstein-Barr, el Herpes simple y el citomegalovirus, este último es un patógeno asociado frecuentemente a diarrea en personas con SIDA con niveles de linfocitos CD4 inferiores a 100 células por milímetro cúbico. Sin embargo, la introducción de la terapia antirretroviral ha reducido drásticamente la frecuencia en este grupo de pacientes. También el VIH puede causar diarrea y enteropatía crónica².

3.7. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de un cuadro de gastroenteritis vírica se hace atendiendo a:

- Los antecedentes epidemiológicos, como son la edad, la forma de presentación de los casos (esporádicos o como parte de un brote), el tipo de alimento sospechoso y el período de incubación (teniendo en cuenta que éste depende tanto de la dosis infectiva como de la resistencia del huésped).
- La existencia de factores predisponentes, como la inmunosupresión.
- El tipo de diarrea (acuosa, mucosa o sanguinolenta). Los virus, a diferencia de las bacterias invasivas, producen una diarrea sin sangre ni pus. Sin embargo, esta diarrea no se diferencia de la producida por bacterias toxi-

génicas como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* enterotoxigénico, o *Clostridium perfringens*.

- La presencia de signos y síntomas clínicos, como fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante pruebas de laboratorio¹⁸. En la Tabla 1.3 se resumen las características clínicas y epidemiológicas de la gastroenteritis producida por distintos virus. La enfermedad debida a rotavirus es indistinguible de la que ocasionan otros virus entéricos, aunque la diarrea por rotavirus suele ser más intensa y se acompaña de fiebre y vómitos con mayor frecuencia que la diarrea aguda causada por otros agentes.

Tabla 1.3.— Principales características de la gastroenteritis producida por distintos virus.

	Síntomas	Período de incubación	Duración (días)
Rotavirus	Fiebre y vómitos Diarrea no sanguinolenta	1-3	5-7
Norovirus	Náuseas, vómitos y diarrea Deshidratación grave Mialgias, astenia y cefalea Fiebre de bajo grado	1-2	2-3
Astrovirus	Diarrea Fiebre y vómitos	3-4	1-5
Adenovirus	Diarrea leve autolimitada	8-10	4-11

En cuanto a los norovirus, debido a las dificultades para su diagnóstico, cuando no se dispone de éste se han utilizado los criterios de Kaplan (clínicos y epidemiológicos) para identificar los brotes producidos por este virus. Estos criterios son: vómitos en más del 50% de los casos, período de incubación medio (cuando se conoce) de 24-48 horas, duración media de la enfermedad de 12-60 horas y ausencia de aislamiento de ningún otro patógeno en el coprocultivo. La especificidad de estos criterios para diferenciar un brote de gastroenteritis aguda bacteriana de uno por norovirus es muy alta (99%), mientras que la sensibilidad es moderada (68%). Si se utilizan cada uno de los criterios de Kaplan por separado disminuye la especificidad (61%-70%) y aumenta la sensibilidad (86%-89%). Lo mismo sucede si se utilizan otros criterios como la razón fiebre-vómitos (≥ 1 ó <1), donde la especificidad baja al 47% y se alcanza una sensibilidad del 90%, o si se utiliza la razón diarrea-

vómitos ($< 2,5$ ó $\geq 2,5$), en cuyo caso se obtiene una especificidad del 45% y una sensibilidad del 97%. Por tanto, estos últimos criterios son menos útiles ya que tienen menor valor predictivo positivo¹⁹.

Finalmente, cabe añadir que un porcentaje de niños con gastroenteritis puede presentar una infección mixta, virus-virus o virus-bacteria. En un estudio prospectivo de un año de duración realizado en Madrid con 820 niños menores de cuatro años que padecieron gastroenteritis, 39 de ellos (5%) presentaron infecciones mixtas, de las que 26 fueron virus-virus y 13 virus-bacteria²⁰. No se observaron diferencias en la severidad del cuadro clínico valorada mediante el *score* de Ruuska, aunque los cálculos estadísticos vienen limitados por el pequeño número de enfermos en ese estudio. Como los autores señalan, estos casos plantean dificultades a la hora de establecer si un único patógeno es responsable de la enfermedad o bien actúa en sinergia²⁰.

4. Bibliografía

1. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:461-9.
2. Wilhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:247-62.
3. Zeng DP, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology.* 2006; 346:312-23.
4. Johansson PJH, Bergentoft K, Larsson PA, Magnusson G, Widell A, Thorhagen M, et al. A nosocomial sapovirus-associated outbreak of gastroenteritis in adults. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:200-4.
5. Oh DY, Silva PA, Hauroeder B, Diedrich S, Cardoso DD, Schreier E. Molecular characterization of the first Aichi viruses isolated in Europe and in South America. *Arch Virol.* 2006;151:1199-206.
6. Glass RI, Parashar U, Bresee JS, Turcios R, Fischer T, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet.* 2006; 368:323-32.
7. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Org.* 2003;81:197-204.
8. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis.* 1996;174 Suppl 1:S5-S11.
9. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, van Leusden F, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol.* 2001;154:666-74.

10. Lopman, B, Reacher M, van Duynhoven Y, Hanon F, Brown D, Koopmans M, on behalf of the Foodborne Viruses in Europe group. Surveillance of viral gastroenteritis outbreaks in Europe: 1995 to 2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:90-6.
11. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:565-72.
12. Pachón I, Martínez Aragón MV, Suárez B, Sánchez-Fauquier A, Salmerón F, Soler M. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus. Informe presentado a la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones; 2006 [mimeo].
13. Offit P, Clark F. Rotavirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2069-77.
14. López MJ. Nutrición en algunas patologías digestivas: gastroenteritis aguda, estreñimiento, obesidad y nutrición en hipercolesterolemia. *An Esp Pediatr.* 2001;55:463-76.
15. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med.* 2003;9:548-53.
16. Treanor JJ, Dolin R. Virus Norwalk y otros calicivirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2368-77.
17. Treanor JJ, Dolin R. Astrovirus, torovirus y picobirnavirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2377-80.
18. Sanz JC, Usera MA, Reina J, Cardeñoso L, Vasallo F. Gastroenteritis bacterianas, víricas, parasitarias y toxiinfecciones alimentarias [monografía en Internet]. Madrid: *Procedimientos en Microbiología Clínica*; 1994 [citado 31 ene 2007]. Disponible en: www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/indice7.htm
19. 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;42:964-71.
20. Román E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol.* 2003;52:435-40.

CAPÍTULO 2

Características epidemiológicas de las infecciones por virus causantes de gastroenteritis aguda

Cristina Rius i Gibert, Helena Pañella Noguera
Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública
de Barcelona.

1. Introducción

Las gastroenteritis víricas son un conjunto de enfermedades con afectación del tracto gastrointestinal causadas por virus y caracterizadas por una patogenia compleja y en ocasiones no bien conocida. De forma general, tras la entrada del virus en el organismo por vía oral éste se desplaza hasta el intestino delgado donde se afectan básicamente los enterocitos. Esta interacción lleva a la destrucción de la célula infectada con el consecuente acortamiento de las vellosidades intestinales y la alteración de la absorción de agua y solutos, desorganización del epitelio e infiltración de la lámina propia por células mononucleares¹. Sin embargo, se han observado algunas diferencias en la patogenia según el agente causal. Así, en la gastroenteritis causada por rotavirus intervienen también la presencia de enterotoxina vírica, la disminución de la actividad de las disacaridasas así como la secreción mediada por el sistema nervioso entérico². Por su parte, la gastroenteritis por norovirus afecta principalmente a la zona yeyunal sin detectarse producción de enterotoxina³. La gastroenteritis por adenovirus está relacionada con la aparición de adenitis entérica aunque su patogenia es poco conocida⁴. Finalmente, la patogenia de la gastroenteritis por astrovirus está relacionada también con disminución de la actividad de la disacaridasa intestinal⁵.

Las gastroenteritis víricas pueden presentarse, en los países de clima templado, tanto de forma endémica como epidémica. Las de forma endémica se presentan durante el invierno y están causadas por rotavirus, calicivirus, astrovirus y adenovirus del serotipo 40 y 41. La razón de este patrón estacional no se conoce con exactitud, aunque se ha sugerido que una baja humedad relativa relacionada con los meses más fríos podría facilitar la supervivencia de estos virus. Las gastroenteritis epidémicas pueden presentar un origen común

de contaminación, ya sea a través de agua o alimentos, y generalmente están causadas por calicivirus del género norovirus⁶.

El contenido de este capítulo se centrará en la descripción de las características epidemiológicas de las infecciones por virus causantes de gastroenteritis aguda así como de las medidas de prevención y control disponibles, resumidas en la Tabla 2.1. A continuación se definen aquellas características epidemiológicas que serán descritas para cada uno de estos virus⁷⁻⁹:

Tabla 2.1.— Principales características epidemiológicas de las infecciones por virus causantes de gastroenteritis aguda.

Agente infeccioso	Rotavirus	Norovirus	Astrovirus	Adenovirus
Reservorio	Humano	Humano	Humano	Humano
Mecanismos de transmisión	Contacto directo (fecal-oral) Vehículo común	Contacto directo (fecal-oral) Vehículo común Aerosoles	Contacto directo (fecal-oral)	Contacto directo (fecal-oral)
Período de incubación	3 días (1-4 días)	24 a 48 horas	12 a 72 horas	3 a 10 días
Período de transmisibilidad	Mientras dure la enfermedad y hasta ocho días después	Dos días después del fin de síntomas	Mientras dure la enfermedad	Mientras dure la enfermedad
Medidas de prevención y control	Lavado de manos Desinfección de materiales Vacuna (Rotateq, Rotarix)	Evitar la contaminación del vehículo común Lavado de manos Desinfección del material	Lavado de manos Desinfección del material	Lavado de manos Desinfección del material

Capacidad infectiva: Capacidad del agente infeccioso de invadir y multiplicarse en el huésped susceptible.

Mecanismo de transmisión: cualquier mecanismo a través del cual un agente infeccioso se propaga de un reservorio o fuente de infección a un huésped susceptible. Se han definido cuatro tipos de mecanismos de transmisión: por contacto (directo -fecal-oral, sexual-, indirecto -objetos, ropa-, aéreo -contacto cercano- y vertical -perinatal, canal del parto, lactancia materna-), por vehículo

común (a través del agua, los alimentos, transfusiones o instrumentos médicos), por aire (larga distancia) y por vectores (artrópodos).

Período de incubación: Período de tiempo entre la exposición a un agente infeccioso y la aparición de los primeros síntomas o signos de enfermedad.

Período de transmisibilidad: Período de tiempo durante el cual un agente infeccioso es transferido de forma directa o indirecta desde una persona o animal infectado a un huésped susceptible.

Reservorio: cualquier ser humano, animal, planta, suelo o materia donde vive y se reproduce un agente infeccioso, del cual depende su subsistencia, y desde donde será transmitido a un huésped susceptible.

Susceptibilidad del individuo: Característica de una persona o animal vivo que define la resistencia natural o adquirida frente a un agente infeccioso.

2. Rotavirus

El rotavirus es un virus RNA que pertenece a la familia Reoviridae. Al observarlo con el microscopio electrónico tiene morfología de “rueda de carro”. Se clasifica en siete serogrupos antigénicos (A a G) según una glicoproteína de la cápside interna. Sólo los grupos A, B y C infectan al ser humano, y el resto afectan a otros animales.

El rotavirus es uno de los principales agentes etiológicos de diarrea aguda causante de deshidratación grave en niños entre 6 meses y 2 años, tanto en países en vías de desarrollo como desarrollados. Sin embargo, es en los países más pobres donde muestra una elevada mortalidad relacionada con la malnutrición, pobre acceso al tratamiento, mayor inóculo y sinergismo con otros patógenos intestinales¹⁰.

Este virus sigue un claro patrón estacional en su aparición, mostrando en países con climas templados un incremento de su incidencia en los meses más fríos del año.

La aparición de gastroenteritis por rotavirus en forma de brotes es muy poco frecuente, observándose básicamente en instituciones cerradas como hospitales, residencias o escuelas. En estos brotes, el vehículo de transmisión implicado son las manos contaminadas¹¹.

2.1. Reservorio

El tracto gastrointestinal del ser humano enfermo es el principal reservorio de este virus. El rotavirus es también un patógeno animal causando diarrea tanto en animales domésticos como de granja, sugiriendo este hecho la transmisión desde los animales a los humanos. En este sentido, ha sido demostrada la infección a partir de cepas animales o a partir de cepas producto de la reagrupación entre virus animales y humanos. Sin embargo, el rotavirus se muestra

atenuado en huéspedes no humanos y su transmisión es más eficiente entre la especie de huésped del cual procede².

2.2. Mecanismo de transmisión

El mecanismo de transmisión es el contacto directo de una persona a otra por vía fecal-oral. Otro mecanismo de transmisión menos frecuente es por vehículo común a través del agua y los alimentos contaminados.

Por otro lado, la rápida adquisición de anticuerpos frente al virus en los primeros años de vida en todas las poblaciones estudiadas independientemente de sus condiciones higiénicas, ha sugerido que el rotavirus puede ser transmitido por vía aérea. Sin embargo, los estudios llevados a cabo no han sido concluyentes a la hora de demostrar la presencia de rotavirus en secreciones respiratorias^{6,12}.

2.3. Período de incubación

El período de incubación medio es de 3 días, con un rango entre 1 y 4 días.

2.4. Período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad del rotavirus incluye la fase aguda de la enfermedad (4 a 6 días) y mientras dura la excreción de virus por las heces, lo que generalmente es de unos 8 días. En pacientes inmunocomprometidos puede llegar a ser de 30 días o más.

2.5. Capacidad infectiva

Este virus presenta una baja dosis infectiva (entre uno y diez virones) así como a una elevada excreción, lo que explicaría la alta frecuencia de infección entre los contactos de un caso^{6,12}.

2.6. Susceptibilidad del individuo

Los niños entre los 6 meses y los 2 años constituyen un colectivo con mayor susceptibilidad a la infección. Durante este período se produce, por un lado, la disminución de la inmunidad pasiva transferida desde la madre y la maduración del tracto gastrointestinal, y por el otro, la posterior adquisición de la inmunidad activa relacionada con la infección natural².

La relación entre la infección por rotavirus y la protección transferida a través de la lactancia materna es controvertida. Mientras que varios estudios han mostrado un menor porcentaje de vómitos y deshidratación grave en niños alimentados mediante lactancia materna, otros estudios no han demostrado que la lactancia materna proteja frente a la infección por rotavirus de manera

más efectiva que frente a otros virus². Además, la protección frente a la infección y a la enfermedad sintomática está asociada a la presencia de IgA específica frente rotavirus en heces de niños previamente infectados y con niveles duodenales de IgA frente a rotavirus¹³.

La edad geriátrica constituye también uno de los colectivos más susceptibles por la disminución general de la inmunidad, así como el grupo de riesgo niños y adultos inmunocomprometidos, ya sea por inmunodeficiencias congénitas, trasplante de médula ósea o trasplante de órganos sólidos¹.

Finalmente, y debido a que en cada región circulan virus diferentes, aquellos viajeros que visitan zonas donde no se encuentran las mismas variedades de virus para las que disponen de inmunidad, son un grupo que dispone de un nivel de defensa menos eficaz frente a la infección¹.

2.7. Medidas de prevención y control

Por un lado, la desinfección efectiva del material contaminado, el lavado de manos y el uso de guantes ayudan a contener la extensión de la infección. En este sentido, es necesario tener en cuenta la larga supervivencia del rotavirus en superficies duras, en las manos y en el agua, así como su relativa resistencia a desinfectantes de uso común a excepción del cloro. Además, para evitar la extensión de la infección por rotavirus son útiles la colocación de material absorbente alrededor de los pañales de niños con diarrea así como evitar la exposición a personas enfermas de gastroenteritis aguda en instituciones cerradas o en el ámbito familiar^{11,14,15}.

Por otro lado, la investigación en el área del rotavirus se ha centrado básicamente en el desarrollo de vacunas con el objeto de prevenir la deshidratación grave por gastroenteritis. Esta investigación llevó al desarrollo de una vacuna viva oral cuatrivalente contra el rotavirus (RotaShield©) que fue autorizada en los Estados Unidos en 1998. RotaShield© se mostraba altamente efectiva frente a la diarrea moderada y grave tanto en países en desarrollo como desarrollados. Sin embargo, esta recomendación fue interrumpida en 1999 debido a la asociación temporal detectada entre la vacunación y la intususcepción intestinal. Desde entonces, han sido desarrolladas diferentes tipos de vacunas frente al rotavirus, encontrándose en distintas fases de prueba, que han sido probadas en grandes ensayos clínicos de fase III diseñados para la evaluación de la seguridad en relación a la intususcepción¹⁶. En el mes de febrero de 2006, una vacuna viva, oral, frente al rotavirus (Rotateq©) ha sido autorizada por la FDA norteamericana para su uso en niños¹⁷. Actualmente son dos las vacunas orales comercializadas en España desde finales de 2006: Rotateq© (Sanofi Pasteur MSD) y Rotarix© (Glaxosmithkline), de las que se amplía información en el Capítulo 6 de esta monografía.

3. Calicivirus (norovirus)

Los Calicivirus son una familia de virus RNA con aspecto de cáliz y con indentaciones en su superficie cuando se observan con el microscopio electrónico. En esta familia se identifican dos géneros que afectan al ser humano: el norovirus y el sapovirus. El norovirus presenta una morfología poco definida, con estructura rugosa, y el sapovirus presenta morfología con aspecto de estrella de David.

El género norovirus incluye dos genogrupos (I y II) que engloban distintas especies. Los virus Norwalk, Desert Shield, Queens Arms Winchester y Southhampton son las especies del genogrupo I. En el genogrupo II se incluyen los virus Hawaii, Lordsdale, Toronto, México, Melksham, Hillingdon, Grimsby y Snow Mountain.

La infección por norovirus está relacionada con la aparición epidémica de gastroenteritis aguda tanto en el ámbito familiar como escolar o comunitario, y afecta a todas las edades¹². En países desarrollados los anticuerpos frente al norovirus se detectan a los 3-4 años de edad, incrementando su prevalencia por encima del 50% en la quinta década de la vida³. A pesar de la muy frecuente relación de estos virus con los brotes, también ha sido descrita su aparición de forma esporádica en niños en distintas partes del mundo³.

La transmisión del norovirus ocurre a lo largo de todo el año aunque en los climas templados es más frecuente en los meses de invierno.

3.1. Reservorio

El único reservorio confirmado es el tracto gastrointestinal del ser humano, aunque tanto el hombre como los animales infectados pueden excretar norovirus en grandes cantidades a través de las heces⁶.

3.2. Mecanismo de transmisión

El mecanismo de transmisión es el fecal-oral, siendo el contacto directo de persona a persona un mecanismo muy eficiente. Es poco probable que este grupo de virus sea transmitido por vía aérea. En este sentido, un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos mostró que lavados nasofaríngeos obtenidos de un paciente infectado por norovirus no les provocaba la enfermedad¹². Sin embargo, se ha implicado el vómito como vía de transmisión de estos virus. En este caso, la transmisión se produciría a través de los aerosoles generados durante la emisión del vómito^{3,12}.

Este grupo de virus ha sido frecuentemente identificado como causa de brotes transmitidos a través del agua y los alimentos contaminados a partir de una fuente de infección⁶. Se han descrito muchos alimentos implicados en la transmisión (ensaladas, hortalizas, frutas, bocadillos, sopas, hielo, etc.), pero

particularmente están implicados aquéllos que tienen contacto con agua contaminada como los moluscos bivalvos, es decir, moluscos como las ostras o las almejas que son capaces de filtrar y concentrar los microorganismos del agua contaminada^{3,6}.

Los brotes de gastroenteritis por norovirus son especialmente frecuentes en ámbitos cerrados, como hospitales, residencias, cuarteles o barcos³.

3.3. Período de incubación

El período de incubación es de 24 a 48 horas.

3.4. Período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad incluye toda la fase aguda de la enfermedad hasta 48 horas después de la finalización de los síntomas.

3.5. Capacidad infectiva

La capacidad infectiva de este virus es muy elevada, estando en relación con una baja dosis infectiva (100 viriones), unas elevadas cifras de virus excretados y una alta persistencia en agua, alimentos o superficies inanimadas contaminadas⁶.

3.6. Susceptibilidad del individuo

Tras la infección por norovirus la mayoría de individuos desarrolla una resistencia a la reinfección que dura al menos 4 a 6 meses. No existe pues inmunidad a largo plazo.

Por otra parte, estudios recientes han demostrado que determinados individuos presentan una resistencia genética a la infección por norovirus. La responsable de esta resistencia es una mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la expresión de los antígenos ABH en saliva, membranas mucosas y otras secreciones. Así, la presencia de esta mutación está fuertemente relacionada con el fenotipo no secretor (determinado mediante una prueba ELISA en saliva) y asociada con la resistencia a la infección por norovirus. En conclusión, los resultados sugieren que esta mutación genética determina el estado de secretor o no secretor, y en consecuencia es marcadora de la susceptibilidad a la infección por norovirus¹⁸.

3.7. Medidas de prevención y control

A pesar de que el contacto directo de persona a persona es la forma más frecuente de extensión de los brotes, la contaminación de un vehículo común, como el agua o los alimentos, es a menudo el punto de inicio. Por ello, la prevención

de la aparición de estos brotes debe centrarse en evitar la contaminación inicial del vehículo implicado y en minimizar la transmisión persona-persona.

Para el control de los brotes de gastroenteritis por norovirus se recomienda la identificación temprana de la fuente de infección, el lavado de manos, la desinfección de materiales contaminados y el uso de guantes con el fin de prevenir la transmisión secundaria.

Respecto a la fuente de infección, los moluscos bivalvos tienden a concentrar en sus tejidos los virus que están contaminando las aguas donde viven. Además, la cocción no siempre asegura su inactivación completa. Por otro lado, los manipuladores de alimentos pueden ser causa de estos brotes, principalmente en aquéllos que manipulan alimentos preparados que no necesitan cocción posterior. Por todo ello, es recomendable tanto la vigilancia de las condiciones higiénicas del agua de consumo y del agua de las piscinas como la vigilancia de las medidas higiénicas en los manipuladores de alimentos y su exclusión de la manipulación hasta 48-72 horas después de la resolución de los síntomas¹⁴.

En relación a la prevención de la transmisión persona a persona, ésta es básica en brotes que ocurren en instituciones cerradas y consiste básicamente en el lavado de manos con agua y jabón y la limpieza de ropas y superficies contaminadas. Además, aquellos pacientes con sospecha de infección por norovirus internados en alguna institución sanitaria deben ser manejados teniendo en cuenta las precauciones universales e incluso con medidas para evitar la transmisión por contacto en aquellos casos que forman parte de un brote, que presentan incontinencia de esfínteres o cuando se pueda producir la contaminación de la ropa del personal¹⁴.

Debido a la falta de inmunidad a largo plazo, parece difícil el desarrollo de una vacuna para la prevención de la gastroenteritis por norovirus^{3,12}.

4. Adenovirus

El adenovirus es una familia de virus DNA que ha sido clasificada en 6 grupos y más de 50 serotipos que producen diferentes tipos de enfermedad en el ser humano (infecciones del tracto respiratorio superior, neumonías, enteritis, intususcepción, conjuntivitis, cistitis y meningoencefalitis).

Los serotipos entéricos más frecuentemente asociados a gastroenteritis causada por adenovirus son el 40 y 41. La infección por adenovirus ocurre en los primeros años de vida y al final de la primera década la mayoría de la población ya ha sido infectada con al menos un adenovirus⁴.

4.1. Reservorio

El tracto gastrointestinal del ser humano es el único reservorio del adenovirus⁶.

4.2. Mecanismo de transmisión

El contacto directo vía fecal-oral es la principal vía de contagio. La transmisión por vehículo común a través del agua o los alimentos no ha sido demostrada⁶.

4.3. Período de incubación

El período de incubación incluye entre 3 y 10 días.

4.4. Período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad se prolonga mientras dura la enfermedad.

4.5. Capacidad infectiva

No se conoce.

4.6. Susceptibilidad del individuo

Se afectan principalmente niños menores de 2 años, aunque también niños más mayores y adultos. Los anticuerpos específicos que se producen confieren protección tanto frente a la infección actual como en las reinfecciones por el mismo serotipo¹⁹. No existe el predominio estacional⁶.

4.7. Medidas de prevención y control

Medidas higiénicas estrictas y la limpieza de objetos y superficies con desinfectantes adecuados son de importancia capital en la interrupción de la transmisión de la infección¹⁴.

5. Astrovirus

Los astrovirus son miembros de una familia de virus llamada Astroviridae. Son virus RNA con aspecto de estrella al observarlos con el microscopio electrónico y afectan a una amplia variedad de especies animales, entre ellas el ser humano.

El astrovirus es reconocido actualmente como causa de gastroenteritis en niños y adultos. Es el responsable de gastroenteritis víricas antes clasificadas como de etiología desconocida. En climas templados, este virus aparece con mayor frecuencia en invierno⁵.

5.1. Reservorio

El reservorio del astrovirus es el ser humano⁶.

5.2. Mecanismo de transmisión

El mecanismo de transmisión más frecuente es por contacto directo por vía fecal-oral, siendo muy frecuente la transmisión nosocomial⁶.

5.3. Período de incubación

El período de incubación del astrovirus es de 12 a 72 horas.

5.4. Período de transmisibilidad

El período de transmisibilidad del astrovirus coincide con período que dura la infección (3-4 días), durante el cual se eliminan virus a través de las heces.

5.5. Capacidad infectiva

La capacidad infectiva de este virus es alta. Probablemente son suficientes pocos viriones para producir la enfermedad.

5.6. Susceptibilidad del individuo

La infección por astrovirus afecta básicamente a niños menores de 2 años aunque también se han descrito brotes en inmunodeprimidos y ancianos^{5,6}. La transmisión nosocomial del virus se ha postulado como más importante que la causada por rotavirus²⁰.

La observación epidemiológica sugiere que la infección no confiere inmunidad duradera y es específica de serotipo^{5,21}.

5.7. Medidas de prevención y control

La prevención de la transmisión nosocomial del virus consiste, al igual que con los otros virus causantes de gastroenteritis, en el lavado efectivo de manos, la desinfección de materiales contaminados y el uso de guantes con el fin de prevenir la transmisión secundaria. En los pacientes internados en instituciones es necesario que sean tratados aplicando las medidas de precaución universales y las medidas para evitar la transmisión por contacto.

6. Bibliografía

1. Piedrola Gil G, del Rey Calero J, Domínguez Carmona M, Cortina Greus P, Gálvez Vargas R, Sierra López A, et al. Medicina Preventiva y salud pública. 9ª edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1991.
2. Dormitzer PR. Rotaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious diseases. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

3. Treanor JJ, Dolin R. Norovirus and other caliciviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious diseases. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
4. Baum SG. Adenovirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious diseases. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
5. Treanor JJ, Dolin R. Astrovirus and Picobirnaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious diseases. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
6. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i el control de les toxiinfeccions alimentàries. 2ª -edición. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2006.
7. Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 18th Edition. Washington DC: American Public Health Association; 2004.
8. Nelson KE. Epidemiology of infectious disease: general principles. In: Nelson KE, Masters Williams C, Graham NMH. Infectious disease epidemiology. Theory and practice. 1st edition. Gaithersburg, Maryland: Aspen Publishers, Inc; 2001.
9. Weber DJ, Rutala WA. Biological basis of infectious disease epidemiology. In: Thomas JC, Weber DJ. Epidemiological methods for the study of infectious diseases. 1st edition. New York: Oxford University Press; 2001.
10. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global Illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:565-72.
11. Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe S, Wells GA, Tostowaryk W. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1513-8.
12. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. In: Evans AS, Kaslow RA. Viral Infections of humans. Epidemiology and control. 4th edition. New York: Plenum Medical Book Company; 1997.
13. Coulson BS, Grimwood K, Hudson IL, Barnes GL, Bishop RF. Role of coproantibody in clinical Protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol*. 1992;30:1678-84.
14. A working group of the former PHLS Advisory Committee on Gastrointestinal Infections. Preventing person-to-person spread following gastrointestinal infections: guidelines for public health physicians and environmental health officers. *Commun Dis Public Health*. 2004;7:362-84.
15. Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses:" public health consequences and outbreak management. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR9):1-17.
16. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;21:26-31.

17. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. *MMWR*. 2006;55(RR12):1-13.
18. Thorven M, Grahm A, Hedlund K, Johansson H, Wahlfrid C, Larson G, Svensson L. A Homozygous nonsense mutation (428G-A) in the human secretor (FUT2) gene provides resistance to symptomatic norovirus (GGII) infections. *J Virol*. 2005;79: 15351-5.
19. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:247-62.
20. Gómez-López A, Díez R, Coperías JL, Ladrón de Guevara C. Infección por astrovirus en niños con gastroenteritis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:199-201.
21. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, et al. Molecular epidemiology of Astrovirus Infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2002;40:133-9.

CAPÍTULO 3

Gastroenteritis víricas: diagnóstico de laboratorio y epidemiología molecular

Juan Carlos Sanz Moreno. Laboratorio Regional de Salud Pública. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid.

Alicia Sánchez Fauquier. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

1. Principales agentes etiológicos en gastroenteritis vírica

Los principales virus causantes de diarrea pertenecen a los géneros Norovirus, Rotavirus, Astrovirus y Adenovirus (Figura 3.1). En los últimos años la disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos (procedimientos de biología molecular y de detección antigénica) junto con el desarrollo de técnicas de tipado han incrementado en gran medida el conocimiento de la epidemiología de estas infecciones (Tabla 3.1). Aunque existen otros virus tales como Sapovirus, Torovirus, Coronavirus, Picobirnavirus, Aichivirus y Pestivirus, potencialmente implicados en procesos de gastroenteritis, su papel en estos cuadros es, por el momento, menos conocido^{1,2}. En el presente capítulo se revisarán ciertos aspectos microbiológicos de Norovirus, Rotavirus, Astrovirus y Adenovirus en relación con su diagnóstico microbiológico y epidemiología molecular. La Tabla 3.2 muestra las características más relevantes de estos agentes.

2. Norovirus

2.1. Norovirus. Características generales, taxonomía y estructura

La familia *Caliciviridae* incluye cuatro géneros de virus ARN: Norovirus (previamente Norwalk-like), Sapovirus (Sapporo-like), Lagovirus y Vesivirus. Únicamente los dos primeros se relacionan con infección gastrointestinal en humanos. Norovirus representa la causa más importante de diarrea no bacteriana en todos los grupos de edad y en países desarrollados se asocia frecuentemente con la aparición de brotes³. Por el contrario Sapovirus origina fundamentalmente casos esporádicos. Los Calicivirus miden entre 28 y 38 nm y presentan una morfología esférica. Su cápside externa exhibe una simetría icosaédrica y muestra en sus ejes 32 depresiones en forma de copa o cáliz¹

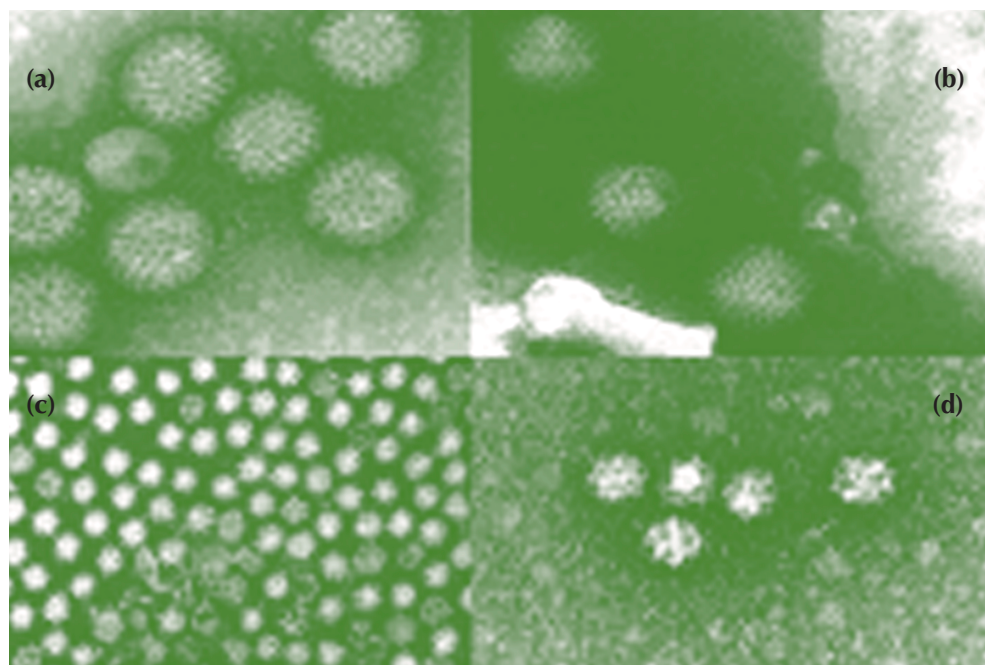


Figura 3.1

(a) Rotavirus; (b) Adenovirus entérico; (c) Astrovirus; (d) Calcivirus.

Cortesía de la Dra. A. Sánchez-Fauquier¹.

(de aquí el nombre de esta familia). Esta cápside está formada por 90 dímeros (que se corresponden con 180 moléculas)¹. Contienen un genoma de polaridad positiva compuesto por una cadena simple de ARN de 7,3-7,6 kb⁴. El extremo 3' de este genoma codifica la proteína estructural del virus y el extremo 5' codifica varias proteínas funcionales⁴. La mayor diferencia molecular entre Norovirus y Sapovirus estriba en la organización de sus marcos genómicos de lectura abierta (ORF del inglés *open reading frames*). En ambos géneros el marco ORF1 codifica proteínas no estructurales (como la polimerasa y la helicasa)¹. En Sapovirus este marco codifica también la proteína mayor de la cápside. En Norovirus la proteína mayor de la cápside viene codificada por el marco ORF2. Estos virus poseen un tercer marco (ORF3) que codifica una proteína estructural menor de función desconocida^{1,4}.

2.2. Diagnóstico de Norovirus

A pesar de su elevada incidencia, sólo una minoría de los brotes causados por Norovirus llega a confirmarse mediante pruebas de laboratorio³. La levedad de la infección y la dificultad para disponer de procedimientos diagnósticos

Tabla 3.1.— Características generales de los métodos empleados en el diagnóstico gastroenteritis víricas.

Técnica	Límite de detección	Marcador de infectividad	Ventajas	Inconvenientes	Tipo de muestras	Disponibilidad
Microscopía electrónica	10^{5-6} partículas/gramo	No	Capacidad de detección independiente de variaciones antigénicas o genotípicas	Laboriosidad, no disponibilidad práctica	Heces	Laboratorios especializados de referencia
Detección antigénica (ELISA, aglutinación por látex, inmunocromatografía)	10^{4-5} partículas/gramo	No	Procedimientos comercialmente disponibles	Sensibilidad y especificidad variables	Heces	Laboratorios de diagnóstico microbiológico
Amplificación genómica (RT-PCR o PCR)	10^{1-3} partículas/gramo	No	Procedimiento de referencia; permite genotipado	Requerimientos técnicos elevados	Heces, agua, alimentos	Laboratorios especializados de referencia
Cultivo celular	10^{-1} partículas/gramo	Sí	Permite genotipado	Laboriosidad, no disponibilidad práctica	Heces	Laboratorios especializados de referencia
Serología (ELISA)	Detección de anticuerpos (no partículas víricas)	No	Aplicable a estudios epidemiológicos	No utilidad diagnóstica, no disponibilidad práctica	Suero	Laboratorios especializados de referencia

Tabla 3.2.— Principales aspectos virológicos de Norovirus, Rotavirus, Astrovirus y Adenovirus.

Virus (familia)	Tamaño	Ácido nucleicos	Envoltura	Diagnóstico de laboratorio	Clasificación	Más frecuentes en humanos
Norovirus (Caliciviridae)	28-38 nm	ARN cadena simple	No envuelto	De elección: RT-PCR Alternativa: detección antigénica	Cinco genogrupos (I-V); numerosos genotipos	Genogrupos I y II
Rotavirus (Reoviridae)	70-90 nm	ARN cadena doble	No envuelto	Más frecuente: detección antigénica Alternativa: RT-PCR	Siete grupos (A-F); numerosos genotipos	Grupos A (más frecuente), B y C
Astrovirus (Astroviridae)	28-41 nm	ARN cadena simple	No envuelto	De elección: RT-PCR Alternativa: detección antigénica	Mamastrovirus (mamíferos) Avastrovirus (aves)	Ocho serotipos en humanos (serotipo 1, el más frecuente)
Adenovirus (Adenoviridae)	70-110 nm	ADN cadena doble	No envuelto	Más frecuente: detección antigénica Alternativa: PCR	Mastadenovirus (mamíferos) Avianadenovirus (aves)	Seis subgéneros; 51 serotipos (subgénero F y subtipo 40 y 41, más frecuentes)

hacen que esta enfermedad se infravalore. El representante inicial del género Norovirus, el virus Norwalk, fue identificado en 1972 mediante microscopía electrónica (ME). En un principio, el diagnóstico de este tipo de infecciones se sustentó en el uso de esta técnica. No obstante, la baja sensibilidad de la ME (se precisan un mínimo de 10^5 - 10^7 partículas víricas por mililitro de heces^{4,5}) hizo que a partir de la última década del pasado siglo, y con el desarrollo de técnicas moleculares, la ME fuera siendo reemplazada por los métodos genómicos de amplificación de ARN. Para ello, es preciso transformar éste a ARN en ADN y generar múltiples copias mediante un procedimiento denominado reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (RT-PCR). Las técnicas de RT-PCR, capaces de detectar entre 10^2 - 10^4 partículas virales por mililitro, se consideran el *gold standard* (estándar de oro) para la confirmación de estos procesos⁵. Estas técnicas son las más sensibles y las empleadas más frecuentemente con fines diagnósticos por los laboratorios altamente especializados. Sin embargo, estos métodos moleculares suelen quedar fuera de la oferta de muchos laboratorios de microbiología clínica. Además, la variabilidad genética de Norovirus hace difícil el desarrollo de una prueba de amplificación simple y genérica^{2,6}. Hasta 2004, año en que se consiguió por primera vez su aislamiento, estos virus se consideraban no cultivables (por el momento el cultivo sólo está al alcance de muy pocos laboratorios de investigación). No obstante, a comienzos de la década de los 90 del pasado siglo se logró la expresión en Baculovirus de proteínas de la cápside de Norovirus y con ello se consiguió la obtención de antígenos virales. A partir de estos antígenos fue posible la producción de anticuerpos específicos que permitieron el desarrollo de técnicas de enzimoinmunoensayo (ELISA) destinadas a la detección antigénica. Estas técnicas han mostrado una sensibilidad intermedia entre la ME y la RT-PCR (se estima que pueden detectar del orden de 10^4 partículas virales por mililitro)⁵. Actualmente existen algunos ELISAs comercialmente disponibles que podrían facilitar la identificación de este tipo de infecciones. Estos nuevos métodos constituyen una alternativa diagnóstica prometedora. Debido a su menor sensibilidad respecto a las técnicas de amplificación genómica su utilidad puede resultar limitada para el diagnóstico de casos esporádicos. Sin embargo, desde un punto de vista epidemiológico resulta más importante la confirmación etiológica de brotes que el diagnóstico particular de cada uno de los casos individuales. Dada su sencillez, estos métodos sí pueden resultar adecuados para la detección rápida de brotes por Norovirus (al ampliar el número de muestras estudiadas –pacientes- se incrementa su sensibilidad). Esto resulta especialmente importante para la gran mayoría de laboratorios clínicos que no disponen de técnicas moleculares de confirmación.

Para el diagnóstico de brotes se recomienda, idealmente, la obtención rápida de muestras de heces líquidas o semisólidas de pacientes en la fase aguda de la enfermedad (48-72 horas tras el inicio)⁵. Sin embargo, pueden surgir retrasos en la captación de muestras que hacen que en la realidad la sensibilidad de diferentes técnicas pueda verse mermada. Aunque las técnicas moleculares pueden aportar resultados positivos en etapas más avanzadas (muestras tomadas entre 7 y 10 días desde el comienzo del cuadro), la obtención de resultados negativos en estas fases tardías no descarta definitivamente a estos virus como causantes de la enfermedad. Las muestras (volúmenes de 10–50 ml) deben depositarse en contenedores estériles y mantenerse en refrigeración (aproximadamente a 2-8 C°) hasta su traslado al laboratorio (que debería realizarse de manera óptima lo más rápidamente posible). En estas condiciones de refrigeración las muestras pueden conservarse hasta 3 semanas. En caso de una demora superior las muestras se pueden congelar (< -20 C°), pero sólo si van a ser procesadas mediante métodos moleculares o de detección antigénica. Cuando el estudio se efectúe por ME debe evitarse la congelación, ya que puede afectar a la morfología de las partículas víricas e invalidar así los resultados de esta técnica⁵. Aunque algunos autores indican la posible utilidad de los vómitos como muestras complementarias, éstos no deberían reemplazar a las heces para el diagnóstico de estas infecciones. Si bien en el estudio de brotes se aconseja la inclusión de más de 10 pacientes⁵, en muchas ocasiones, pese a la elevada cantidad de individuos afectados, el número de muestras disponibles es muy reducido. Generalmente para la confirmación de un brote se considera precisa la identificación de al menos dos resultados positivos en muestras de heces de diferentes pacientes. No obstante, el rango de resultados positivos requeridos en distintos países para estas confirmaciones varía desde una a más de la mitad de las muestras estudiadas^{3,6}.

La detección de anticuerpos específicos frente a Norovirus puede llevarse a cabo mediante el empleo de técnicas de ELISA que incorporan antígenos recombinantes. Los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) sugieren la posible aplicación diagnóstica de los estudios de seroconversión de IgG frente a Norovirus entre muestras de fase aguda (extraídas en los primeros días de la enfermedad) y de fase convaleciente (tercera a sexta semana tras el comienzo del cuadro)⁵. Sin embargo, este tipo de determinaciones serológicas deben considerarse experimentales y carecen de utilidad diagnóstica práctica. No se encuentran estandarizadas, no suelen estar disponibles en nuestro medio y se orientan principalmente a la realización de estudios inmunogénicos y de prevalencia poblacional.

Los aspectos previamente comentados en lo referente al tipo y número de muestras en el apartado de diagnóstico de Norovirus son también aplicables a los otros virus productores de diarrea.

2.3. Tipado de Norovirus

El género Norovirus se divide en cinco genogrupos (tres humanos -genogrupos I, II, IV- y dos animales -genogrupos III, V-) y numerosos genotipos. Recientemente se ha propuesto la existencia de dos nuevos genogrupos humanos (VI y VII)⁷. La mayoría de los casos clínicos están originados por cepas de los genogrupos I y II. Los Norovirus muestran una amplia variabilidad genética⁷. Los primeros intentos para la discriminación entre cepas se realizaron mediante técnicas de inmuno-microscopía electrónica (IME)⁴. Dado que teóricamente los diversos genotipos se correlacionan con sus respectivos serotipos, en la actualidad, el análisis filogenético de estos virus se suele efectuar por técnicas moleculares. La clasificación en genogrupos se realiza por secuenciación del producto obtenido mediante RT-PCR del genoma que codifica la proteína mayor de la cápside y de la polimerasa⁴. Los diferentes genotipos suelen denominarse por el nombre del lugar de origen de su identificación (por ejemplo, los virus Norwalk, Southampton y Desert Shield corresponden a genotipos del genogrupo I y los virus Lordsdale, México, Show Montain, Hawai y Toronto corresponden a genotipos del genogrupo II)^{4,8}. Se estima que la variabilidad genética de estos virus es altamente elevada. Por ello, la detección simultánea de un mismo genotipo en diferentes pacientes vinculados epidemiológicamente se considera que indica la exposición a una fuente común⁴. Este origen común no necesariamente se relaciona con la ingesta de agua o alimentos contaminados. Muy frecuentemente la aparición de brotes viene mediada por la introducción del virus en un colectivo a través de una persona infectada (sintomática o no)².

Al igual que Norovirus, los Sapovirus también pueden ser clasificados en genotipos (como son los virus Sapporo, Parkville y London)¹. Sin embargo, el número de genotipos conocidos dentro de este género es mucho más reducido.

2.4. Respuesta inmune frente a Norovirus

La infección por Norovirus provoca la producción de anticuerpos séricos de las clases IgG, IgA e IgM¹. La respuesta inmune frente a estos virus es predominantemente tipo-específica⁴. Aunque puede existir cierto grado de reactividad cruzada entre distintos genotipos, la protección generada frente a subsecuentes infecciones, en caso de darse, es de corta duración (estimada en 4-6 meses)¹ y sólo afecta a cepas filogenéticamente muy relacionadas⁴. Algunos estudios realizados con antígenos recombinantes indican que la seroprevalencia poblacional frente a Norovirus es alta. Este hecho sugiere que las reinfecciones a lo largo de la vida son frecuentes. A diferencia de otros virus como Rotavirus, Astrovirus o Adenovirus, que afectan preferentemente a niños, los Norovirus producen enfermedad en todos los grupos de edad. Por el

momento, parece que el diseño de una vacuna efectiva es una cuestión de difícil consecución.

3. Rotavirus

3.1. Rotavirus. Características generales, taxonomía y estructura

Los miembros del género Rotavirus, pertenecientes a la familia *Reoviridae*⁹, constituyen una causa mayor de gastroenteritis aguda en niños¹. La incidencia en personas mayores es muy baja, pero ocasionalmente pueden surgir brotes entre colectivos de adultos. Estos virus no envueltos poseen un diámetro de 70-90 nm^{1,8}. Bajo ME se observan con forma de rueda (en latín *rota*, lo que les otorga su nombre). Se caracterizan por poseer un genoma de ARN de doble cadena, fragmentado en 11 segmentos, que está cubierto por una cápside icosaédrica formada por tres capas^{8,9}. La capa interna del virus (*core*) contiene las proteínas VP1, VP2 y VP3 codificadas respectivamente por los segmentos 1, 2 y 3. En la capa media se encuentra una proteína mayor de la cápside, denominada VP6, que viene codificada por el segmento 6⁹. Las proteínas externas de la cápside, designadas VP7 -glicoproteína- y VP4 -proteína sensible a proteasas- son codificadas respectivamente por los segmentos 9 (o 7 u 8, dependiendo de la cepa) y 4⁹. De esta última capa capsídica parten 60 espículas que emergen hacia el exterior⁸.

3.2. Diagnóstico de Rotavirus

Los individuos enfermos eliminan una gran cantidad de Rotavirus (hasta 10¹¹ por gramo de heces)². Esto facilita su detección en muestras clínicas. El diagnóstico de laboratorio suele realizarse de rutina mediante el uso de técnicas de detección antigénica⁴. Entre ellas destacan los métodos de ELISA, inmunocromatografía y aglutinación con antisueros específicos o con partículas de látex sensibilizadas. Un inconveniente de estas técnicas es que, si bien por su sencillez se encuentran muy generalizadas, no proporcionan información específica sobre las características de las diferentes cepas. Las técnicas de amplificación genómica permiten realizar, además de la identificación, el genotipado de Rotavirus^{10,11}. No obstante, el empleo de estas últimas técnicas se encuentra muy limitado en la práctica clínica. Desde julio de 2005 (semana 29) a junio de 2006 (semana 28) se declararon en España 3.032 casos de infección por Rotavirus. Esta cifra superó en un 24% a las notificaciones de la temporada anterior y es la de mayor número de casos desde la temporada 1996-97. El número de laboratorios declarantes se mantuvo constante durante los años comparados. El aumento de casos no se pudo relacionar con la introducción de nuevas técnicas ni otros criterios de declaración. Las

técnicas diagnósticas utilizadas para detección de antígeno de rotavirus no fueron especificadas en el 44% de los casos, en el 36% fueron realizadas por ELISA, en el 10% por inmunocromatografía y en el 10% restante por aglutinación¹².

Si bien la detección serológica de anticuerpos circulantes frente a Rotavirus se ha empleado con éxito para la realización de estudios de inmunogenicidad frente a vacunas, su uso carece de utilidad práctica para el diagnóstico de la infección aguda.

3.3. Tipado de Rotavirus

La proteína VP6 determina la reactividad antigénica en la que se basa la clasificación de Rotavirus en 7 grupos (A-G)¹ y dos subgrupos (I y II)⁹. Aunque los Rotavirus de los grupos A, B y C pueden infectar a humanos, la mayoría de los casos están causados por virus del grupo A. Cada cepa puede pertenecer al subgrupo I, II, a ambos o a ninguno⁹. Estos virus pueden dividirse, mediante el empleo de electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), en dos tipos electroforéticos conocidos como “largo” y “corto”. La variabilidad en las proteínas VP7 y VP4 permite subclasificar a los rotavirus del grupo A en dos sistemas complementarios de serotipado-genotipado (serotipos-genotipos G mediante VP7 y serotipos-genotipos P mediante VP4). Debido a que en la mayoría de los casos el marcador más útil para diferenciar la evolución temporal de las cepas circulantes ha sido el tipo G, en muchas ocasiones sólo se hace referencia a este sistema de clasificación¹⁰. El genotipado de Rotavirus A (tipos G y P) puede llevarse a cabo mediante técnicas de RT-PCR que emplean iniciadores tipo-específicos^{1,11}. Para el serotipado se emplean paneles de sueros específicos de tipo. Existe una buena correlación entre serotipos y genotipos G (se conocen 14 serotipos que coinciden con 14 genotipos G, de los cuales 10 infectan a humanos)¹³. Sin embargo, la correlación entre serotipos y genotipos P no es tan clara (se han detectado 13 serotipos con 20 genotipos, de los cuales 8 infectan a humanos)¹³. La forma de referirse a las diversas cepas viene definida por las combinaciones antigénicas G-P. En esta clasificación el genotipo G (o lo que es lo mismo, el serotipo G) se expresa por la letra G seguida del número correspondiente (por ejemplo, G1). En el caso de tipos P, dadas las discrepancias entre genotipos y serotipos, se emplea un sistema dual de nomenclatura: para hablar de serotipos se utiliza la letra P seguida de la identificación del serotipo (por ejemplo, para serotipo 1A sería P1A), mientras que para referirse a genotipo P se utiliza el número de genotipo entre corchetes (por ejemplo, el genotipo 8 se formula P[8]). De esta forma una cepa con genotipo/serotipo G1, serotipo P1A y genotipo P8 se designaría como G1P1A [8]. No obstante, la tendencia actual es referirse a las cepas sólo en términos

de genotipo (por ejemplo, G1P[8]). Aunque la cifra teórica de posibles combinaciones G-P es muy elevada, sólo un reducido número de tipos posee interés clínico. Históricamente cuatro tipos (G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8]) han agrupado a la gran mayoría de los casos humanos. Sin embargo, recientemente han emergido en diferentes países nuevas variantes antigénicas como G9P[8] que han planteado cambios en la epidemiología de estas infecciones^{10,11}.

3.4. Respuesta inmune frente a Rotavirus

Tras una infección por Rotavirus la inmunidad local intestinal protege frente a episodios severos sucesivos¹. Las proteínas VP7 y VP4 dan lugar a una respuesta inmune, independiente para cada una de ellas, mediante la producción de anticuerpos neutralizantes. Se ha sugerido que la primoinfección induce una respuesta homotípica (frente a un determinado serotipo) con posteriores respuestas heterotípicas (reacciones cruzadas con otros serotipos) en infecciones subsiguientes. La respuesta inmune provocada por la proteína VP7 (tipos G) ha sido aprovechada para el desarrollo de vacunas que confieren protección homotípica (un tipo G concreto) o heterotípica (múltiples tipos G). No obstante, de manera similar a lo que ocurre con otros virus ARN como los virus influenza, en la evolución de los Rotavirus pueden generarse nuevas cepas que se seleccionan mediante la evasión a la respuesta inmune. El principal mecanismo en esta evolución es el intercambio de material genético entre distintos tipos (resortantes) que coinfectan una misma célula. Otra posible forma de introducción de nuevos tipos es la adaptación directa de un virus animal al hombre (salto inter-especies). Finalmente, cabe la posibilidad de que un virus humano poco circulante irrumpa violentamente en una población susceptible. Por estos motivos, según algunos autores, quizá sea conveniente incluir en futuras vacunas frente a rotavirus nuevos antígenos no contemplados en las actuales.

4. Astrovirus

4.1. Astrovirus. Características generales, taxonomía y estructura

En 1993 se estableció, dentro de los virus ARN, la familia *Astroviridae*¹⁴. Esta familia se divide actualmente en dos géneros. El género *Mamastrovirus* lo componen virus humanos, felinos, ovinos, porcinos y bovinos, mientras que el género *Avastrovirus* incluye *Astrovirus* de pavos, patos y el virus de la nefritis aviar. Los *Astrovirus* constituyen la tercera causa de diarrea vírica, sólo superados por *Norovirus* y *Rotavirus*. Su denominación deriva de la forma de estrella de 4 ó 5 puntas con la que fueron observados inicialmente bajo ME. Recientemente se ha comprobado que la morfología y tamaño es diferente a lo descrito en un principio. Se ha demostrado que los *Astrovirus* habitualmente

presentan una apariencia icosaédrica, miden 41 nm de diámetro y tienen espículas bien definidas¹⁵. Son virus no envueltos y poseen un genoma de ARN de cadena simple y sentido positivo que contiene tres marcos de lectura abierta (ORF1a que codifica la proteasa, ORF1b que codifica la polimerasa y ORF2 que codifica la proteína precursora de la cápside)¹. La cápside está compuesta por tres proteínas estructurales denominadas VP32, VP29 y VP26.

4.2. Diagnóstico de Astrovirus

Los Astrovirus crecen con relativa dificultad en líneas celulares convencionales⁸. Por ello, el diagnóstico de estos agentes se basó en un primer momento en el uso de ME. En la actualidad es posible su cultivo en células intestinales tumorales⁸ y se han desarrollado técnicas más sensibles como RT-PCR y métodos de detección antigénica por ELISA. Estos últimos procedimientos han mejorado el conocimiento de Astrovirus como agente enteropatógeno y pueden considerarse una buena alternativa diagnóstica¹⁶. Aunque generalmente, debido a su mayor sensibilidad, se aboga por las técnicas moleculares (electroforesis en gel de poliacrilamida y RT-PCR a tiempo real)¹⁶, los problemas metodológicos que plantean estos procedimientos impiden su aplicación rutinaria y hacen que queden reservados a ciertos laboratorios de referencia.

Como en otros virus causantes de gastroenteritis, la serología no resulta útil para el diagnóstico de infecciones por Astrovirus.

4.3. Tipado de Astrovirus

Los Astrovirus pueden ser serotipados mediante el uso de baterías de anticuerpos poli o monoclonales específicos. Las variaciones en las proteínas de la cápside (especialmente VP26) son responsables de las diferencias antigénicas que permiten clasificar a los Astrovirus en los distintos serotipos¹. Existen al menos ocho serotipos de Astrovirus humanos y varios serotipos que afectan a otras especies. El serotipo predominante en humanos es el 1. Estos virus también pueden dividirse en genotipos (que coinciden con los ocho serotipos homólogos) según la secuencia del marco genómico de lectura abierta ORF2. Para ello, se emplean técnicas de RT-PCR que amplifican esta parte del genoma para su posterior secuenciación¹⁶. El análisis filogenético de la región ORF1a permite agrupar a los 8 genotipos en dos genogrupos; el genogrupo A incluye los genotipos 1-5 y 8 mientras que el genogrupo B engloba a los genotipos 6 y 7.

4.4. Respuesta inmune frente a Astrovirus

La seroprevalencia frente a Astrovirus aumenta marcadamente en los primeros años de edad. Aunque las reinfecciones por diferentes serotipos son posibles a lo largo de la vida, la mayoría de las infecciones sintomáticas ocurren

en menores de dos años. Esto sugiere que tras la primoinfección se puede desarrollar algún tipo de inmunidad que proteja frente a infecciones posteriores. Las proteínas de la cápside VP26 y/o VP29 parecen desempeñar una función importante en la producción de anticuerpos neutralizantes heterotípicos.

5. Adenovirus

5.1 Adenovirus. Características generales, taxonomía y estructura

Los Adenovirus deben su nombre a que inicialmente fueron aislados a partir de adenoides. Pertenecen a la familia *Adenoviridae*, que incluye los géneros Mastadenovirus (Adenovirus de mamíferos) y Avianadenovirus (Adenovirus de aves). Estos virus, que carecen de envoltura, poseen un diámetro de 70-110 nm y presentan una estructura de simetría icosaédrica¹. Su genoma está formado por ADN de doble cadena. La cápside está integrada por 252 capsómeros (240 hexones y 12 pentones) y por unas hemaglutininas que se extienden al exterior y son responsables de la unión del virus a los receptores celulares¹. Los hexones contienen las proteínas II, VI, VIII y IX que otorgan estabilidad a la partícula vírica. La función de las proteínas III y IIIa, que corresponden a los pentones, es favorecer la penetración celular¹.

5.2. Diagnóstico de Adenovirus

Los serotipos 40 y 41 -dentro de este género, los principales causantes de diarrea- suelen ser referidos como Adenovirus no cultivables¹⁷, pero pueden crecer en ciertas líneas celulares modificadas. No obstante, el diagnóstico de la diarrea por Adenovirus habitualmente se realiza mediante detección antigénica en heces⁴. Las técnicas de ELISA, suelen ser los métodos más utilizados para la investigación de antígenos fecales de Adenovirus. Sin embargo, éstos y otros procedimientos inmunogénicos comercialmente disponibles (como inmunocromatografía) habitualmente no permiten distinguir entre serotipos 40 y 41.

Aunque las determinaciones serológicas de anticuerpos específicos frente a Adenovirus se emplean en otro tipo de infecciones (como las respiratorias) no resultan útiles para el diagnóstico de los cuadros de gastroenteritis.

5.3. Tipado de Adenovirus

Se han descrito hasta 51 serotipos relacionados con la infección en humanos¹⁷. Estos serotipos pueden agruparse en seis subgéneros (A-F) en base a sus reacciones de hemaglutinación con eritrocitos humanos o animales¹⁷. Los principales Adenovirus entéricos corresponden a los serotipos 40 y 41 que pertenecen al subgénero F¹. Otros serotipos, que pueden originar también cuadros diarreicos

menos frecuentemente, pertenecen a los serotipos 31, 12 y 18 (subgénero A) y 1, 2, 5 y 6 (subgénero C)¹. En la actualidad el tipado de estos virus puede llevarse a cabo con técnicas como PCR y análisis de los fragmentos de restricción (RFLP-PCR) y secuenciación¹⁷.

5.4. Respuesta inmune frente a Adenovirus

Aunque se considera que los anticuerpos neutralizantes frente a Adenovirus son tipo específicos (es decir, confieren protección frente a reinfecciones por el mismo serotipo)¹, recientemente se ha documentado un elevado efecto de neutralización cruzada entre algunos serotipos¹⁸. Este hecho abre nuevas perspectivas sobre la posible utilidad de la vacunación frente a estos agentes¹⁸.

6. Estudio de virus causantes de diarrea en muestras ambientales

La investigación de virus causantes de diarrea en aguas o alimentos no se realiza de forma rutinaria⁵. Existen dos propiedades biológicas de los virus que limitan su estudio en muestras ambientales: se trata de parásitos intracelulares obligados (no se dividen fuera de este entorno) que tienden a ser específicos de especie (esto último es aplicable a Norovirus, Astrovirus y Adenovirus humanos y en menor medida a Rotavirus en los que quizá sea más fácil el salto inter-especies). El hecho de que estos virus sean en general difícilmente cultivables complica su detección en aguas y alimentos. A pesar de la introducción de técnicas moleculares muy sensibles, su identificación en este tipo de muestras resulta muy compleja². Algunos problemas para la investigación ambiental de estos virus estriban en la carencia de técnicas estandarizadas, las frecuentes reacciones de inhibición de la amplificación genómica en aguas y alimentos (RT-PCR o PCR) y la aparición de resultados falsos positivos². Una dificultad añadida es la falta de correlación entre la identificación de microorganismos indicadores clásicos de contaminación fecal (*E. coli*) y la presencia real de virus². Recientemente se ha propuesto el uso de la detección de bacteriófagos (virus que infectan y se replican en bacterias) como un posible marcador de contaminación ambiental. Los bacteriófagos están presentes en las heces humanas y en algunos aspectos, por su estructura y estabilidad, se comportan de forma similar a los virus productores de diarrea. No obstante, como ocurre con otros indicadores, no es posible establecer una asociación definitiva entre la presencia de bacteriófagos y la contaminación por virus entéricos². Sin embargo, el factor fundamental que interfiere en estas determinaciones es el bajo inóculo presente generalmente en muestras ambientales. Las personas infectadas eliminan partículas virales por períodos que pueden prolongarse tras la recuperación clínica durante semanas (Norovirus)² o meses (Adenovirus)¹. Aunque la supervivencia de estos

virus fuera del huésped se ve favorecida por su estabilidad y capacidad de resistencia² -dado que, a diferencia de la mayoría de bacterias causantes de gastroenteritis, los virus no se multiplican extracelularmente-, habitualmente se produce un efecto de “dilución ambiental” una vez que han sido excretados¹⁹. La concentración final de virus en muestras ambientales depende del tipo de producto. El número estimado de partículas víricas en agua contaminada es de 1-10 partículas por 100 ml¹⁹. Teniendo en cuenta la baja dosis infectiva de estos virus, niveles reducidos de contaminación (por debajo del límite de detección de las técnicas actualmente disponibles) pueden ser suficientes para causar enfermedad. Si bien en algunos moluscos (ostras y otros bivalvos que filtran agua y retienen residuos) pueden existir cargas virales relativamente elevadas (pueden oscilar entre 1-200 partículas por 100 gramos)²⁰, en general el grado de concentración en los alimentos es muy bajo y se relaciona con contaminación fecal indirecta (aguas) o directa (a través de una persona colonizada, usualmente un manipulador que puede ser sintomático o no)². Por estos motivos se requieren grandes cantidades de muestra para poder realizar la detección de un número escaso de viriones.

6.1. Detección de virus causantes de diarrea en muestras de agua

Idealmente un método destinado a la detección de virus en agua debería reunir las siguientes características: ser técnicamente sencillo, rápido y asequible; mostrar buena repetibilidad (comparabilidad de resultados intralaboratorio) y reproductibilidad (comparabilidad de resultados interlaboratorios); adaptarse al procesamiento de grandes volúmenes de muestra y proveer de reducidos concentrados finales; presentar un elevado índice de recuperación de partículas víricas; y, finalmente, ser aplicable a la detección simultánea de los principales géneros implicados en la producción de diarrea. Lamentable, en la actualidad, no se dispone de una técnica que aúne todas estas exigencias⁸. En general, el estudio de virus en muestras de agua se realiza en dos etapas: un paso previo de concentración seguido de un segundo paso de identificación.

Técnicas de concentración de virus causantes de diarrea en muestras de agua

Para la detección de virus en muestras de agua pueden precisarse volúmenes de 10-10² litros o de 10²-10³ litros si se trata respectivamente de muestras de agua superficial o de agua potable^{8,19}. Estas muestras se pasan a través de filtros cuyo tamaño de poro suele exceder al de los principales virus causantes de gastroenteritis. Sin embargo, el factor fundamental para la captación de virus en estos filtros no depende del diámetro del poro, sino de su carga electrostática¹⁹. Considerados como proteínas, los virus muestran una serie de caracte-

rísticas fisicoquímicas relacionadas con su polaridad y masa molecular que favorecen su concentración mediante diversos procedimientos⁸. En la actualidad se utilizan principalmente cuatro estrategias destinadas a la concentración de virus en agua: adsorción-elución (con membranas electronegativas o electropositivas), ultrafiltración, hidroextracción y ultracentrifugación⁸.

Técnicas de identificación de virus causantes de diarrea en muestras de agua

Una vez finalizados los procesos previamente mencionados, se lleva a cabo la identificación de posibles virus en los concentrados resultantes. Esto se realiza mediante diferentes técnicas que pueden resumirse en aislamiento en cultivo, inmunodetección y técnicas de biología molecular⁸. El cultivo de virus causantes de diarrea resulta difícil, requiere el uso de líneas celulares específicas y no se considera un procedimiento de utilidad práctica. En el caso de Norovirus el cultivo sólo se realiza con fines experimentales. Entre las técnicas de inmunodetección cabe señalar inmunofluorescencia, citometría de flujo y ELISA⁸. Estas técnicas presentan el inconveniente de que, a pesar de los pasos de concentración, la cantidad final de antígeno presente en la muestra puede resultar insuficiente para su detección. En ocasiones se han empleado algunas técnicas inmunológicas (como por ejemplo la separación inmunomagnética) como pasos previos a la aplicación de métodos moleculares⁸. Entre estos últimos destacan los procedimientos de amplificación genómica (PCR para virus ADN como Adenovirus y RT-PCR para virus ARN como Norovirus, Rotavirus y Astrovirus). La principal ventaja de estas técnicas con respecto a las anteriores es su extremada sensibilidad (a partir de pocas cadenas de ácidos nucleicos se genera un número exponencial de múltiples copias idénticas). Se utilizan diferentes variantes de amplificación que incrementan el rendimiento de la técnica original, como PCR anidada (mayor sensibilidad), PCR múltiple (posibilita la detección simultánea frente a más de un tipo de virus) o PCR en tiempo real (aporta mayor rapidez y permite realizar estudios cuantitativos de carga viral).

6.2. Detección de virus causantes de diarrea en muestras de alimentos

En general se considera que la principal forma de transmisión de los virus entéricos es el contacto interpersonal. Aunque quizá existan otras vías de propagación (por ejemplo la respiratoria), la ruta más frecuente es la fecal-oral. Esto hace que la contaminación de los alimentos pueda dar lugar a la aparición de casos y brotes. Sin embargo, no todos los alimentos suponen un riesgo similar. Algunos productos presentan posibilidades superiores de contaminación. La mayor parte de los brotes de gastroenteritis víricas transmitidos por

alimentos han sido relacionados con el consumo de marisco (especialmente moluscos bivalvos). Dada su forma de vida (obtienen su alimento mediante el filtrado), estas especies pueden contaminarse con relativa facilidad si entran en contacto con aguas residuales. Por ello, la mayoría de los intentos de detección de virus entéricos en alimentos se han realizado en mariscos²⁰. Sin embargo, la metodología aplicada en bivalvos resulta difícilmente extrapolable a otros productos² que pueden suponer un riesgo (aunque en menor medida) como son las verduras y frutas lavadas con aguas fecales o cualquier otro plato que haya sido contaminado directamente por una persona portadora de virus. Al igual que ocurre con las muestras de agua, para la detección de virus en alimentos se precisa realizar una fase de concentración seguida de una de identificación²⁰.

Técnicas de concentración de virus causantes de diarrea en muestras de alimentos

El propósito último de la concentración de virus en alimentos es aportar un elevado número de partículas víricas en un pequeño volumen de solución acuosa libre de contaminantes. Los dos esquemas principales de concentración de virus en alimentos son los métodos de extracción-concentración y los de adsorción-elución. Éste último es el más utilizado²⁰. Ambos emplean condiciones que favorecen la captación de los virus mediante el uso de procesos intermedios de filtración, precipitación, floculación y/o extracción con solventes. La capacidad de recuperación de virus, tras la concentración, oscila ampliamente entre el 10 y el 90% respecto al inóculo original²⁰.

Técnicas de identificación de virus causantes de diarrea en muestras de alimentos

Las técnicas directas de identificación por ELISA o hibridación de ADN/ARN presentan unos límites de detección elevados ($> 10^3$ unidades infectivas) que las hacen poco aptas para su uso en muestras de alimentos. Estas técnicas han sido reemplazadas por los procedimientos más sensibles de amplificación mediante PCR y RT-PCR. Sin embargo, ciertos obstáculos, relacionados con el volumen de muestra requerido y la existencia de componentes de los alimentos que interfieren con las reacciones enzimáticas de amplificación, hacen preciso adaptarlas para su aplicación sobre muestras de alimentos. Entre las estrategias para su mejora se incluyen algunos pasos previos a la amplificación como pueden ser la extracción de potenciales inhibidores, el aislamiento y purificación de ácidos nucleicos o la inmuno-captura de partículas víricas²⁰.

7. Bibliografía

1. Wilhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9: 247-62.
2. Koopmans M, Duizer E. Foodborne viruses: an emerging problem. *Int J Food Microbiol.* 2004; 90: 23-41.
3. Lopman BA, Reacher MH, Van Duynhoven Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 90-6.
4. Koopmans M, von Bonsdorff CH, Vinje J, de Medici D, Monroe S. Foodborne viruses. *FEMS Microbiol Rev.* 2002; 26: 187-205.
5. Parashar U, Quiroz ES, Mounts AW, Monroe SS, Fankhauser RL, Ando T, et al. "Norwalk-like viruses". Public health consequences and outbreak management. *MMWR Recomm Rep.* 2001; 50: 1-17.
6. Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Román E, Colomina J, Montero V, Negro A. Surveillance of human calicivirus in Spain. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1327-9.
7. Zintz C, Bok K, Parada E, Barnes-Eley M, Berke T, Staat MA, et al. Prevalence and genetic characterization of caliciviruses among children hospitalized for acute gastroenteritis in the United States. *Infect Genet Evol.* 2005; 5: 281-90.
8. Wyn-Jones AP, Sellwood J. Enteric viruses in the aquatic environment. *J Appl Microbiol.* 2001; 91: 945-62.
9. Fischer TK, Gentsch JR. Rotavirus typing methods and algorithms. *Rev Med Virol.* 2004; 14: 71-82.
10. Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Román E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 1609-13.
11. Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Solé M, Iturriza-Gomara M, Revilla A, et al. Human rotavirus G3 and G9 as a major cause of diarrhoea in hospitalized children. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 1536-41.
12. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia epidemiológica de infección por Rotavirus. Casos declarados al Sistema de Información Microbiológica. Temporada 2005-2006. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología; 2006. Informe Semanal de Vigilancia 30 de octubre de 2006 (nº IS-061030).
13. Estes MK. Rotaviruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1747-85.
14. Monroe SS, Carter MJ, Herrmann J, Mitchel DK, Sánchez-Fauquier A. Family Astroviridae. En: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U,

- Ball LA, editors. Virus taxonomy. Eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London: Elsevier Academic Press; 2005. p. 859-64.
15. Risco C, Carrascosa JL, Pedregosa AM, Humphrey CD, Sánchez-Fauquier A. Ultrastructure of human astrovirus serotype 2. *J Gen Virol.* 1995; 76: 2075-80.
 16. Royuela E, Negredo A, Sánchez-Fauquier A. Development of a one step real-time RT-PCR method for sensitive detection of human astrovirus. *J Virol Methods.* 2006; 133: 14-9.
 17. Li L, Phan TG, Nguyen TA, Kim KS, Seo JK, Shimizu H, et al. Molecular epidemiology of adenovirus infection among pediatric population with diarrhea in Asia. *Microbiol Immunol.* 2005; 49: 121-8.
 18. Gray GC. Adenovirus transmission—worthy of our attention. *J Infect Dis.* 2006; 194: 871-3.
 19. Straub TM, Chandler DP. Towards a unified system for detecting water-borne pathogens. *J Microbiol Methods.* 2003; 53: 185-97.
 20. Jaykus LA. Epidemiology and detection as options for control of viral and parasitic foodborne disease. *Emerg Infect Dis.* 1997; 3: 529-39.

CAPÍTULO 4

Vigilancia epidemiológica de las gastroenteritis agudas víricas

Gloria Hernández Pezzi, María del Carmen Varela Martínez

Centro Nacional de Epidemiología.

Instituto de Salud Carlos III.

1. Elementos para justificar la necesidad de vigilancia epidemiológica

Los cuadros clínicos de las gastroenteritis agudas (GEAs) no permiten discriminar entre las diversas etiologías que pueden provocarlos, aunque pueden orientar sobre ellas. Es necesario el diagnóstico de laboratorio para identificar el agente causal y poder etiquetar las GEAs víricas.

Las GEAs son procesos frecuentes y generalmente leves, en los que en la mayoría de las ocasiones no se precisa atención médica y la realización de pruebas diagnósticas etiológicas es la excepción, no la regla. Estas pruebas se solicitan en general en los casos más graves (como pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos) y cuando se trata de brotes. En la batería básica de pruebas de laboratorio en heces no siempre se incluye la investigación virológica. Si finalmente un caso es diagnosticado de GEA vírica, sólo se declara si pertenece a un brote, ya que los casos aislados de estas enfermedades no suelen ser objeto de vigilancia. Por todo ello, la incidencia conocida de las GEAs víricas es sólo la punta del iceberg de la realidad existente.

La incidencia real de las GEAs es difícil de estimar. Entre los datos de incidencia más destacables en países desarrollados se encuentran los de estudios realizados en el Reino Unido (1999)¹, Estados Unidos (1999)² y, más recientemente, en Holanda (2001)³. Los resultados de este último ofrecen una incidencia de gastroenteritis (283 por 1.000 personas año) más elevada que la referida en el estudio de Reino Unido (190 por 1.000 personas año), pero menor que la de Estados Unidos (790 por 1.000 personas año). En la mayoría de los estudios realizados sobre incidencia y etiología de las gastroenteritis existen limitaciones y diferencias metodológicas que dificultan la comparación de los resultados, ofreciendo éstos un rango variable de incidencia estimada y de proporción según el agente etiológico. No obstante, aún siendo

difícil cuantificar la incidencia y la contribución de los virus a las GEAs, todos los estudios apuntan consistentemente a una elevada frecuencia de casos de GEAs, con una proporción considerable de etiología viral, que condicionan una relevante carga de enfermedad con un importante coste sanitario y social. El estudio holandés indica que un 21% de las gastroenteritis corresponde a etiología vírica y de ellas el 11% a norovirus. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos publican en su web (*Technical Fact Sheet/Viral gastroenteritis/Norovirus*, actualizada a 3 de Agosto de 2006) una estimación de 23 millones de casos de las GEAs debidos a infección por norovirus, estimando que al menos el 50% de todos los brotes alimentarios de gastroenteritis pueden ser atribuidos a norovirus. Las dificultades en el diagnóstico de norovirus y en la accesibilidad al mismo están condicionando un orden de importancia mucho menor del que les correspondería por su incidencia. Dada la levedad clínica, no parece fácil conseguir muestras que permitan la identificación de estos agentes, excepto si la enfermedad se presenta en forma de brotes. Los norovirus podrían ser los microorganismos responsables de una importante, aunque no determinada, proporción de gastroenteritis no filiadas.

Las GEAs víricas no cuentan con tratamiento específico, ni tampoco con medidas de control o de prevención especiales. En España, la vacunación de rotavirus no está incluida en el calendario vacunal y no se recomienda la vacunación selectiva a grupos de riesgo. No obstante, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría sugiere que cualquier niño se puede vacunar cuando el pediatra lo considere oportuno¹.

Algunos parámetros ayudan a medir la importancia en salud pública de las enfermedades y a valorar su inclusión como enfermedades sujetas a vigilancia, tales como los indicadores de frecuencia de casos, de gravedad, de desigualdades, de costes, de prevención, de curso clínico potencial en ausencia de la intervención y de su interés público⁵. Esta información relativa a gastroenteritis víricas no está fácilmente disponible, ni en la Unión Europea ni en la mayoría de países que la componen, incluyendo a España.

En el mismo sentido y más concretamente, la red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles de la Unión Europea, en la que está integrada España, incorpora los siguientes criterios para la selección de enfermedades transmisibles o problemas especiales que deben quedar bajo vigilancia epidemiológica⁶:

1. Enfermedades que provocan, o puedan provocar una morbilidad y/o mortalidad significativa en la comunidad, especialmente en los casos en que se precise una coordinación global para su prevención.

¹Giménez Sánchez F, Martínón Torres F, Bernaola Iturbide E y CAV. El papel de la vacuna frente a rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. *An Pediatr* 2006; 64(6): 573-7.

2. Enfermedades respecto a las cuales el intercambio de información pueda permitir una alerta rápida de las amenazas a la salud pública.
3. Enfermedades graves y poco comunes que no serían reconocidas a escala nacional y respecto de las cuales el hecho de compartir información permitiría establecer hipótesis a partir de una base de conocimientos más amplia.
4. Enfermedades para las que existen medidas preventivas eficaces con las que se obtienen beneficios para la protección de la salud.
5. Enfermedades respecto de las que una comparación por estados miembros sería útil para evaluar los programas nacionales y comunitarios.

Los casos de GEAs víricas no cumplen los criterios de selección anteriormente expuestos, que habitualmente se consideran para incluir bajo vigilancia epidemiológica las enfermedades transmisibles, dado que aunque muestran una alta frecuencia y una amplia extensión cursan generalmente con una patología leve hacia una rápida curación y no cuentan con tratamiento o medidas de control o de prevención específicas, salvo alguna excepción. La vacunación podría ser un criterio aceptable para incorporar alguno de los agentes que provocan gastroenteritis víricas en el futuro, siempre que los avances en el desarrollo de vacunas se consideraran eficaces y se contemplara una inmunización generalizada.

La elevada frecuencia y tendencia al alza de las GEAs víricas (especialmente por los avances diagnósticos y su accesibilidad) unido a un patrón de presentación todavía no suficientemente conocido y estabilizado en el caso de algunos agentes etiológicos, hacen que estos procesos se puedan considerar como patologías emergentes que merecen ser investigados.

2. Vigilancia epidemiológica de casos

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de nuestro país, como ocurre en la red de la Unión Europea, no ha incluido entre las enfermedades sujetas a vigilancia los casos debidos a GEAs víricas (ver los listados de enfermedades vigiladas en España⁷ y en la Unión Europea⁸), ni ha considerado pertinente la vigilancia sindrómica de estos procesos.

No obstante, al igual que en otros países, en España, sin ser enfermedades consideradas de declaración obligatoria, se efectúa una vigilancia epidemiológica de los casos esporádicos de GEAs víricas mediante diversas fuentes de información de morbilidad (como el Sistema de Información Microbiológica, el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria o la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria) y de mortalidad. Estas fuentes, en general, se ciñen a aspectos básicos (de persona, lugar y tiempo) y clínicos.

Entre las fuentes de información complementaria citadas destaca el Sistema de Información Microbiológica (SIM), que forma parte de los sistemas básicos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica⁷ y se basa en la notificación de laboratorios de microbiología clínica (principalmente hospitalarios). En el momento actual este sistema sólo cubre un 25%, aproximadamente, de la población de nuestro país. Este sistema aporta fundamentalmente información sobre el agente causal y los datos básicos epidemiológicos: de persona (edad y sexo), lugar (del laboratorio declarante) y tiempo (semana epidemiológica del diagnóstico de laboratorio).

Los agentes que causan GEAs víricas más frecuentemente diagnosticados y notificados por este sistema (Figura 4.1) son los rotavirus, seguidos a gran distancia por adenovirus y astrovirus. La escasa disponibilidad de los métodos diagnósticos para norovirus en los laboratorios hospitalarios dificulta el diagnóstico (que se ha venido realizando por laboratorios especializados) y la declaración de este agente etiológico. La notificación de casos aislados de este agente mediante el SIM ha sido prácticamente nula: en los últimos cinco años se han notificado cuatro casos de norovirus en 2004, seis en 2005 y doce en 2006. Entre 2002 y 2006, se ha notificado tan sólo un coronavirus -en 2004- como causa de gastroenteritis. Los casos de rotavirus notificados se agrupan, como era de esperar⁹, en menores de cinco años (Tabla 4.1).



Fuente: Sistema de Información Microbiológica. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Figura 4.1

Gastroenteritis agudas víricas. Tendencia temporal de los casos notificados en España, 2002-2006.

Están en marcha algunos proyectos de investigación que estudian diversos aspectos de los casos de GEAs víricas, pero que no cubren el ámbito nacional, ni el europeo.

Tabla 4.1.— Gastroenteritis agudas por rotavirus. Distribución por edad y sexo de los casos notificados en España, 2002-2006.

Nº casos	Grupos de edad (años)						Total
	< 1	1-4	5-14	15-44	45-64	65 y más	
Hombre	4.274	1.269	190	32	21	20	5.806
Mujer	3.324	984	171	43	24	22	4.568
No consta	38	10	2				50
Total	7.636	2.263	363	75	45	42	10.424

Fuente: Sistema de Información Microbiológica. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Actualmente, la vigilancia de casos de GEAs víricas puede orientar sobre la relevancia y circulación de determinados microorganismos y los efectos que estos provocan en el individuo referidos a un lugar y un tiempo. Pero el abordaje de la vigilancia desde casos esporádicos no permite profundizar en el riesgo de enfermar, es decir, en el mecanismo de transmisión y en la fuente de infección.

3. Vigilancia epidemiológica de brotes

Entre los principales objetivos a alcanzar en la investigación de brotes epidémicos está la identificación tanto del agente etiológico como del mecanismo y vehículo de transmisión y de la fuente de infección. En las GEAs víricas estos últimos aspectos todavía no están completamente definidos.

En la investigación del mecanismo de transmisión de un brote de GEA es en muchas ocasiones complicado concretar si se trata de un brote de transmisión persona a persona o vehiculado por alimentos, siendo en bastantes ocasiones mixto (inicialmente alimentario y posteriormente persona a persona). No existen criterios consensuados de confirmación de mecanismo de transmisión (en dependencia de generaciones de casos, etc.). El investigador del brote tiene la potestad para decidir si lo considera finalmente como “principalmente de transmisión alimentaria” o no.

El conocimiento de la fuente de infección tiene gran importancia para optimizar las medidas de control y prevención, especialmente relevantes en el caso de afectar a la seguridad alimentaria. En el caso de los norovirus, actualmente no existen evidencias que confirmen la hipótesis de transmisión de estos agentes de animales a humanos (no se han encontrado norovirus animales en heces humanas); sin embargo, un estudio de 2005 detectó la presencia de

anticuerpos frente a norovirus bovinos en veterinarios y en población general en Holanda^{10,11}. Si en el futuro se demostrara que los norovirus son agentes zoonóticos, esto tendría importantes implicaciones, tanto en la historia natural de la enfermedad como en el entramado de actuaciones de salud pública necesario para garantizar la inocuidad de los alimentos, motivo por el cual es necesario profundizar en el estudio de esta hipótesis.

Los criterios para considerar un brote confirmado, o al menos identificado, no están suficientemente desarrollados y consensuados. Aunque parcialmente existen avances en ese sentido de especial interés, como son:

- a) Las guías para confirmación de brotes de enfermedades de transmisión alimentaria que acompañan al informe periódico que muestra los resultados de brotes de transmisión alimentaria en Estados Unidos¹². En estas guías han considerado relevante incluir norovirus y astrovirus y para ambos agentes indican lo siguiente:
 - Período de incubación: 12-48 horas.
 - Síndrome clínico: Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal y fiebre escasa.
 - Confirmación de brote:
 - Detección de ARN viral en al menos dos muestras de heces o vómitos mediante transcripción reversa - reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), tanto convencional como a tiempo real, o
 - Visualización de norovirus con morfología característica por microscopía electrónica en al menos dos muestras o más de heces o vómitos, o
 - Dos o más muestras positivas mediante enzoinmunoensayo comercial (EIA).
- b) Los criterios de Kaplan para norovirus: En ocasiones es difícil conseguir la confirmación microbiológica del agente causal; en estos casos se han utilizado los criterios de Kaplan para identificar los brotes producidos por norovirus. Estos criterios, que incluyen datos clínicos y epidemiológicos, son: vómitos en más del 50% de los casos, período de incubación medio (cuando se conoce) de 24-48 horas, duración media de la enfermedad de 12-60 horas y ausencia de aislamiento de ningún otro patógeno en el coprocultivo¹³.

En la mayoría de los países de nuestro entorno las GEAs víricas están incluidas en los sistemas de vigilancia de brotes epidémicos, aunque existen variaciones en los sistemas: algunos países sólo se centran en los brotes de transmisión alimentaria, otros no incluyen brotes familiares, etc.

En España el Sistema de Brotes⁷ obtiene datos de todos los brotes, de cualquier etiología (por tanto están incluidas las GEAs víricas) y mecanismo de transmisión, teniendo todos los médicos en ejercicio (público y privado) obli-

gación de declarar. La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica lo considera sistema básico, teniendo las comunidades autónomas amplias competencias para la investigación de brotes. Cada brote debe ser declarado de forma urgente a la comunidad autónoma correspondiente y debe contar posteriormente con un informe final. Los formularios de notificación al nivel estatal (Centro Nacional de Epidemiología) están incluidos en los Protocolos de Enfermedades de Declaración Obligatoria (aprobados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 1997). Estos formularios de notificación son el de “Datos epidemiológicos de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos” y el “Datos epidemiológicos básicos de brotes de otras enfermedades”. Las comunidades autónomas deben notificar trimestralmente los brotes al Centro Nacional de Epidemiología, reservándose sólo la notificación urgente para los brotes considerados de interés supracomunitario⁷, que incluyen:

1. Brotes de cualquier enfermedad incluida en el grupo de enfermedades de declaración urgente con conjunto mínimo de datos.
2. Brotes epidémicos que afecten a más de una comunidad autónoma.
3. Brotes en los que se establezca la sospecha de relación con un producto que se comercialice fuera de la comunidad autónoma afectada.
4. Brotes cuyas circunstancias hagan temer su extensión fuera de la comunidad autónoma implicada.
5. Brotes en los que, por su transcendencia, gravedad o magnitud, se considere la necesidad de la declaración urgente al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Se han notificado a este sistema 357 brotes de GEAs víricas en el período 2002 a 2005 (Tabla 4.2). De ellos, un 33% están clasificados como de transmisión alimentaria. En un 78% del total el agente causal ha sido el norovirus; este porcentaje probablemente sería más alto si los 38 brotes por virus no especificados de 2005 contaran con identificación del microorganismo.

La Red de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las Enfermedades Transmisibles de la Unión Europea pretende implantar la vigilancia de brotes de cualquier etiología infecciosa, pero hasta el momento esta línea de vigilancia casi no se ha desarrollado (está comenzando con los brotes transmitidos por alimentos). En consecuencia, no existen definiciones y procedimientos normalizados europeos en relación a la vigilancia de brotes lo que dificulta la comparación entre países. La red europea fue creada en 1998¹⁴. En ella participan 25 países, y está sustentada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades de la Unión Europea (ECDC). Este centro es de reciente creación (2005), tiene su sede en Estocolmo (Suecia) y está dirigido a las enfermedades infecciosas en el hombre.

Tabla 4.2.— Brotes de gastroenteritis agudas víricas. Agentes causales según mecanismo de transmisión y ámbito. España, 2002 – 2005.

Nº brotes	2002		2003		2004		2005	
	Total	Alimentarios	Total	Alimentarios	Total	Alimentarios	Total	Alimentarios
Adenovirus							3	
Norovirus	78	21	53	20	92	25	57	27
Rotavirus	4		3	1	13	2	8	1
Virus^a	2	1	3	2	3	2	38	14
Total	84	22	59	23	108	29	106	42

^a Virus no especificados.

Fuente: Sistema de Brotes. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

A esta red es obligado declarar brotes de cualquier etiología que puedan difundirse internacionalmente mediante el Sistema de Alerta Precoz y Respuesta en la Unión Europea (EWRS)¹⁵. Concretamente a este sistema se deben comunicar:

- Brotes de enfermedades transmisibles que se extiendan a más de un estado miembro.
- Acumulación espacial o temporal de casos de enfermedades del mismo tipo, en caso de que su posible causa sea la existencia de agentes patógenos y exista riesgo de propagación entre los estados miembros.
- Acumulación espacial o temporal de casos de enfermedades del mismo tipo, fuera de la Unión Europea, en caso de que su posible causa sea la existencia de agentes patógenos y exista riesgo de propagación a la misma.
- Aparición o reaparición de una enfermedad transmisible o agente infeccioso cuya contención puede exigir la actuación oportuna y coordinada de la Unión Europea.

Lógicamente, al EWRS se deben comunicar brotes de GEAs víricas que cumplan los criterios anteriormente citados. Está previsto incorporar los resultados globales del EWRS en los informes anuales de enfermedades infecciosas del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades de la Unión Europea. El primero está en proceso de elaboración en el momento de preparar este capítulo, correspondiendo a 2005.

Por otra parte, están implantados, aunque en pleno proceso de reajuste, dos informes anuales que ofrecen información sobre brotes alimentarios en Europa:

- Informe anual de fuentes y tendencias de zoonosis, agentes zoonóticos y resistencias antimicrobianas, regulado por una directiva europea¹⁶ y coordinado por la Autoridad de Seguridad Alimentaria Europea (EFSA): integra la información procedente de humanos, alimentos, animales y piensos, de los 27 países de la Unión Europea. El plazo de consolidación de datos en los países miembros para este informe finaliza el 31 de Mayo del año siguiente al presentado, lo que condiciona que muchos países envíen información de brotes alimentarios aún provisional. Este informe anual debería presentar datos de brotes alimentarios de agentes zoonóticos únicamente; sin embargo, algunos países complementan la información (de forma no homogénea, ni constante) con otros agentes no zoonóticos, entre los que se encuentran algunos brotes de GEAs víricas.
- Informe anual del Programa de Vigilancia para el Control de Infecciones e Intoxicaciones Transmitidas por Alimentos en Europa de la Organización Mundial de la Salud - Región Europea. Ofrece información anual sobre enfermedades y brotes de transmisión alimentaria (entre los que se encuentran brotes de GEAs víricas), de los 51 países europeos. Estos informes han sido publicados desde 1981; el último año con datos publicados disponibles es 2000. Aunque los informes de la OMS son relevantes para conocer la situación de enfermedades y brotes alimentarios, el interés actual de los resultados de su último informe en relación a las GEAs víricas es muy escaso dado el retraso de publicación de resultados y el aumento de su importancia en los últimos años debidas a las mejoras en la identificación virológica.

En la Tabla 4.3. se muestran los resultados globales (del último año disponible) de los brotes de GEAs víricas de transmisión alimentaria notificados en España, la Unión Europea¹⁷ y Estados Unidos¹². Esta comparación es sólo orientativa ya que son evidentes las limitaciones cuando se comparan datos entre distintos países o ámbitos que cuentan con diferentes sistemas o procedimientos. En estos resultados destacan los norovirus como causa de brotes de gastroenteritis víricas con el 77% del total de brotes notificados. Los brotes referidos a la Unión Europea están claramente infranotificados, ya que no hay obligación de declarar estas patologías.

Merecen especial atención los norovirus, no sólo debido a su incidencia, sino también a su frecuente aparición provocando brotes en ámbitos especiales, como barcos (afectando a ciudadanos de distintos países), instituciones cerradas (especialmente en geriátricos) u hospitales. Estas situaciones suelen generar una intensa alarma social y la implantación rápida de medidas de barrera oro-fecal puede evitar en gran parte la aparición de nuevas generaciones de casos. Todo ello, condiciona un mayor interés, nacional e internacional,

Tabla 4.3.— Brotes de gastroenteritis agudas víricas transmitidos por alimentos.

Agente	Número de Brotes alimentarios		
	España 2005 (1)	Unión Europea 2005 (2)	Estados Unidos 2002 (3)
Adenovirus	1	4	-
Astrovirus	1	-	1
Norovirus	28	196	199
Rotavirus	2	86	-
Virus^a	14	15	
Total	46	301	200

^a Virus no especificados.

Fuentes: (1) Sistema de brotes. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España; (2) Informe anual de fuentes y tendencias de zoonosis de la Unión Europea¹⁶; (3) Último año publicado en el resumen periódico de los brotes transmitidos por alimentos en EEUU¹².

por detectar y actuar ante estas GEAs víricas. En España, el diagnóstico de los norovirus se ha estado realizando en laboratorios especializados y está siendo sustancial la aportación de la investigación de cada brote realizada en las comunidades autónomas¹⁸. La descripción y análisis de la situación de los norovirus deberá ir consolidando el conocimiento de su patrón y tendencias en España. En el último año con datos disponibles (2005) se notificaron 57 brotes de norovirus en nuestro país (Tabla 4.4), con un mecanismo de transmisión equilibrado casi al 50% entre brotes de transmisión directa o alimentaria, y destacando entre los brotes de transmisión persona-persona los ocurridos en geriátricos (un 38% de los de transmisión directa).

Para finalizar con los aspectos relativos a vigilancia, no se debe obviar que en cualquier sistema de vigilancia se deben contemplar procedimientos sistematizados de evaluación. En los sistemas de vigilancia en GEAs víricas estos procedimientos están escasamente desarrollados. Este hecho debería cambiar en un futuro.

Existen algunas iniciativas, canalizadas a través de proyectos de investigación que, tanto en España como en la Unión Europea, están teniendo especial relevancia e impacto en la vigilancia de norovirus, pues aunque comenzaron dando prioridad a los adelantos en la caracterización microbiológica, posteriormente el avance en el análisis de su patrón de presentación ha sido sustancial, aunque todavía no se considera suficientemente conocido. El impulso

Tabla 4.4.— Brote de gastroenteritis agudas debidas a norovirus. Ámbito de presentación y mecanismo de transmisión. España, 2005.

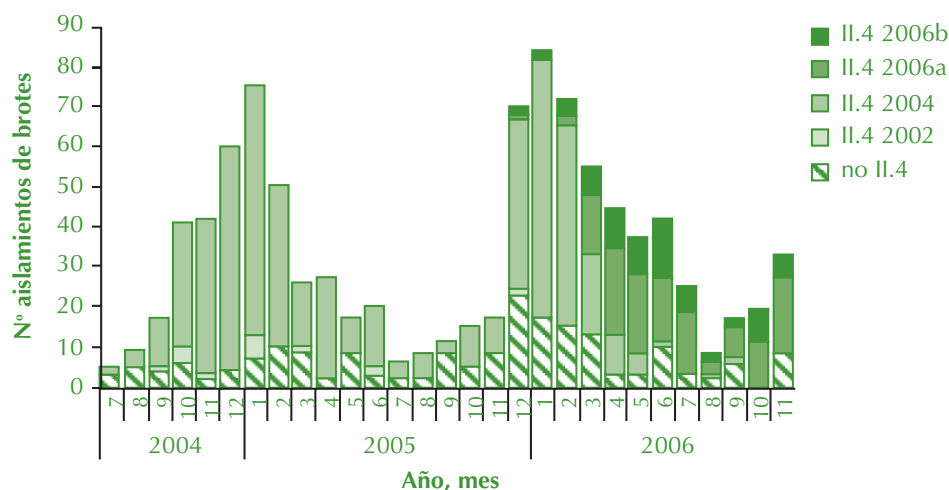
Ámbito	Nº de brotes			
	Alimentarios	Directos	No consta	TOTAL
Restaurante/Hotel	15	3		18
Geriátrico	4	11	1	16
Hogar privado	2	5		7
Campamento	2	4		6
Hospital		4		4
Escuela/Guardería	1	1		2
Proveedor alimentario	1			1
Otros colectivos	1			1
Otros	1			1
No consta		1		1
TOTAL	27	29		57

Fuente: Sistema de brotes. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

dado en España en 1999 desde el Centro Nacional de Microbiología por el laboratorio de microscopía electrónica en la identificación de brotes causados por norovirus (entonces denominados virus Norwalk-like), apoyado desde el Centro Nacional de Epidemiología, permitió obtener información específica (especialmente pautas para toma de muestras)¹⁹ y marcó un cambio en el interés de los epidemiólogos por etiquetar ese tipo de brotes. Posteriormente, se han desarrollado y aplicado en nuestro país diferentes técnicas de identificación y caracterización de norovirus que han permitido avanzar en el conocimiento del agente etiológico y del patrón de presentación de estos microorganismos en nuestro país; en ese sentido merecen especial mención los laboratorios de la Universidad de Valencia y Barcelona, además de los pertenecientes al ya citado Centro Nacional de Microbiología. Los progresos en nuestro país están en consonancia con el entorno europeo y mundial al respecto.

Está siendo de especial relevancia desde el punto de vista microbiológico el aporte de un proyecto de investigación de la Unión Europea (“Prevención de infecciones entéricas virales emergentes transmitidas por alimentos: diagnóstico, viabilidad de test, redes y epidemiología”, DIVINE-net), en el que participan instituciones españolas. Además de avanzar en el desarrollo de

técnicas de diagnóstico y de control de calidad, la sistemática de comparar las secuencias genómicas obtenidas está permitiendo conocer la circulación y emergencia de genotipos (Figura 4.2)²⁰ y la detección de brotes internacionales. También ofrece algunos resultados, no homogéneos, desde el campo de la epidemiología y ha intentado aproximarse al conocimiento de las fuentes de información de los sistemas de vigilancia de gastroenteritis virales en Europa.



Fuente: Increase in norovirus activity reported in Europe. Eurosurveillance. 2006; vol. 11(12)" 061214.

Figura 4.2

Genotipos/variantes en las estaciones 2004/5, 2005/6 y al comienzo de 2006/7 utilizando toda la información genética de la base de datos Bionum-rics (1).

4. Conclusiones

La incidencia, tendencias temporales, mecanismos de transmisión y diversos aspectos del patrón de presentación de las GEAs víricas no están todavía bien definidos (ni en España, ni en Europa, ni en EEUU). El desarrollo tardío de las técnicas de laboratorio y el desigual acceso a las mismas son elementos clave que condicionan una panorámica "provisional" de las características epidemiológicas de estas enfermedades.

La investigación sobre riesgos de contraer GEAs víricas es más eficiente partiendo del estudio de brotes epidémicos. Es necesario profundizar en el estudio del riesgo y con ello favorecer la indicación y toma de medidas de control y/o de prevención, hasta el momento bastante inespecíficas.

Las GEAs víricas están en España y EEUU, y estarán próximamente en la Unión Europea, incluidas en los sistemas de vigilancia de brotes, pero no sucede lo mismo con los casos aislados de estas enfermedades que no están sujetos a vigilancia obligatoria, en ninguno de los ámbitos citados. El desarrollo de los sistemas de vigilancia de los brotes de estas enfermedades deberá impulsar la sistematización de definiciones, criterios y clasificaciones para facilitar la comparación de diferentes territorios.

La emergencia de las GEAs víricas está dando lugar a problemáticas de salud pública que merecen ser estudiadas.

5. Bibliografía

1. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, Wall PG, Rodrigues LC, Tompkins DS, et al. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *BMJ*. 1999;318:1046-50.
2. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, MC Caig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*. 1999; 5:607-25.
3. De Wit MAS, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Wannet WJB, Vinjé J, Leusden F, Bartelds AIM, Duynhoven THP. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol*. 2001;154: 666-74.
4. Pachón del Amo I, Martínez Aragón MV, Suárez B, Sánchez Fauquier A, Salmerón García F, Soler Sonería M, De José Gómez MI. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Junio 2006.
5. Guidelines Working Group. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems. *MMWR*. 2001;50:1-35.
6. Decisión de la Comisión (2000/96/CE), de 22 de diciembre de 1999, relativa a las enfermedades transmisibles que deben quedar progresivamente comprendidas en la red comunitaria.
7. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica.
8. Decisión de la Comisión (2003/534/CE), de 17 de julio de 2003, por la que se modifica la Decisión 2000/96/CE relativa a la operativa de las redes de vigilancia específicas.

9. Sobrino L, Soler P. Vigilancia epidemiológica de la infección por rotavirus. Sistema de Información Microbiológica. Temporada 2005-2006. BES. 2006;14:157-8.
10. Zheng D-P, Ando T, Fankhauser L, Beard S, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. Virology. 2006; 346: 312-23.
11. Widdowson MA, Rockx R, Schepp R, Van der Poel WH, Vinje J, Van Duynhoven YT, et al. Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in The Netherlands. J Med Virol. 2005;76:119-28.
12. Lynch M, Painter J, Woodruff R, Braden C. Surveillance for Foodborne-Disease Outbreaks. United States, 1998—2002. MMWR. 2006;55(SS10).
13. 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;42:964-9.
14. Decisión (2119/98/CE) del Parlamento europeo y del Consejo, de 24 de septiembre de 1998, por la que se crea una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles en la Comunidad.
15. Decisión de la Comisión (2000/57/CE), de 22 de diciembre de 1999, relativa al sistema de alerta precoz y respuesta para la vigilancia y control de las enfermedades transmisibles.
16. Directiva (2003/99/CE) del Parlamento Europeo y del Consejo, de 17 de noviembre de 2003, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos, por la que se modifica la Decisión 90/424/CEE del Consejo y se deroga la Directiva 92/117/CEE del Consejo.
17. European Food Safety Authority. Trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and microbial resistance in the European Union in 2005. Diciembre 2006.
18. Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus. Brotes de gastroenteritis por norovirus en España. 2003. BES. 2005;13:241-4.
19. Vivo Rodríguez A, Herrera Calvet MI, Fernández del Campo JA, de la Loma Danilova A, García Valriberas R, Hernández Pezzi G, et al. Gastroenteritis víricas. Diagnóstico de brotes por virus esféricos de pequeño tamaño, en especial calicivirus "Norwalk-like". BES. 1999;7:117-8.
20. Kroneman A, Vennema H, Harris J, Reuter G, von Bonsdorff C-H, Hedlund K-O, et al. Increase in norovirus activity reported in Europe. Euro Surveill. 2006;11:E061214 [citado 19 mar 2007]. Disponible: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061214.asp#1>

CAPÍTULO 5

Epidemiología de las infecciones por rotavirus. Hospitalizaciones, casos comunitarios e infección nosocomial

Laia Alemany Vilches. Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

Fernando Moraga Llop. Servicio de Pediatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

Salvador García Jiménez. Consultor del Programa Ampliado de Inmunizaciones y del Programa de Atención Integral de Enfermedades Pediátricas Infecciosas para Argentina de la Organización Panamericana de la Salud.

1. Introducción

En las últimas décadas se ha registrado una disminución importante del número de defunciones infantiles¹. A pesar de ello, todos los años siguen muriendo cerca de 10,6 millones de niños antes de cumplir los cinco años. La mayor proporción de estas muertes se producen en países de baja renta. En los últimos años se ha logrado tener una visión general de las causas de la mortalidad infantil, gracias a una iniciativa de colaboración entre la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y un grupo de expertos técnicos independientes, el grupo de referencia en epidemiología de la salud del niño (CHERG). La mayoría de las muertes en niños menores de cinco años sigue siendo atribuible a enfermedades que se pueden evitar con intervenciones ya disponibles. En concreto, seis grupos de patologías provocan entre el 70% y el 90% de todas estas muertes: infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores -principalmente neumonía- (19%), diarrea (18%), malaria (8%), sarampión (4%), VIH/SIDA (3%) y afecciones neonatales -nacimientos prematuros, asfixia durante el parto e infecciones- (37%).

La mortalidad infantil por enfermedad diarreica aguda también ha disminuido de forma notable durante las últimas dos décadas (de 4,6 millones de muertes en 1982 a aproximadamente 2 millones en el año 2000). Las principales causas de esta reducción han sido las mejoras en los sistemas de abastecimiento de agua y saneamiento, así como la introducción y desarrollo de programas de promoción a nivel mundial de la terapia de rehidratación oral (TRO)²⁻⁴. Estas medidas han sido efectivas para todos los tipos de diarreas en mayor o menor medida, incluso para el rotavirus, principal agente etiológico de las diarreas más graves en niños (ver Capítulo 2). La gastroenteritis por rotavirus se ha beneficiado de la TRO (en las formas poco emetizantes) y de las mejoras

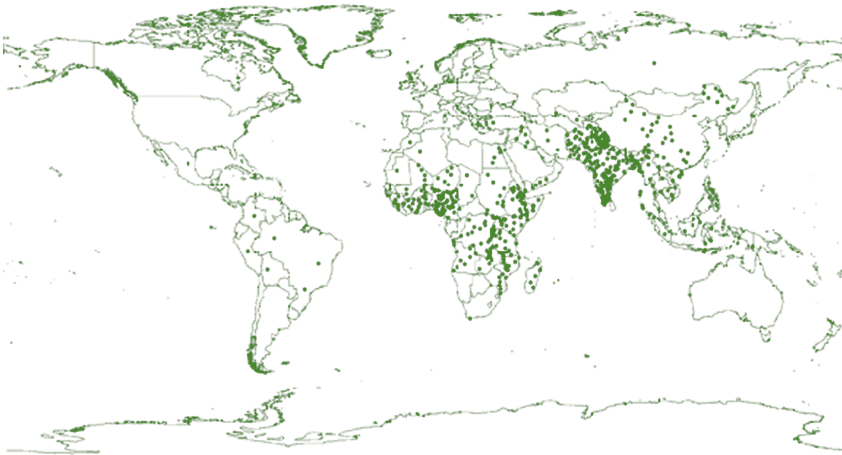
en el acceso a los sistemas sanitarios, pero no sucede lo mismo con las mejoras en el saneamiento, puesto que la incidencia de la enfermedad por rotavirus es similar en países desarrollados y en vías de desarrollo. Las mejoras en higiene y saneamiento han tenido un mayor impacto sobre las diarreas de causa parasitaria y bacteriana que sobre las producidas por rotavirus. A pesar de todo, el acceso a la TRO y a los sistemas sanitarios, así como el adecuado abastecimiento de agua y depuración de aguas residuales, continúa siendo limitado en muchas regiones del mundo, produciéndose aún en la actualidad, como anteriormente hemos señalado, más de dos millones de muertes anuales por diarrea en niños⁵.

1.1. Carga global de la enfermedad por rotavirus

Como ya se ha apuntado el rotavirus es uno de los principales agentes etiológicos de las gastroenteritis agudas en todo el mundo y el principal agente causal de las diarreas más graves en lactantes y niños pequeños. A pesar de ello, la mayoría de las infecciones producidas por este virus son leves o asintomáticas. Existen numerosos estudios sobre el impacto de la enfermedad producida por rotavirus, pero difieren en cuanto a metodología, período estudiado y métodos diagnósticos utilizados. Teniendo en cuenta la dificultad en la comparación y agregación de sus resultados, en el presente capítulo se resumen las principales revisiones existentes en la literatura sobre el tema. Los datos aportados se muestran principalmente en forma de mediana, rango (R) o rango intercuartílico (RI).

Se estima que la enfermedad por rotavirus causa entre 440.000 y 700.000 defunciones anuales, concentrándose la mayoría de éstas en los países de menor renta de África, Asia y América Latina (Figura 5.1)⁵⁻⁷. Parashar et al. publicaron en 2003⁶ un artículo de revisión de la carga de la enfermedad producida por rotavirus en niños menores de 5 años. Estos autores revisaron los estudios publicados entre 1986 y 1999 sobre la mortalidad infantil por diarrea y estudios relacionados con la gastroenteritis por rotavirus, y realizaron una estimación de la carga de la enfermedad con los datos obtenidos. Los criterios de inclusión de los estudios fueron emplear métodos fiables de diagnóstico del virus, como el ensayo enzimoimmunoanálisis (ELISA) o similares, y haberse desarrollado durante un mínimo de 12 meses. Según el artículo, la carga global anual de la enfermedad producida por rotavirus en niños menores de 5 años sería de 111 millones de episodios de gastroenteritis que requerirían únicamente cuidados en el domicilio, 25 millones de casos que requerirían visita al pediatra, 2 millones de hospitalizaciones y se producirían 440.000 muertes. A la edad de 5 años la mayoría de los niños (> 95%) sufriría al menos un episodio de gastroenteritis producida por rotavirus, 1 de cada 5 niños visitaría al

pediatra, 1 de cada 65 requeriría hospitalización y aproximadamente 1 de cada 293 moriría por enfermedad relacionada con el rotavirus (Figura 5.2). La proporción de hospitalizaciones debidas a gastroenteritis aguda por rotavirus en menores de 5 años sería del 22% (RI: 17%-28%). Recientemente el mismo grupo, de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), ha publicado una actualización de la estimación de la carga de la enfermedad, incluyendo bajo los mismos criterios estudios publicados entre 2000 y 2004⁷. La proporción de hospitalizaciones por gastroenteritis en niños menores de 5 años habría aumentado al 39% (RI: 29%-45%). Aplicando esta proporción a las estimaciones actualizadas de mortalidad infantil por diarrea de la OMS (n=1.566.000) obtienen una estimación de 611.000 muertes anuales relacionadas con la infección por rotavirus en niños menores de 5 años (RI: 454.000-705.000). Los autores explican este aumento principalmente por la menor influencia de las medidas preventivas generales de las diarreas sobre las hospitalizaciones por gastroenteritis por rotavirus en relación a otros agentes causales como bacterias y parásitos.



(cada punto=1.000 muertes)

Figura 5.1

Distribución mundial de las muertes anuales producidas por rotavirus en niños menores de 5 años⁷.

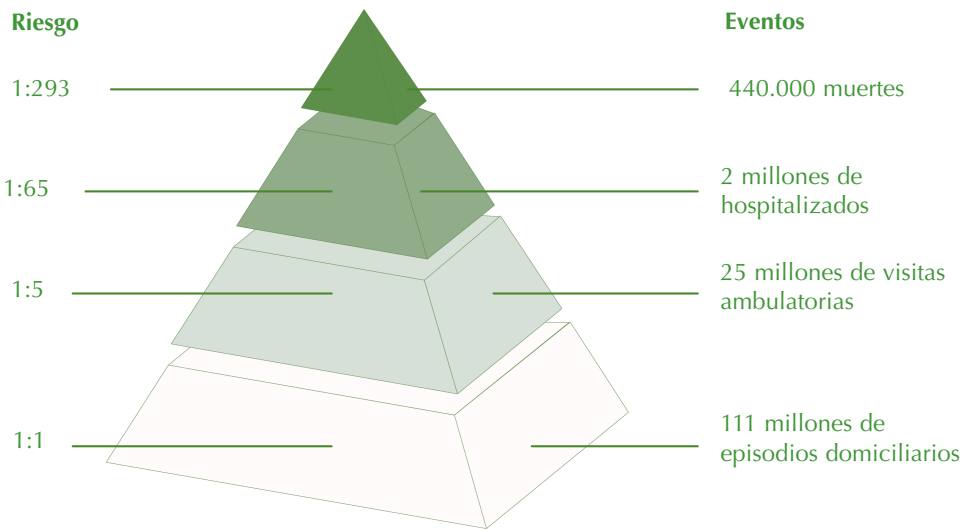


Figura 5.2
Estimación global de la carga de la enfermedad anual producida por rotavirus en niños menores de 5 años (riesgo y eventos)⁶.

1.2. Patrón epidemiológico según países

La enfermedad producida por rotavirus suele llamarse ‘democrática’, puesto que afecta tanto a países de baja renta como industrializados. A pesar de esta presunta ‘democracia’, existen marcadas diferencias en el patrón epidemiológico de la enfermedad según regiones: (a) la distribución de serotipos del microorganismo difiere entre países; (b) la edad en la que se produce la primera infección clínicamente importante se sitúa entre los seis meses y los dos años en países desarrollados, mientras que en países en vías de desarrollo con climas tropicales, donde la exposición al rotavirus es muy intensa y dura todo el año, la infección se produce antes del año de edad; (c) la distribución estacional también es diferente, con valores máximos en los meses fríos en los países de clima templado y afectación durante todo el año en los de clima tropical; y (d) en cuanto a la carga de la enfermedad, la incidencia es similar entre países, pero las consecuencias no: la mortalidad en países de baja renta es mayor debida a una combinación de múltiples factores, incluyendo la mayor presentación de coinfecciones, la mayor comorbilidad (malnutrición) y el menor acceso al sistema sanitario y con ello a tratamientos de rehidratación^{5,6,8,9}. En los

dos estudios citados de Parashar et al.^{6,7} se revisaron también las diferencias de la carga de la enfermedad en los cuatro grupos de países, según la clasificación del *World Bank Income Groups* en base a su Producto Interno Bruto (PIB) per cápita. En este análisis se observó una menor proporción de hospitalizaciones y una mayor mortalidad en niños menores de cinco años atribuida a enfermedad por rotavirus conforme se reducía el PIB. No obstante, en el segundo estudio de Parashar et al.⁷, las diferencias en la proporción de hospitalizaciones producidas por rotavirus entre grupos de países se redujeron (Figura 5.3; Tabla 5.1).

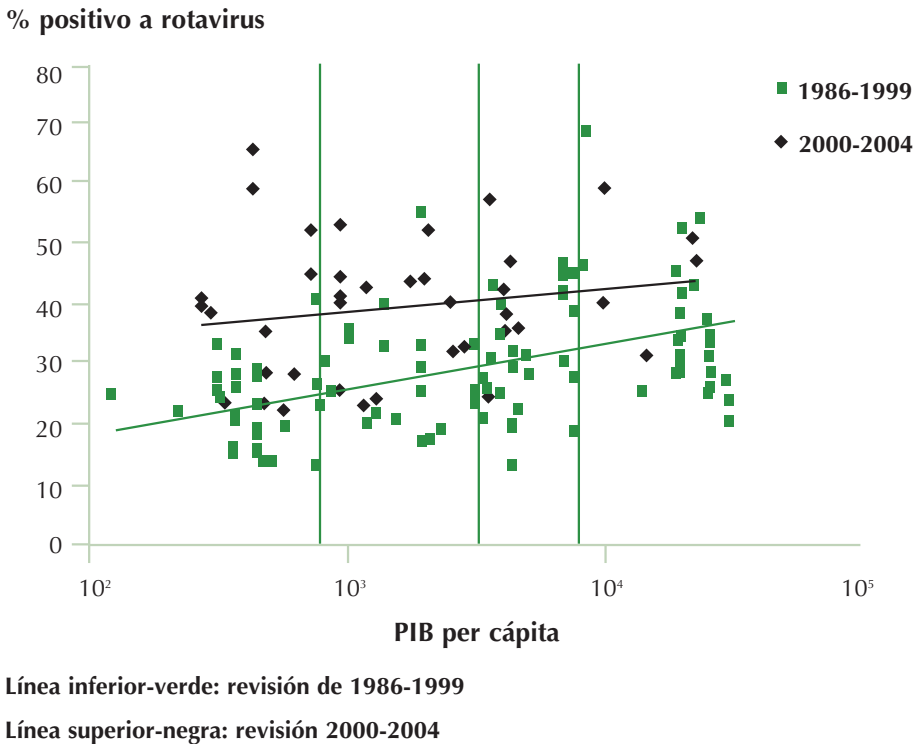


Figura 5.3

Proporción de casos de diarrea grave atribuibles a rotavirus según los países clasificados en los cuatro grupos del World Bank Income Groups⁷.

Tabla 5.1.— Estimación de las hospitalizaciones y las muertes por enfermedad atribuida a rotavirus en niños menores de 5 años según PIB del país^{6,7}.

PIB país	Parashar et al 2003 ⁶		Parashar et al 2006 ⁷
	Hospitalizaciones Mediana, % (RI ^a)	Muertes (x1.000) Mediana, n (RI ^a)	Hospitalizaciones Mediana, % (RI ^a)
Bajo (< 756\$)	20 (16-27)	361 (289-487)	39 (28-45)
Bajo-medio (756-2.996\$)	25 (20-33)	69 (55-90)	40 (32-43)
Medio-alto (2.997-9.265\$)	31 (25-42)	10 (8-14)	38 (35-45)
Alto (> 9.265\$)	34 (28-38)	< 1	44 (40-50)

^a RI: rango intercuartílico.

1.3. Estacionalidad

La estacionalidad de la enfermedad producida por rotavirus es un factor tan importante como un tanto desconocido. La incidencia de la enfermedad en países de clima tropical suele ser continua a lo largo del año sin un patrón claramente definido, mientras que en los países templados sigue un patrón estacional aumentando en la estación invernal y raramente identificado en los meses de verano, a diferencia de las diarreas de causa bacteriana y parasitaria que serían más frecuentes en los meses cálidos^{9,10}. Algunas revisiones han destacado que esta descripción de la realidad estacional de la infección podría complementarse y ampliarse, de manera que, globalmente, el rotavirus (a) estaría presente durante todo el año en países tropicales, (b) descendería de forma importante en los meses calurosos en países de clima templado, (c) sería más frecuente en los meses fríos tanto en zonas templadas como en las cercanas al trópico (así, en revisiones sobre la epidemiología del rotavirus en América Latina, África y Asia, se muestran picos en los meses fríos, y en algunos países de África en las estaciones más frescas secas¹⁰⁻¹³), y (d) los picos invernales en los países de climas más templados se extenderían más allá de los meses de invierno a meses de otoño y primavera. Esta ampliación del patrón estacional podría indicar que además de la temperatura existirían otros factores relacionados con la distribución anual de la enfermedad¹⁰.

1.4. Infección por grupos de edad

Prácticamente todos los niños tanto en los países industrializados como en los de baja renta se infectan por rotavirus antes de los 3-5 años y de forma recurrente a lo largo de la vida desde el nacimiento, decayendo su importancia

a partir de los 5 años⁹ (ver Capítulo 1). La incidencia de la enfermedad clínicamente importante es mayor hasta los 24 meses. Este punto de corte disminuye a antes de los 12 meses en los países donde la exposición al virus es más intensa y prolongada durante todo el año, como sucede en los países tropicales. La respuesta inmunológica que genera la infección natural por rotavirus es humoral y celular, tanto local como sistémica. La infección produce inmunidad natural parcial. La protección se adquiere progresivamente y no se completa hasta transcurridas varias reinfecciones. Las infecciones más graves suelen coincidir con las infecciones primarias, confiriendo protección frente a episodios graves posteriores de manera que las reinfecciones son más leves. Un estudio realizado en Méjico por Velázquez et al.¹¹ evaluó las primoinfecciones y reinfecciones en una cohorte de 200 niños mejicanos seguidos durante dos años desde su nacimiento. El seguimiento incluyó visitas semanales para interrogar sobre diferentes datos incluyendo síntomas gastrointestinales y se tomaron muestras de heces y/o sangre de forma periódica y en los niños con sintomatología. También se recogió información sobre la gravedad de los cuadros diarreicos. Durante el período del estudio se produjeron 316 infecciones por rotavirus, el 52% primoinfecciones. La incidencia de infecciones por rotavirus fue de una por niño-año y de diarrea asociada a rotavirus de 0,3. La probabilidad acumulada de presentar una infección por rotavirus aumentó con la edad. Una primera infección se produjo en el 34% de los niños a los 6 meses de edad, 67% al año y 96% a los dos años. A los dos años de edad el 69% tuvo una segunda infección, 42% una tercera, un 22% una cuarta y el 13% una quinta. Se observó que los niños con una, dos o tres infecciones previas presentaron menor riesgo de reinfectarse y tener diarrea que los niños sin infección previa (riesgo relativo ajustado para la reinfección de 0,62, 0,40, 0,34 y para la diarrea de 0,23, 0,17 y 0,08, respectivamente). Ningún niño presentó episodios de diarrea moderada-grave tras haberse infectado en dos ocasiones, ya fuesen éstas sintomáticas o asintomáticas. Las reinfecciones fueron significativamente menos graves que las primoinfecciones ($p < 0,05$).

En los neonatos la infección es frecuente y cuando aparece suele ser asintomática. Existiría protección en los menores de seis meses por transferencia de anticuerpos maternos por vía pasiva transplacentaria, así como por la lactancia materna. El virus también, aunque en menor medida, puede afectar a adultos, viajeros o pacientes inmunocomprometidos.

2. Epidemiología en América Latina

Kane et al.¹² publicaron en 2004 un artículo de revisión sobre estudios realizados en América Latina en niños menores de 5 años hospitalizados o atendidos de forma ambulatoria a causa de una gastroenteritis, y en los cuales

se investigó rotavirus como agente etiológico. Los criterios de los estudios incluidos fueron haber sido publicados entre 1998 y 2003, estudiar como mínimo 100 niños menores de 5 años, prolongarse durante al menos 12 meses consecutivos y utilizar cualquier técnica diagnóstica para detectar el rotavirus. Se incluyeron 18 estudios de pacientes ingresados y 10 de pacientes ambulatorios. El rotavirus se detectó en el 31% de las hospitalizaciones (rango, R: 16%-52%) y en el 30,5% de las visitas ambulatorias (R: 4%-42%). Se estudiaron posibles factores relacionados con la variabilidad en estas proporciones, como las técnicas diagnósticas empleadas, la edad, el número de pacientes incluidos y la duración de los estudios. La variabilidad se explicó principalmente por la técnica de laboratorio empleada. Así, en los estudios en los que se utilizó la técnica ELISA la proporción de rotavirus detectado fue superior a aquéllos en los cuales se emplearon otras técnicas menos sensibles (pacientes hospitalizados: detección de rotavirus con ELISA del 38% *versus* 24% con otras técnicas; pacientes ambulatorios: 33% *versus* 12%, respectivamente). El 90% de los niños hospitalizados tenía menos de 2 años. La distribución de la enfermedad según la edad varió entre países: en Venezuela y Colombia, el 80% de las hospitalizaciones por rotavirus se produjeron en el primer año de vida, frente al 40%-50% en países como Argentina, Brasil o Paraguay. También se estudió el patrón estacional de la enfermedad, detectando rotavirus durante todo el año, con picos estacionales en invierno tanto en zonas de clima tropical como en las de clima templado. La principal limitación de esta revisión es la falta de representación de todos los países de América Latina y sobre todo de los países más pequeños y con menos recursos de la región. Según los datos de los últimos años de América Latina, y aplicando el modelo de estimación del impacto de la enfermedad propuesto por los CDC, anteriormente comentado, la carga anual de la enfermedad por rotavirus en menores de 5 años en la región se estimaría en una mediana de 10 millones de episodios, 2 millones de visitas al pediatra, 75.000 hospitalizaciones y 15.000 muertes.

Una de las estrategias específicas dentro del programa del Departamento de Inmunizaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) es el de la cooperación con los países de la Región de las Américas en implementar y/o fortalecer los sistemas de vigilancia de la enfermedad producida por rotavirus. De esta manera se pretende obtener datos objetivos, fiables y comparables, bajo un planteamiento similar al de la red de vigilancia del continente asiático explicado más adelante en este capítulo.

3. Epidemiología en África

Cunliffe et al.¹³ publicaron en 1998 una revisión sobre estudios de la carga de la enfermedad producida por rotavirus en niños de cualquier edad realizados

en el continente africano. Los criterios de inclusión fueron haberse publicado entre 1975 y 1996, estudiar como mínimo 100 niños, prolongar el seguimiento durante al menos tres meses consecutivos y utilizar cualquier técnica diagnóstica para detectar rotavirus. Los resultados se estratificaron en función del ámbito de estudio: hospitalización, visitas ambulatorias a causa de gastroenteritis y casos comunitarios. Se incluyeron un total de 27 estudios de pacientes ingresados, 16 de pacientes ambulatorios y 9 de pacientes comunitarios procedentes de 15 países de la región. El rotavirus se detectó en el ámbito de las hospitalizaciones en un 24% (R: 13%-55%), en las visitas ambulatorias en un 23% (R: 7%-40%) y en los estudios comunitarios inferior al 10% (R: 2,3%-8%). Otros ocho estudios que incluyeron como población diana una mezcla de pacientes hospitalizados y ambulatorios, fueron excluidos de la revisión principal y revelaron una proporción similar con una mediana del 20% (R: 11%-33%). En siete estudios se analizaron patrones de infecciones mixtas, detectándose al menos otro patógeno en un 23% del total de casos positivos a rotavirus (R: 14%-64%). En los estudios de hospitalizaciones y de casos ambulatorios donde se desagregaron los datos por edad se observó que la mayor franja de edad en cuanto a morbilidad por rotavirus fue la menor a los 2 años. Se observó una tendencia a que los pacientes hospitalizados tuvieran menor edad respecto a los ambulatorios (mediana de edad de 6 meses *versus* 9 meses, respectivamente). El 81% de los casos hospitalizados en los que se detectó rotavirus fueron lactantes menores de 12 meses, llegando al 97% en los menores de 18 meses. En ocho estudios procedentes de tres países se identificó rotavirus en una mediana del 14% en recién nacidos (R: 9%-38%), siendo la mayoría de las infecciones asintomáticas. En cuanto a la estacionalidad, en todos los países excepto en Ghana el rotavirus fue detectado durante todo el año. Para el estudio de la distribución anual de la detección del rotavirus se dividieron a los países en tres subregiones: norte, sub-sahariana y sur de África. En el norte (Egipto y Marruecos) el pico estacional se produjo en otoño e invierno; en la zona sub-sahariana (Etiopía, Ghana, Kenya, Nigeria, Somalia y República Central de África) en los meses más secos, pero sin una estacionalidad claramente definida por el inicio-fin de la estación seca; y por último, en el sur de África (Sudáfrica, Madagascar, Zambia y Zimbabwe), en otoño e invierno solapándose con las estaciones más secas.

Recientemente se han publicado nuevos estudios en el continente. Una revisión de la literatura en cuanto a la epidemiología de la enfermedad en el sur de África¹⁴ obtiene resultados similares a la anterior (la mayoría de artículos son coincidentes en ambas), detectándose rotavirus en una mediana del 24% de los pacientes hospitalizados (R: 13%-55%) y del 10% de los pacientes ambulatorios (R: 8%-20%). Los autores explicaron esta diferencia principalmente por la mayor gravedad de las gastroenteritis producidas por rotavirus sobre todo

de la primoinfección y la mayor frecuencia de reinfecciones de menor gravedad en la comunidad que no requieren atención médica o sólo de tipo ambulatorio. El patrón según grupos etarios y estacionalidad no mostró diferencias a la revisión anteriormente comentada, y en cuanto a la infección neonatal se detectó rotavirus en alrededor del 35%, en su mayoría de forma asintomática. En Guinea-Bissau¹⁵ un estudio estimó en una proporción menor la detección de rotavirus en casos hospitalarios (8,6%). Este dato se extrajo de las bases de datos sistemáticas del Departamento de Pediatría del principal hospital de la capital, Bissau. En el norte de Ghana, en un estudio realizado en tres centros sanitarios¹⁶, se analizaron por estudio microbiológico durante dos años a todos los pacientes ingresados por cuadro diarreico menores de 24 meses. La proporción de detección de rotavirus fue del 39%, con una incidencia de 35 casos por cada 1.000 niños menores de dos años-año. En este estudio el rotavirus predominó en las estaciones secas.

4. Epidemiología en Asia

En Asia, en el período 2000-2001, se creó la primera colaboración entre centros médicos y agencias de salud pública a nivel regional para la vigilancia epidemiológica del rotavirus¹⁷. La principal finalidad de esta red de vigilancia del rotavirus en Asia (ARSN) fue, y sigue siendo, dar respuesta y obtener datos fiables sobre la carga real de la enfermedad en el continente para poder disponer de información objetiva y comparable, útil para la toma de decisiones en la implementación de nuevas estrategias preventivas (como la vacuna anti-rotavirus en el calendario vacunal) y poder evaluar su impacto. Esta red englobó inicialmente a 36 hospitales de nueve países o áreas del continente asiático (China, Corea, Taiwan, Hong Kong, Vietnam, Myanmar, Tailandia, Malasia, Indonesia y Vietnam). Los participantes han establecido sistemas de vigilancia mediante hospitales centinela y han adaptado el protocolo genérico para la vigilancia del rotavirus publicado por la OMS en 2002¹⁸. Este protocolo describe los puntos críticos de la vigilancia del rotavirus, prestando especial atención a la identificación de la población diana, la recogida de muestras, las técnicas diagnósticas y la caracterización de las cepas identificadas, así como a los principales indicadores de proceso y del resultado a analizar. A modo de resumen, el protocolo establece la recogida de unos datos básicos y el estudio de muestra de heces en los pacientes menores de 5 años ingresados en el hospital centinela participante, con un diagnóstico agudo de diarrea de menos de 7 días de evolución. En el primer informe de la red se presentaron los resultados del primer año de vigilancia (agosto 2001 a julio 2002) completado en 33 hospitales de siete países de la región y casi completado en el caso de Corea y Myanmar¹⁷. Durante este período se recogieron 11.498 muestras

de 16.173 pacientes a estudio (el 71% de los pacientes ingresados en los hospitales participantes con diagnóstico de gastroenteritis aguda). El 45% (R: 18%-67%) de las hospitalizaciones por diarrea aguda en niños menores de 5 años fueron atribuidas a rotavirus. En todos los centros se detectó rotavirus durante todo el año, con picos en invierno (noviembre-marzo) en áreas situadas al norte con clima más templado, como China, Taiwan y Hong Kong, mientras que en zonas más tropicales no existió un patrón estacional definido (Vietnam, Tailandia y Malasia). En esta primera revisión se destacó la observación de mayores proporciones de detección de rotavirus comparando con estudios previos realizados en los mismos países con metodología similar a la empleada, así como los menores porcentajes encontrados en Hong Kong sin una razón clara de este hecho. En 2005 el *Journal of Infectious Diseases* publicó un suplemento con datos actualizados sobre la red de vigilancia ARSN. En éste se presentaron los datos actualizados a dos años (2001-2003), observándose un mantenimiento de la mediana de detección de rotavirus en hospitalizaciones por diarrea aguda en niños menores de 5 años en Asia del 43%¹⁹. Según la distribución por edades, más del 60% de los casos positivos a rotavirus correspondieron a niños menores de 2 años, existiendo variabilidad entre países. Así, en India el 80% de los casos positivos a rotavirus se produjeron antes de los 12 meses, mientras que Taiwan, Hong Kong o Japón presentaron curvas acumuladas por edad de hospitalizaciones relacionadas con rotavirus de ascendencia mucho más gradual y desplazadas a edades más tardías. En los últimos años se han añadido varios países a la red ARSN, como Kyrgystan, Uzbekistan, Pakistan, Nepal o Bangladesh, entre otros.

5. Epidemiología en Australia, Estados Unidos y Europa

En los países industrializados también se ha observado que el rotavirus es uno de los principales agentes etiológicos de las gastroenteritis agudas en niños menores de 5 años, siendo la causa de un alto porcentaje de las hospitalizaciones por diarrea aguda. En estos países el mayor impacto de la enfermedad se debe a las hospitalizaciones y los costes derivados tanto de éstas como de los episodios que no requieren atención médica o sólo de tipo ambulatorio.

Australia

Newall et al.²⁰ han publicado recientemente un trabajo sobre la carga de la enfermedad por rotavirus en Australia. Los autores revisaron los datos procedentes de las bases de datos sistemáticas de codificación de diagnósticos al alta hospitalaria del país de 1993 a 2002 y las muertes relacionadas con la enfermedad por rotavirus registradas en las bases de datos de mortalidad

de 1990 a 2002. Durante el período estudiado se registraron 35.859 hospitalizaciones por rotavirus, con una media anual de ingresos de 3.984. Se realizó un análisis más exhaustivo en los últimos dos años (de julio 2000 a junio 2002), observándose una tasa de hospitalización por rotavirus de 21,9 por cada 100.000 habitantes. Las mayores tasas se registraron en el norte del país (149,8/100.000), así como estancias hospitalarias más largas y menores edades de admisión. Según la edad, la mayor tasa se presentó entre los 6 meses y los 2 años (618,4/100.000). La estacionalidad se perfiló como en las zonas templadas, con picos en los meses más fríos (de junio a noviembre) y descendiendo en los meses cálidos (de enero a abril). En el norte, el pico de los meses fríos apareció antes y de forma más brusca. Las tasas en población indígena fueron mayores y a edades más tempranas. La principal limitación de este tipo de estudios basados en datos procedentes de fuentes de datos sistemáticas es la infraestimación de la carga de la enfermedad, debida al frecuente desinterés del profesional sanitario en completar el estudio microbiológico de un niño con diarrea aguda acuosa. Un diagnóstico muy preciso en estos casos en muchas ocasiones no implica cambios en la terapéutica ni un tratamiento más efectivo²¹.

Estados Unidos

En el último informe del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) sobre la prevención de la gastroenteritis por rotavirus en niños se resumen los principales estudios sobre la carga de la enfermedad en Estados Unidos²² en niños menores de 5 años se estiman anualmente en 20-60 muertes, 55.000-70.000 hospitalizaciones, 205.000-272.000 visitas a urgencias, 410.000 visitas al pediatra y 2,7 millones de episodios. Los costes anuales tanto directos como indirectos exceden el billón de dólares. En Estados Unidos rotavirus es la causa del 5%-10% de todos los episodios de gastroenteritis aguda en niños menores de 5 años. La proporción de hospitalizaciones por gastroenteritis agudas por rotavirus en menores de 5 años se sitúa entre el 30% y 50%, llegando al 70% en los meses fríos (patrón estacional de zona templada). El 17% de las hospitalizaciones por rotavirus se produce en los primeros 6 meses de vida, el 40% a los 12 meses y el 75% a los 24 meses. En los primeros cinco años de vida, 4 de cada 5 niños tendrán un episodio de gastroenteritis aguda por rotavirus, 1 de cada 7 serán visitados por el pediatra, 1 de cada 70 serán hospitalizados y 1 de cada 200.000 morirá por rotavirus. No existen grandes diferencias entre los estados del país. En adultos las principales causas de presentar enfermedad por rotavirus son estar a cargo de niños con rotavirus, estar en una situación de inmunocompromiso, la edad avanzada o bien haber viajado a países de baja renta.

Europa

El comité europeo de rotavirus pediátrico (PROTECT) ha publicado recientemente un artículo de revisión de estudios relacionados con el impacto de la enfermedad en los países de Europa, incluyendo los países del Este²³. En este trabajo se revisaron los estudios realizados en países europeos publicados entre 1994 y 2005 sobre la carga de la enfermedad diarreica por rotavirus en niños menores de 5 años. El principal criterio de inclusión fue el haber cubierto un mínimo de 12 meses como período de estudio. La mayoría de artículos seleccionados procedían de estudios realizados en países de la Unión Europea. El impacto de la enfermedad se estudió a diferentes niveles: hospitalizaciones, casos visitados en urgencias y casos tratados en casa con o sin visita realizada al pediatra. También se analizaron los datos en relación a infecciones nosocomiales (los resultados se comentan en el apartado de infección nosocomial). La información en cuanto a casos tratados en casa es limitada. Se describen dos estudios finlandeses. En el primero se siguió una cohorte de niños (n=336) desde el nacimiento hasta los 2 años y medio, encontrándose que 1 de cada 7 niños presentó un episodio sintomático de enfermedad por rotavirus. En un segundo estudio, 1.145 niños fueron seguidos un año, presentado 188 enfermedad sintomática por rotavirus (1:6). De éstos sólo el 28% fue tratado en casa y 86 requirieron visita al pediatra (7,5/100 niños-año). Varios estudios prospectivos contenían información sobre visitas ambulatorias dando como resultado incidencias de 0,8, 1,8 y 4,1 por cada 100 niños menores de 5 años en Austria, Suiza y Alemania, respectivamente. En Holanda estas cifras fueron de 0,8 por cada 100 niños en menores de 12 meses y 0,5 en niños de 1 a 4 años. En relación a las visitas en urgencias por rotavirus se encontraron datos del 2%-2,4% del total de urgencias pediátricas en un estudio realizado en París (Francia), 2,2 casos de rotavirus por cada 100 niños menores de 4 años atendidos en urgencias en el País Vasco (España) o los 10 casos de rotavirus tratados en urgencias por cada caso de rotavirus ingresado en el hospital observados en un estudio no publicado realizado en Italia. En la Unión Europea, entre un 6% y un 11% de todas las hospitalizaciones en menores de 5 años son por gastroenteritis aguda, y una mediana del 40% de éstas son debidas a infección por rotavirus (rango, R: 14%-54%). Esta variabilidad depende de las diferentes características de los estudios, años y geografía de los mismos. La incidencia de hospitalizaciones por rotavirus en menores de 5 años en Europa sería de 3 cada 1.000 niños por año (R: 0,3-11,9/1.000). Uno de cada 67 niños menores de 5 años sería hospitalizado por rotavirus antes de los 5 años y se producirían entre 72.000 y 77.000 hospitalizaciones por rotavirus en menores de 5 años cada año. Las estancias en el hospital oscilaron de 2 a 9,5 días (mediana de 4,8 días); las estancias más largas se observaron en países como Hungría y Polonia. Alrededor del 50%-60% de las hospitalizaciones

por rotavirus se produjeron en lactantes de 12 meses y entre el 60% y el 80% en menores de 24 meses. Los costes directos por hospitalización debida a enfermedad rotavírica adquirida en la comunidad oscilaron entre 691 euros en Polonia y 1.773 en España (mediana de 1.417 euros por caso de enfermedad por rotavirus). La mortalidad tan sólo se pudo evaluar de algunos países del norte y occidente de Europa, oscilando entre 0,5 y 3 muertes anuales por cada millón de niños menores de 5 años.

En otro estudio publicado en 2006²⁴ se realizó una estimación del cálculo de la carga de la enfermedad por rotavirus en menores de 5 años para los países de la Unión Europea aplicando el modelo basado en el enfoque desarrollado por los CDC y considerando los datos disponibles de población y mortalidad en países europeos^{6,7}. Según este modelo, en la población total de 23,6 millones de niños menores de 5 años en estos países se producirían anualmente 3,6 millones de episodios de gastroenteritis infantiles por rotavirus que requerirían únicamente cuidados en el domicilio, 700,000 casos que requerirían visita al pediatra, 87,000 hospitalizaciones y 231 muertes.

6. Epidemiología en España

La información sobre la carga de la infección por rotavirus en nuestro país es limitada. Hemos realizado una búsqueda en MEDLINE de los estudios sobre impacto de la enfermedad en España publicados en los últimos siete años (2000-2006). En la Tabla 5.2 se resumen los principales resultados de los estudios identificados. Éstos no difieren a los encontrados en las revisiones sobre estudios realizados en Europa tanto en el impacto de la enfermedad como en el patrón estacional y en la distribución por grupos de edad²⁵⁻³². Una revisión más amplia de la literatura realizada por Román et al.³³ sitúa la proporción de detección de rotavirus en gastroenteritis atendidas a nivel hospitalario entre el 2% y el 46%, siendo del 22%-46% si sólo se consideran los estudios que tienen como población diana a los niños menores de 3 años. La incidencia de la hospitalización anual por diarrea por rotavirus en niños se encuentra entre el 1 y el 3,1 por 1.000. En cuanto a las consultas ambulatorias en un estudio realizado durante un año en Valencia en atención primaria se observó una incidencia anual de enfermedad producida por rotavirus en niños menores de 5 años de 15 casos por cada 1.000²⁶. En nuestro país la mortalidad por rotavirus es casi nula³⁰. El patrón estacional de la enfermedad es el de los países templados con picos en los meses fríos y el intervalo de edad más frecuentemente afectado es el de 6 a 24 meses.

Tabla 5.2.— *Datos de carga de la enfermedad por rotavirus en España.*

Localidad (referencia)	Período de estudio	Tipo de estudio	Población diana	Edad	Principales resultados	Distribución etaria	Estacionalidad
Castellón (25)	2004 (comparación con año 2000)	Revisión de peticiones de coprocultivos de un área de salud	Atención primaria Hospitalizados	Todas las edades profundizando en la franja de edad de menores de 5 años	Incidencia anual de la diarrea por rotavirus: 0,65 por 10 ³ Incidencia anual de la diarrea por rotavirus en niños menores de 5 años: 8,7 por 10 ³ (incidencia menor que en el año 2000) Proporción de hospitalizados entre los rotavirus en todas las edades: 38%.	Mayor incidencia en menores de 6 meses	Patrón invernal
Valencia (26)	Diciembre 2003 a noviembre 2004	Base poblacional	Atención primaria	Menores 5 años	Proporción detección rotavirus: 15% Incidencia anual de las gastroenteritis por rotavirus 15 casos por 10 ³ niños menores de 5 años	Mayor incidencia en niños de 1 año o menores	El 80% de los casos tuvieron lugar en los meses fríos (enero a marzo)
Catalunya (27)	1999-2000	Revisión del SIM y CMBDAH ^a	Hospitalizados	Menores 5 años	Incidencia anual hospitalización por rotavirus 125 por 10 ⁵ niños menores de 5 años Días hospitalización por rotavirus en un año: 1.300 Coste: 532.461 euros por año	Mayor incidencia en niños de 1 a 2 años	El 80% de los casos tuvieron lugar en los meses de invierno
España (28)	1999-2000	Revisión del SIM y CMBDAH ^a	Hospitalizados	Menores 5 años	Proporción detección rotavirus: 14% de 32.541 casos informados al SIM Incidencia anual hospitalización por rotavirus 1 por 10 ³ en niños menores de 5 años Días hospitalización por rotavirus en un año: 8.742 Coste: 3,6 millones de euros por año	Mayor incidencia en niños de 1 a 2 años	Mayor proporción de detección de rotavirus en los meses de invierno
Madrid (29)	1998-2002	Revisión de muestras remitidas al laboratorio de un hospital procedentes de pacientes con gastroenteritis	Cultivos realizados en el hospital	Menores 5 años	Proporción detección rotavirus: 1.155 (31%) de 3.760 muestras remitidas	El 90% de las muestras positivas en menores de 2 años	El 51% se produjo en los meses de frío (noviembre a febrero)

^a SIM: Sistema de Información Microbiológica; CMBDAH: Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria.

Tabla 5.2.— Datos de carga de la enfermedad por rotavirus en España.

Localidad (referencia)	Período de estudio	Tipo de estudio	Población diana	Edad	Principales resultados	Distribución etaria	Estacionalidad
Castellón (30)	Año 2000	Revisión de peticiones de coprocultivos de un área de salud	Atención primaria Hospitalizados	Todas las edades profundizando en la franja de edad de menores de 5 años	Incidencia anual de la diarrea por rotavirus: 0,95 por 10 ³ Incidencia anual de la diarrea por rotavirus en niños menores de 5 años: 15,3 por 10 ³ Proporción de hospitalizados entre los rotavirus en todas las edades: 37%.	Mayor incidencia en niños de 1 año o menores	El 80% de los casos tuvieron lugar en los meses fríos
Madrid (31)	Octubre 1996 a septiembre 1997	Niños atendidos en urgencias de un Hospital por diarrea aguda	Urgencias	Menores 4 años	Proporción detección rotavirus: 205 (25%) de 820 casos 5 infecciones mixtas.	Frecuencia coinfección mayor en el grupo 7-18 meses	Frecuencia coinfección mayor en otoño
Guipúzcoa, País Vasco (32)	Enero 1984 a diciembre 1997	Muestras de niños atendidos en urgencias, consultas externas de un Hospital por gastroenteritis aguda	Urgencias, Consultas Externas	Menores de 15 años	Proporción detección rotavirus: 3.637 (21%) de 17.348 casos Incidencia 2,6 por 10 ³ casos de gastroenteritis por rotavirus en niños menores de 15 años en 1984-90 y 5,6 en 1991-7	El 74,6% de los casos positivos a rotavirus en menores de 2 años	Anterior a 1991 no patrón estacional claro posteriormente patrón con picos en meses de invierno

^a SIM: Sistema de Información Microbiológica; CMBDAH: Conjunto Mínimo de Datos al Alta Hospitalaria. Continuación de la tabla 5.2.

7. Infección nosocomial

Recientemente se ha publicado una revisión de los estudios publicados sobre la infección nosocomial por rotavirus³⁴. En ésta se seleccionó una muestra representativa de los estudios para ilustrar el impacto de la infección. La proporción de los casos nosocomiales del total de casos producidos por rotavirus oscilaron entre el 14,3% y el 50,8%. La incidencia de infección nosocomial fue de 0,97 a 27,7 por cada 100 admisiones hospitalarias, variación explicada en parte por la gran variabilidad de metodologías empleadas en los trabajos. Los estudios mostraron costes adicionales de 500 a 2.500 dólares por cada caso de rotavirus nosocomial. La distribución por edades es similar a la de la enfermedad adquirida en la comunidad, pero además afectaría a neonatos, niños mayores y ancianos. Existen numerosos estudios sobre infección nosocomial por rotavirus en neonatos, con tasas de ataque del 1,4%-56% de infección sintomática, en función de la duración del estudio y de si éste se realizó en época de brote. El patrón estacional es el mismo que el presentado en las infecciones adquiridas en la comunidad. Los casos nosocomiales pueden presentarse en forma de brotes, como también sucede en guarderías, centros de días y residencias.

En otra revisión³⁵ de estudios europeos sobre infección nosocomial por rotavirus en menores de 5 años se observó que éste es el principal agente etiológico de diarrea nosocomial, encontrándose en el 31%-87% de todos los casos. Sin embargo, otros virus (adenovirus, norovirus y astrovirus) están aumentando e igualando a los casos de rotavirus. Mientras que la infección adquirida en la comunidad es más prevalente en niños de 6 meses a 2 años de edad, la adquirida en el hospital incide preferentemente sobre neonatos y lactantes menores de 5 meses. La infección nosocomial por rotavirus presentó estacionalidad en la mayoría de los países, con picos en los meses de invierno. Se calcula que entre un 20% y 40% de las infecciones nosocomiales por rotavirus son asintomáticas, contribuyendo a la mayor dispersión del virus y a la menor efectividad de las medidas de control establecidas, al implementarse éstas de forma tardía. Los datos de los estudios se basan en información de bases de datos sistemáticas, de manera que se pueden estar infraestimando el impacto real de la infección rotavírica nosocomial. Estas infecciones tienen consecuencias en términos de los costes asociados al consumo de recursos asistenciales (incremento de la estancia hospitalaria) y en afectación en la calidad de vida del niño y de los padres.

8. Conclusiones

Rotavirus es uno de los principales agentes etiológicos de las gastroenteritis agudas en todo el mundo y el principal agente causal de las diarreas más

graves en los lactantes y los niños pequeños. A pesar de ello, la mayoría de las infecciones se presentan con clínica leve o de forma asintomática.

La incidencia de la enfermedad es similar entre países, pero no así las consecuencias. La mortalidad en los países de baja renta es mayor debida a una combinación de múltiples factores. El mayor impacto de la enfermedad en los países industrializados se produce por las hospitalizaciones y los costes derivados.

En los países de clima templado se producen picos con valores máximos en los meses fríos. En los de clima tropical rotavirus está presente durante todo el año.

Rotavirus infecta prácticamente a todos los niños en los cinco primeros años de edad, en todo el mundo.

La edad en la que se produce la primera infección clínicamente importante se sitúa entre los seis meses y dos años en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo con climas tropicales se produce antes del año de edad.

Rotavirus es también uno de los principales agentes etiológicos de las diarreas agudas adquiridas en el hospital.

9. Bibliografía

1. Replanteamiento de la atención infantil: supervivencia, crecimiento y desarrollo. En: Informe sobre la salud en el mundo 2005-¡cada madre y cada niño contarán!. Organización Mundial de la Salud; 2005 [citado 4 Dic 2006]. Disponible en: http://www.who.int/whr/2005/08_chap6_es.pdf
2. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. Bull World Health Organ. 1982;60:605-13.
3. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The magnitude of the global burden of diarrheal disease from studies published 1992-2000. Bull World Health Organ. 2003;81:197-204.
4. Victoria CG, Bryce J, Fonatine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. Bull World Health Organ. 2000;78:1246-55.
5. Glass R, Parashar U, Bresee J, Gentsch J, Turcios R, Jiang B. Vacunas contra rotavirus. En: De Cuadros CA, editor. Vacunas. Prevención de enfermedades y protección de la salud. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2004. p. 121-30.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Millar MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis. 2003; 9:565-72.

7. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:304-6.
8. Clark HF, Glass RI, Offit PA. Rotavirus vaccines. En: Plotkin O, editor. *Vaccines.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 987-1005.
9. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:561-70.
10. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Mei-Shang Ho. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ.* 1990;68:171-7.
11. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell A, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med.* 1996;335:1022-8.
12. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, García S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Pública.* 2004;16:371-7.
13. Cunliffe NA, Kilgore PE, Bresee JS, Steele AD, Luo N, Hart CA, et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. *Bull World Health Organ.* 1998;76:525-37.
14. Steele AD, Peenze I, de Beer MC, Pager CT, Yeats J, Potgieter N, et al. Anticipating rotavirus vaccines: epidemiology and surveillance of rotavirus in South Africa. *Vaccine.* 2003;21:354-60.
15. Molbak K. The estimation of mortality due to rotavirus infections in sub-saharian Africa. *Vaccine.* 2001;19:393-5.
16. The Navrongo Rotavirus Research Group. Incidence and risk factors of paediatric rotavirus diarrhoea in northern Ghana. *Trop Med Int Health.* 2003;8:840-6.
17. Bresee JS, Fang ZY, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soenarto Y, et al. First report from the Asian rotavirus surveillance network. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:988-95.
18. Bresee J, Parashar U, Holman R, Gentsch J, Glass R, Ivanoff B, et al. Protocolo genérico para la vigilancia hospitalaria dirigida al cálculo de la carga de la gastroenteritis por rotavirus en niños. OMS; 2002 [citado 4 Dic 2006]. Disponible en URL: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www698.pdf>
19. Bresee JS, Hummelman E, Nelson EAS, Glass RI. Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192(Suppl 1):S1-5.
20. Newall AT, MacIntyre R, Wang H, Brynley H, McCartney K. Burden of severe rotavirus disease in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:521-27.
21. Hsu VP, Staat MA, Roberts N, Thieman C, Bernstein DI, Bresee J, et al. Use of active surveillance to validate international classification of diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics.* 2006;115:78-82.

22. The Advisory Committee Among Infants and Children. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-12):1-13.
23. The Pediatric ROTavirus European ComitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006;134:908-16.
24. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S7-S11.
25. Bellido-Blasco JB, Celades-Porcar ME, Tirado-Balaguer MD, González-Cano JM, Gil-Ortuno M, Arnedo-Pena A. Estudio de la diarrea infecciosa en Castellón (EDICS): Incidencia poblacional de casos esporádicos en 2004 y comparación con el año 2000. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:448-50.
26. Díez-Domingo J, Martín IO, Sanz AB, López AG, Martínez CC, Boronat CP, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:455-7.
27. Gil A, Bayas JM, Anegón M, Carrasco P, González A, Ameal AI. Admisiones hospitalarias atribuibles a infección por rotavirus en Cataluña (período 1999-2000). *Vacunas*. 2005;6:123-7.
28. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine*. 2004;22:2221-5.
29. Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Roman E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over a 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1609-13.
30. Bellido-Blasco JB, Galiano JV, Tirado MD, González-Cano JM, Safont-Adsuara L. Incidencia de casos esporádicos de las infecciones intestinales más frecuentes en Castellón. *Rev Esp Salud Pública*. 2003;77:625-34.
31. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, Villar J, Cilleruelo ML, Nebreda V, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol*. 2003;52:435-40.
32. Cilla G, Pérez-Trallero E, López-Lopategui MC, Gilsetas A, Gomariz M. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect*. 2000;125:677-83.
33. Román E, Cilleruelo ML, Rivero MJ. Infección por rotavirus en España. En: Román E, editor. *Infección por rotavirus*. Madrid: Gráficas 82, S.L.; 2006. p. 67-75.
34. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr*. 2006;149:441-7.
35. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity an economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1 suppl):S12-S21.

CAPÍTULO 6

Vacunación frente a rotavirus. Historia, problemas con las primeras vacunas, actualidad y perspectivas

Joan Puig Barberà. *Programas de Promoción de Salud. Centro de Salud Pública de Castellón.*

1. Antecedentes

La diarrea es una de las enfermedades más comunes en la infancia. En los países en vías de desarrollo es la tercera causa de muerte, siendo el origen del 17% de todos los fallecimientos en niños de menos de 5 años de edad¹. Antes de que la asociación de rotavirus con la gastroenteritis aguda fuese conocida, sólo se identificaba el agente causal en el 15 a 20% de los niños con gastroenteritis aguda. Desde la descripción en 1973 de la presencia de partículas virales en las biopsias de seis de nueve niños con gastroenteritis², el rotavirus ha emergido como la causa más frecuente de gastroenteritis aguda (Tabla 6.1)³⁻⁵. La infección por rotavirus causa en el mundo aproximadamente 611.000 muertes al año en menores de cinco años de edad (rango de 454.000 a 705.000), lo que representa el 5% de todos los fallecimientos en este grupo de edad^{3,5}. En los países desarrollados, la infección por rotavirus es el origen del 30 al 50% de los ingresos por gastroenteritis aguda en el lactante y del 20 al 25% de las consultas por episodios de gastroenteritis aguda. La mayoría de niños, al llegar a los cuatro años de edad han sido infectados por el virus. Debido a la ubicuidad de la infección y a las características de la inmunidad natural, puede afirmarse que la vacunación es la única medida que puede tener un impacto significativo en la incidencia de la gastroenteritis aguda producida por rotavirus en los primeros años de vida y, especialmente, en la importante carga de morbilidad que experimentan los menores de cinco años en los países en vías de desarrollo⁶.

Tabla 6.1.— Carga anual de enfermedad debida a rotavirus en niños menores de 5 años de edad⁴⁻⁵.

	Europa		Mundo	
	No de sucesos	Riesgo	No de sucesos	Riesgo
Episodios de diarrea	2,8 millones	1:1	111 millones	1:1
Consultas ambulatorias	700.000	1:7	24 millones	1:5
Ingresos	87.000	1:54	2 millones	1:65
Muertes	231	1:14.000	440.000	1:293

2. Virología, patogénesis, cuadro clínico e inmunidad frente a la infección

2.1. Características de los rotavirus aislados en humanos

El rotavirus está compuesto por una envoltura de tres capas, que recubre una doble cadena de ARN fraccionado en once segmentos (ver Capítulo 3). La capa más externa está compuesta por las proteínas VP7 y VP4, mientras la capa intermedia y la más interna están constituidas por las proteínas VP6 y VP2, respectivamente. Estas dos últimas proteínas definen al menos siete serogrupos distintos (del A al G). Los serogrupos A, B y C causan enfermedad en humanos y animales, mientras que los restantes afectan exclusivamente a animales. El serogrupo A es la causa más común de gastroenteritis endémica aguda grave en la primera infancia, los serogrupos B y C se asocian a brotes epidémicos en todos los grupos de edad y el serogrupo B se ha asociado de forma específica a brotes extensos de diarrea en adultos⁷. Los rotavirus del grupo A se clasifican en serotipos en función de los anticuerpos neutralizantes frente a dos de las proteínas estructurales, la glicoproteína VP7 (proteína G) y la proteína sensible a proteasas VP4 (proteína P), ambas contienen epitopos neutralizantes específicos de serotipo y heterotípicos. Aunque se han identificado muchas de estas proteínas en rotavirus humanos, el 90% de los aislamientos en las zonas templadas han sido de serotipos G1, G3 y G4, cada uno combinado con P[8] y de serotipo G2, combinado con P[4]. Los serotipos predominantes varían según años y regiones. La distribución de cepas de virus circulantes en zonas tropicales es más diversa; por ejemplo, la cepa P[6] se aísla en los niños con diarrea en África e India y son cada vez más frecuentes los aislamientos del serotipo G9P[8], aislado por primera vez en 1983, siendo en la actualidad el serotipo predominante en África⁸.

2.2. Cuadro clínico

El rotavirus se transmite por vía oro-fecal. Una dosis infecciosa pequeña (< 100 partículas virales) facilita la transmisión persona a persona o por vía aérea mediante gotitas. Una vez ingerido el virus, si no es neutralizado por la acidez gástrica se adhiere a la mucosa del intestino proximal. Durante el período de incubación (de 18 a 36 horas) invade las células epiteliales y elabora una enterotoxina que puede causar diarrea. En 18 a 36 horas más se produce daño en la superficie epitelial del intestino, con aplanamiento de las vellosidades intestinales y excreción de grandes cantidades de virus (> 10¹² partículas por gramo). El resultado es un cuadro de diarrea con pérdida de fluidos y electrolitos que puede desembocar en cuadros de deshidratación severa.

La mayoría de las infecciones en el período neonatal son asintomáticas. Las infecciones con manifestaciones clínicas se producen mayoritariamente de los 3 a los 24 meses de edad, y se caracterizan por vómitos, deposiciones líquidas frecuentes y fiebre. A pesar de la dificultad para diferenciar la etiología de estos cuadros sólo por la clínica, las manifestaciones y la deshidratación son más graves en los niños con diarrea causada por rotavirus que en los casos relacionados con otros patógenos⁹. En las zonas templadas estos cuadros se producen en los meses más fríos del año^{6,9}, en los que el rotavirus puede ser el responsable del 70% de los ingresos por diarrea¹⁰ (ver Capítulo 5).

Se ha descrito la asociación de rotavirus con un número de síndromes distintos de las gastroenteritis agudas, incluyendo infecciones respiratorias, el síndrome de Kawasaki, convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante, entre otros. La ubicuidad de la infección por rotavirus en los primeros meses de vida y el hecho de que no se han establecido relaciones causales con estas entidades justifica el considerar estas asociaciones como coincidentes⁸.

En el adulto las infecciones son generalmente asintomáticas. Sin embargo, la infección por rotavirus puede ser origen de infecciones y brotes en adultos⁷⁻¹¹. También se han descrito este tipo de sucesos en ancianos ingresados o institucionalizados en residencias para la tercera edad¹².

2.3. Protección frente a la enfermedad

En lactantes y niños en la primera infancia la infección natural confiere protección frente a la reinfección y la aparición de cuadros graves asociados a nuevos episodios¹³⁻¹⁶. A medida que se producen infecciones sucesivas aumenta el nivel de protección. Son muy infrecuentes los episodios de gastroenteritis aguda grave asociada a rotavirus en niños con dos infecciones previas. Después de una primera infección el 40% adquiere protección frente a cualquier infección por rotavirus, el 75% está protegido frente a cuadros de

diarrea por rotavirus y el 88% está protegido frente a cuadros graves de diarrea asociados a rotavirus (Tabla 6.2). Estas observaciones apoyan el desarrollo de vacunas basadas en virus vivos atenuados, iniciando su administración en las primeras semanas de edad.

Tabla 6.2.— Eficacia de la infección natural por rotavirus para proteger frente a nuevas infecciones o cuadros de diarrea posteriores¹⁴.

Sucesos y número de infecciones previas	Incidencia (episodios por 100 niños-mes)	Riesgo relativo ajustado ^a (IC95%) ^b
Cualquier infección ^c		
0	11,3	
1	8,3	0,62 (0,50-0,83)
2	5,4	0,40 (0,28-0,59)
3	4,2	0,34 (0,17-0,67)
Cualquier episodio de diarrea ^d		
0	4,4	
1	1,3	0,23 (0,12-0,40)
2	1,1	0,17 (0,08-0,36)
3	0,5	0,08 (0,01-0,56)

^a Ajustado por sexo y lactancia materna.

^b IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^c Incluye infecciones sintomáticas, infecciones asintomáticas e infecciones en las que la sintomatología no fue conocida.

^d La distribución de las 88 infecciones sin sintomatología conocida fue similar en los niños con 0, 1, 2 ó 3, infecciones previas. Estos datos no se incluyen en este caso.

Los componentes de la respuesta inmune protectora frente a la infección y al desarrollo de la enfermedad no son bien conocidos¹⁷. La presencia de anticuerpos séricos y en mucosas es seguramente importante. Los anticuerpos frente a VP4 y VP7 neutralizan la capacidad de infectar del virus. La primera infección por el virus origina una respuesta de anticuerpos neutralizantes (homotípica) frente al serotipo del virus origen de la infección. Las infecciones siguientes originan respuestas más amplias (heterotípicas) de protección cruzada. Los estudios disponibles sugieren que los anticuerpos son útiles para resolver la infección y proteger frente a nuevas infecciones, mientras que la respuesta de inmunidad celular desempeña un mayor papel en la resolución de la enfermedad causada por la infección por rotavirus⁸. En los estudios sobre

vacunas la correlación entre anticuerpos y la protección ha sido escasa; vacunas poco inmunógenas han resultado muy eficaces en los estudios de campo¹⁸.

En los humanos la duración de la inmunidad es limitada, produciéndose infecciones repetidas tanto en los niños como en los adultos, cuyas manifestaciones son cada vez más leves o asintomáticas¹⁴. Sin embargo, en comunidades humanas aisladas, con poca exposición previa a rotavirus, se pueden producir brotes epidémicos de diarrea por rotavirus con tasas de ataque elevadas¹⁹. La menor incidencia de enfermedad grave en niños mayores y adultos se asocia a episodios de reinfección por rotavirus a lo largo de la vida, que contribuyen a mantener la inmunidad.

3. Vacunas frente a rotavirus

Los rotavirus son agentes altamente infecciosos bien adaptados a sus reservorios que pertenecen al importante grupo de patógenos que nunca serán erradicados dado que no generan una inmunidad esterilizante e infectan a un notable número de huéspedes animales. La vacunación diseñada para prevenir cuadros moderados o graves de diarrea es en este contexto una opción razonable.

Las cepas de rotavirus de origen animal y humano comparten antígenos relacionados, se ha demostrado en animales de experimentación una protección de tipo cruzado y algunas cepas animales no causan enfermedad en humanos debido a una atenuación natural. Al añadir a estas observaciones el hecho de la protección conferida por las infecciones repetidas naturales, se justificó la aplicación del principio “jenneriano”, consistente en el desarrollo de vacunas para humanos constituidas por cepas de rotavirus de origen animal, que fue en el que se basaron las primeras vacunas frente a rotavirus.

3.1. Historia del desarrollo de las vacunas frente a rotavirus

Vacunas jennerianas

La investigación para obtener una vacuna de rotavirus efectiva y segura se inició a mitad de la década de los setenta, cuando algunos investigadores demostraron la existencia de una protección cruzada, en modelos animales conferida por la infección previa con rotavirus animales frente a infecciones posteriores con rotavirus humanos. Las primeras vacunas estudiadas fueron vacunas monovalentes, de virus atenuados de origen animal, administradas por vía oral, dirigidas a reproducir una protección de características similares a la conferida por las infecciones naturales por rotavirus evitando los cuadros graves asociados a las mismas.

Partiendo de este principio, se desarrollaron tres vacunas: dos basadas en rotavirus bovinos (cepas RIT4237 y WC3) y una tercera basada en rotavirus

de mono rhesus (cepa MMU18006). En 1983 se realizó el primer estudio basado en la cepa RIT4237²⁰. Los resultados obtenidos fueron útiles para establecer varios principios básicos en el campo de la vacunación oral frente a rotavirus, tales como que las vacunas a base de rotavirus atenuados podían ser muy eficaces en la protección de los lactantes frente a los cuadros más graves de diarrea por rotavirus, que la protección obtenida era mayor frente a cuadros graves que frente a cuadros leves de la enfermedad, que las cepas de origen animal podían conferir protección frente a la infección por cepas humanas y que los niveles de anticuerpos resultaron ser un mal indicador de protección. En los estudios con estas vacunas se observó, sin embargo, una eficacia variable, que fue menor en los países en vías de desarrollo, lo que condujo al abandono de esta línea.

Vacunas multivalentes recombinadas de rotavirus rhesus-humano

La siguiente generación de vacunas fue diseñada buscando conferir una inmunidad más amplia mediante la inclusión en la vacuna de los serotipos de rotavirus más prevalentes. La habilidad de los rotavirus para recombinarse en los cultivos celulares facilitó el desarrollo de vacunas atenuadas recombinantes y multivalentes. Las vacunas recombinadas contienen diez genes del virus de origen animal y un gen de un rotavirus humano. Dada la importancia que para la protección frente a la enfermedad se postula para las proteínas VP7, los rotavirus recombinados animal-humano contienen las proteínas VP7 de origen humano.

Usando esta metodología, el gen de un único serotipo humano VP7 fue sustituido en un rotavirus G3 de monos rhesus (cepa MMU18006). Esta vía desembocó en el desarrollo de una vacuna tetravalente rhesus-humana, desarrollada recombinando esta cepa de rotavirus de mono rhesus (serotipo G3) y rotavirus humanos, serotipos G1, G2 y G4, induciendo en el cultivo celular una selección negativa frente a la proteína VP7 de la cepa rhesus mediante anticuerpos específicos, consiguiendo, finalmente, la vacuna tetravalente compuesta por tres cepas recombinantes rhesus-humana con la proteína VP7 de los serotipos humanos G1, G2 y G4 y la cepa G3 de rotavirus rhesus^{6;21}.

En los estudios previos a la comercialización de esta vacuna participaron aproximadamente 15.000 lactantes entre 6 y 28 semanas de edad. La vacuna demostró una eficacia del 82% frente a cuadros graves de diarrea por rotavirus^{22;23}. En el conjunto de estos estudios se identificaron cinco casos de invaginación intestinal en los 10.054 niños que recibieron la vacuna y un caso en los 4.633 niños que recibieron placebo, esta diferencia no alcanzó significación estadística. La vacuna fue autorizada en 1998 en Estados Unidos, quince años después de los estudios con vacunas monovalentes, con el nombre comercial RotaShield® (Wyeth-Lederle, Pearl River, Nueva York, Estados Unidos),

para su uso en lactantes, administrada por vía oral, en tres dosis, a los dos, cuatro y seis meses de edad. En los mayores de seis meses de edad no se recomendaba su administración debido a la mayor frecuencia de fiebre tras la primera dosis²⁴.

El "incidente" RotaShield®

Después de su inclusión en el calendario de vacunación infantil y de la administración de la vacuna en Estados Unidos a más de 600.000 niños durante el período entre septiembre de 1998 y julio de 1999, se comunicaron al sistema de vigilancia quince casos de invaginación intestinal en niños vacunados. Trece casos se produjeron tras la administración de la primera dosis y doce casos se produjeron en la primera semana tras la administración de la vacuna²⁵. Como consecuencia de este efecto no deseado, infrecuente pero grave, la vacuna fue retirada del mercado estadounidense nueve meses después de su autorización²⁶.

A pesar de la dificultad para comparar las tasas de incidencia de invaginación en los vacunados con las tasas esperadas en la población objeto de la vacunación, un grupo de expertos internacionales alcanzó por consenso la conclusión de que por cada 10.000 niños vacunados se originaba un caso de invaginación intestinal asociado a la vacuna²⁷. En análisis posteriores se ha observado que el riesgo estaba relacionado con la edad^{28;29}. La vacuna debía ser administrada junto con el resto de vacunas del calendario de vacunación infantil a los dos, cuatro y seis meses de edad; sin embargo, se autorizó la vacunación de rescate en lactantes de tres a siete meses de edad. La mayoría de los casos de invaginación intestinal se observaron en estos lactantes mayores de 90 días de edad en el momento de la vacunación. No se observó ningún caso de invaginación en 70.000 lactantes que recibieron la primera dosis antes de los 60 días de edad. Nueve casos se produjeron en 200.000 lactantes que recibieron la primera dosis entre los 60 y 89 días de edad; sin embargo, 36 casos ocurrieron en aproximadamente 165.000 lactantes que fueron vacunados a los 90 o más días de edad. El riesgo de los niños que recibieron la vacuna siguiendo la pauta correcta para la edad, a los dos, cuatro y seis meses, fue estimado en un caso por cada 11.000 a 16.000 vacunados²⁹.

Los mecanismos subyacentes a este exceso de casos de invaginación intestinal asociados a la vacuna son en la actualidad desconocidos, y el riesgo exacto de invaginación en los vacunados continúa siendo objeto de controversia.

Además del efecto edad^{28;29}, ya descrito, no se deben descartar otros mecanismos posibles que facilitarían la aparición de un exceso de casos de invaginación tras la administración de la vacuna de rotavirus atenuados, como el desarrollo de una hiperplasia linfoide, preferentemente en el íleon terminal, como consecuen-

cia de la inflamación de las placas de Peyer por la infección por el rotavirus vacunal, el incremento de la motilidad intestinal por la acción del virus vacunal o la gran cantidad de inóculo viral administrado con la vacunación, muy superior a la de rotavirus salvaje en el curso de la infección natural. Algunos de estos efectos se han descrito como más probables para las vacunas basadas en rotavirus rhesus, por la mayor capacidad de estos rotavirus para invadir el tejido linfoides intestinal comparada con la de los rotavirus de origen bovino³⁰.

3.2. La nueva generación de vacunas de rotavirus

Dos vacunas, Rotarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica) y RotaTeq® (Merck Vaccines, Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos) han sido autorizadas en 2006 en Europa y Estados Unidos, respectivamente, además de en otros países. Estas vacunas están basadas en principios discretamente distintos a las vacunas probadas hasta la fecha y su fin es el de obtener una inmunidad amplia frente a los serotipos circulantes de rotavirus con una mayor seguridad.

La administración de la pauta completa de vacunación debe producirse evitando el período de mayor susceptibilidad para la invaginación intestinal, tanto natural como asociada a la vacunación, que se sitúa entre los cuatro y nueve meses de edad. Deben evitarse las pautas de rescate iniciadas después de los tres meses de edad.

Mientras Rotarix contiene una única cepa de rotavirus de origen humano (RIX4414, derivada de la cepa 89-12) que se replica en el intestino y es posteriormente excretada en heces por el 50% de los vacunados, RotaTeq es una combinación de cinco recombinantes de rotavirus bovino-humano, basados en la cepa bovina Wistar Calf 3 (WC3), que se replican mal en el intestino, deben ser administrados en dosis 100 veces mayores y se excretan en heces por menos del 10% de los vacunados (Tabla 6.3). Ambas vacunas se administran en forma líquida, con un búfer para evitar la inactivación gástrica. Rotarix se administra en dos dosis y RotaTeq en tres dosis. La primera dosis se administra entre las 6 y 14 semanas de edad. Ambas vacunas son estables a la temperatura habitual de conservación del resto de vacunas (2-8° C), el tiempo de caducidad es de dos a tres años, y han sido administradas, antes de su autorización, a más de 130.000 niños con objeto de establecer el bajo riesgo de invaginación intestinal asociado a su administración (Tabla 6.4). Ninguna de ambas vacunas compromete la respuesta inmune del resto de vacunas del calendario de vacunación infantil por lo que pueden ser coadministradas, aunque, por el momento, solamente Rotarix ha demostrado su compatibilidad con la vacuna antimeningocócica C conjugada en ensayos clínicos¹.

¹Tejedor JC, Díaz-Delgado J, Arístegui J y cols. Rotarix (RIX4414), an oral human rotavirus vaccine is highly immunogenic when co-administered with a *Neisseria meningitidis* serogroup C vaccine (Meningitec) in healthy infants from Spain. ESPID 2006.

Tabla 6.3.— Comparación de las vacunas de rotavirus monovalentes y pentavalentes (modificado de Glass et al., Lancet. 2006).

Característica	Rotarix (GSK)	RotaTeq (Merck)
Cepa original	Rotavirus humano cepa 89-12	Rotavirus bovino cepa WC3
Cepas en la vacuna	P1A[8], G1 RIX4413	P7[5],G6 Cinco recombinantes G1_WC3 G2_WC3 G3_WC3 G4_WC3 P1A[8]_WC3
Título	10 ^{5.8} Unidades formadoras de focos	6,7-12,4x10 ⁷ Unidades formadoras de placa
Método de atenuación	43 pases	Cepas animales atenuadas por naturaleza, el número de pases de los recombinantes varía entre 7 y 69
Sustrato celular	Células Vero	Células Vero
Búfer	Carbonato de calcio (1 ml)	Sucrosa y fosfato de citrato (2 ml)
Posología	Dos dosis, vía oral 1ª dosis: 6 a 14 semanas de edad 2ª dosis: ≥ 4 semanas más tarde	Tres dosis, vía oral 1ª dosis: 6 a 12 semanas de edad 2ª y 3ª dosis: a intervalos de 4 a 10 semanas
Tiempo de conservación a 2-8° C	36 meses	24 meses
Interferencia con otras vacunas		
• Difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, Hepatitis B. • Neumocócica conjugada^b • Vacuna Polio oral^b	Ninguna	Ninguna ^a
Excreción de virus tras la vacunación	> 50%	-10%
Nivel socioeconómico de la población incluida en los estudios	Medio-bajo	Alto-Medio

^a Pruebas insuficientes para asegurar que no existen interferencias con pertussis.

^b Estudios en progreso.

Tabla 6.4.— Resumen de los estudios de seguridad respecto a los casos de invaginación observados en receptores de las vacunas de rotavirus o placebo.

Vacuna	Seguimiento postvacunación	Participantes		Casos de invaginación	
		Vacunados	Placebo	Vacunados	Placebo
Monovalente	31 días	31.500	31.500	6	7
(Rotarix, GlaxoSmithKline)	1 año	10.159	10.010	4	14
Pentavalente	42 días	35.150	35.150	6	5
(RotaTeq, Merk)	1 año	35.150	35.150	12	15

Vacuna humana atenuada (Rotarix®, GlaxoSmithKline)

Esta vacuna se desarrolló a partir de la cepa 89-12 de rotavirus aislada de un paciente y representativa del serotipo G1P[8], más frecuente en humanos. Fue atenuada mediante 43 pases, clonada y resembrada en cultivos de células Vero y denominada RIX4414. Los lactantes menores de tres meses que recibieron la vacuna no desarrollaron diarrea, vómitos o fiebre. La vacuna autorizada es presentada como un polvo liofilizado y debe ser reconstituida con una solución de un mililitro de bicarbonato cálcico como búfer para su administración por vía oral.

Debido a la incertidumbre sobre el riesgo posible de invaginación y al hecho de que el mayor beneficio de la vacuna debe producirse en países en vías de desarrollo, los estudios sobre la vacuna monovalente de rotavirus humanos se realizaron en Finlandia, México, Venezuela, Brasil y Singapur³¹⁻³³. La vacuna demostró su eficacia frente a episodios graves de diarrea por los serotipos G3, G4 y G9, no incluidos en la vacuna, seguramente por la presencia de P[8] en la vacuna; sin embargo, fue menos eficaz frente a los serotipos G2P[4], causantes del 10% al 20% de los episodios de diarrea por rotavirus. La vacuna resultó eficaz en un subgrupo de alrededor de 20.000 niños en los que se realizó un seguimiento de un año, donde se observó un descenso del 85% de procesos de diarrea grave asociada a rotavirus y una reducción del 41% en los ingresos por diarrea por cualquier causa (Tabla 6.5)³⁴. En el estudio de seguridad, en el que participaron 63.000 niños de doce países de América Latina y Finlandia, se observaron, en los primeros 31 días después de la administración de la vacuna o el placebo, seis casos de invaginación en 31.500 niños que recibieron la vacuna y siete en los 31.500 que recibieron un placebo. En el seguimiento que se realizó al año de edad los niños vacunados tuvieron un número significativamente menor de casos de invaginación³⁴.

Tabla 6.5.— Efecto de la vacuna monovalente humana en las tasas de enfermedad por rotavirus al año de finalizar la vacunación en los lactantes incluidos en el estudio de Ruiz Palacios et al.³⁴.

Resultado	Vacuna (n=9.009)	Placebo (n=8.858)
	Tasas (por 1.000 niños-año)	Tasas (por 1.000 niños-año)
Ingresos por gastroenteritis debida a rotavirus	1,5	10,2
Ingresos por gastroenteritis por cualquier casusa	24,5	42,4
Cuadros graves de gastroenteritis según serotipo		
• G1P[8]	0,5	5,5
• G3P[8], G4P[8], G9P[8]	0,7	5,2
• G2P[4]	0,8	1,5

Cabe destacar la estrategia utilizada para la autorización de esta vacuna. Mientras los nuevos medicamentos suelen obtener sus primeras licencias de uso en Estados Unidos o Europa, esta vacuna obtuvo su primera autorización en México y la República Dominicana, en 2004, y desde entonces ha sido autorizada en más de 35 países y en la Unión Europea, por lo que reúne los requisitos para ser adquirida por UNICEF. Sin embargo, hasta la fecha se carece de resultados sobre la eficacia de esta vacuna en poblaciones desfavorecidas de África y Asia, lo que impide una recomendación global por parte de la Organización Mundial de la Salud. Tampoco se ha negociado un precio asequible para su distribución en los programas de UNICEF. Sin embargo, en 2007, la OMS ha otorgado a Rotarix el estadió de pre-calificación, basado en los datos de calidad, seguridad y eficacia obtenidos en Latinoamérica y Europa, lo que deberá facilitar el acceso de esta vacuna a poblaciones con alta carga de enfermedad¹.

Vacuna recombinante bovina-humana pentavalente (RotaTeq®, Merck)

La vacuna de Merck se preparó a partir de una cepa bovina de rotavirus denominada WC3. Esta cepa original, atenuada de forma natural para los humanos, mostró una efectividad variable en varios ensayos clínicos en Estados Unidos, China y África. Con objeto de mejorar la efectividad de la vacuna frente a los serotipos más comunes, se prepararon de forma sucesiva

¹WHO link:

http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_suppliers/en/index.html

cepas recombinantes con los serotipos humanos más comunes (G1, G2, G3, G4 y P[8]) que fueron finalmente combinados en una vacuna pentavalente³⁵.

La vacuna es presentada en forma de solución, no precisa ser reconstituida, y debe ser administrada en tres dosis, por vía oral, a partir de las seis semanas de edad. En los ensayos clínicos preliminares se determinó una potencia de 8×10^6 unidades formadoras de placa por dosis como potencia de referencia y como la mínima dosis aceptable al final del período de caducidad de la vacuna³⁵.

La seguridad de la vacuna fue estudiada en un ensayo en el que participaron 68.038 lactantes que fueron asignados a la vacuna pentavalente bobina humana, con una potencia de $6,7 \times 10^7$ a $12,4 \times 10^7$, reclutados en su mayoría Estados Unidos y Finlandia, pero en el que también participaron lactantes reclutados en América Latina, Europa y Asia. Se realizó una vigilancia activa con objeto de detectar casos de invaginación intestinal en los 42 días posteriores a la administración de cualquiera de las tres dosis y se detectaron seis casos en vacunados y cinco en los receptores de placebo. En las dos primeras semanas tras la recepción de cualquiera de las tres dosis se detectó un caso en vacunados y un caso en placebo³⁶. En el estudio detallado de eficacia, la vacuna se asoció a una reducción del 85% en las consultas al pediatra, del 93% en las visitas a urgencias y del 96% en la frecuencia de ingresos por diarrea debida a rotavirus. En la población incluida la mayoría de procesos fueron debidos a G1 (16 en 34.035 vacunados y 328 en 34.003 receptores de placebo). La vacuna fue particularmente eficaz en estos procesos y en los debidos a G3, G4 y G9, y de forma más moderada en los debidos a G2 (Tabla 6.6)³⁶.

La vacuna fue autorizada por la *Food and Drug Administration* estadounidense en febrero de 2006, y dos semanas más tarde recomendada para su inclusión en el calendario de vacunación infantil de Estados Unidos por el *Advisory Committee on Immunization Practices*³⁷.

Tabla 6.6.— Número de ingresos y de visitas a urgencias^a por serotipo en los lactantes incluidos en el estudio de Vesikari et al³⁶.

Serotipo	Grupo vacuna (n=34.035)	Grupo placebo (n=34.003)
G1	16	328
G2	1	8
G3	1	15
G4	2	18
G9	0	13
G12	0	1

^a Número de sujetos que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo. Algunos de los participantes experimentaron más de un suceso.

3.3. Otras vacunas frente a rotavirus en desarrollo

Varios fabricantes en países en vías de desarrollo están preparándose para desarrollar sus propias vacunas, dado que la carga de enfermedad en estos países es enorme y la tecnología para preparar vacunas de rotavirus partiendo de los métodos tradicionales de cultivos celulares para la elaboración de vacuna de polio oral es conocida y está bien establecida (Tabla 6.7).

Tabla 6.7.— Otras vacunas de rotavirus en desarrollo.

Vacuna	Proveedor	Cepas	Fase de desarrollo
116E	Bharat BioTech, Ltd. (India)	Cepas neonatal, recombinante natural bovino-humano G9P[8]	Fase I
I321	Bharat BioTech, Ltd. (India)	Cepas neonatal, recombinante natural bovino-humano G10P[8]	Fase I
RV3	Universidad de Melbourne (Australia)	Neonatal humana, G3P[6]	Fase II Acuerdo con BioPharma (Bandung, Indonesia) para su desarrollo.
UK-recombinante	<i>National Institutes of Health</i> (Estados Unidos)	Bovina-humana tetravalente (G1, G2, G3, G4)	Fase II Acuerdo con varios fabricantes
UK-recombinante	<i>National Institutes of Health</i> (Estados Unidos)	Bovina-humana hexavalente (G1, G2, G3, G4, G8, G9)	En desarrollo
RotaShield	BioVirx (Estados Unidos) ^a	Tetravalente recombinante Rhesus-humana (G1, G2, G3, G4)	Retirada en 1999. No comercializada

^a BioVirx ha comprado la licencia de RotaShield a Wyeth Lederle y está contemplando la posibilidad de solicitar autorización para comercializar la vacuna modificando las especificaciones de administración de dosis y edad.

Vacunas a partir de cepas aisladas en neonatos

Rotavirus recombinantes naturales bovino-humano

En India las vacunas candidatas se originan de cepas identificadas en brotes en unidades neonatales que han cursado como infecciones asintomáticas en Nueva Delhi y Bangalore. Se han aislado dos cepas, la cepa 116E (G9P[8]) y la cepa I321 (G10P[8]), que reúnen características que las convierten en

vacunas potenciales al no causar enfermedad en los lactantes. Se ha observado que los recién nacidos infectados con la cepa 116E presentan un menor riesgo de diarrea por rotavirus en el primer año de seguimiento. Ambas cepas son recombinantes naturales de rotavirus bovino-humano y su capacidad para reproducirse en el intestino de los lactantes parece derivarse de los genes VP4 bovinos que resisten la neutralización por los anticuerpos maternos³⁸. El desarrollo clínico de estas vacunas puede producirse en cuatro a siete años, resultando en vacunas de producción local a un coste accesible.

Rotavirus humanos

La cepa neonatal RV3 (G3P[6]) fue aislada por primera vez en recién nacidos en un hospital de Melbourne. Esta vacuna está basada en la observación de que los recién nacidos infectados por esta cepa no desarrollaban la enfermedad, resultando protegidos frente a cuadros graves de la enfermedad en la primera infancia¹³. RV3 es una cepa atenuada de forma natural que, a diferencia de otras cepas, se reproduce bien en los recién nacidos a pesar de la presencia de anticuerpos maternos. En los estudios iniciales ha demostrado una eficacia discreta, por lo que en la actualidad se estudia mejorar su eficacia mediante aumentos en la dosis administrada.

Recombinantes de rotavirus bovino-humano

La cepa U.K., *National Institutes of Health, Bethesda, MD*, de rotavirus bovino G6P[7], es la base de una nueva vacuna recombinante. Para ello, se han desarrollado recombinantes conteniendo los serotipos VP7 humanos G1 a G4. La vacuna ha demostrado la atenuación, seguridad, infectividad e inmunogenicidad de cada recombinante en formulaciones monovalentes, y una eficacia de más del 80% frente a enfermedad grave por rotavirus. Varios fabricantes en Brasil, India y China están interesados en desarrollar esta vacuna. Recientemente se ha propuesto una formulación hexavalente para esta vacuna, con objeto de orientar su uso a los países en vías de desarrollo, añadiendo los recombinante bovino-humano que expresen los serotipos G8 y G9, además de promover una administración en dos dosis, la primera administrada entre las semanas 0 y 4 de edad y la segunda a las 4-8 semanas de edad, con objeto de reducir el riesgo de invaginación intestinal³⁹.

4. Consideraciones de salud pública, retos científicos, logísticos y financieros

Las vacunas disponibles sólo se han estudiado en países desarrollados o con rentas medias, y por tanto es razonable preguntarse cuál será su efectividad

en los países en vías de desarrollo más pobres de África y Asia, con mayor carga de enfermedad, y más si se tiene en cuenta que las primeras vacunas frente a rotavirus (cepas RIT4327, WC3 y la vacuna tetravalente de rotavirus rhesus-humano) no mostraron buenos comportamientos en estudios realizados en África, China, Perú y Brasil¹² por fallos en el diseño de los estudios (exceso de edad de los pacientes incluidos, mala clasificación y detección de casos), factores biológicos locales como una mayor cantidad de anticuerpos en la leche materna, malnutrición, contaminantes en el intestino que interfieren con el virus de la vacuna o infecciones como la malaria o el virus de la inmunodeficiencia humana, que comprometen la respuesta inmunitaria. En la actualidad los estudios en África y Asia están en fases iniciales y pasarán algunos años hasta que se disponga de la información que confirme que estas vacunas producirán una mejora sustancial en la supervivencia infantil.

Un segundo reto consiste en asegurar que las vacunas de rotavirus atenuadas no aumentarán el riesgo de invaginación intestinal. Tras la experiencia con RotaShield esta presunción de un mayor riesgo se traslada a las nuevas vacunas, por lo que es necesaria una vigilancia estricta postcomercialización, además de un mejor conocimiento de la incidencia de base de la invaginación intestinal en las distintas poblaciones en las que vaya a introducirse la vacuna⁴⁰. El inicio de las pautas de administración de la vacuna a edades más tempranas, fuera de la ventana de mayor riesgo de invaginación intestinal, y no practicar vacunaciones fuera de pauta, debería contribuir a una mayor seguridad, real y percibida, de las vacunas frente a rotavirus^{29;39}.

Por otra parte, un elemento crucial para considerar de forma adecuada el valor de las vacunas frente a rotavirus es el conocimiento de la carga de enfermedad. El diagnóstico de infección por rotavirus no suele hacerse dado que no altera las opciones terapéuticas ni la puesta en práctica de medidas preventivas específicas. Para mejorar esta situación se han establecido varias redes de vigilancia regionales en Asia, América Latina, África y Europa apoyadas por la Organización Mundial de la Salud, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y los fabricantes de vacunas. Como resultado de los tres primeros años de observación en Asia se ha documentado que en la mayoría de los países de la región el rotavirus está presente en el 45% de los niños menores de cinco años ingresados por diarrea⁴¹. En España, con la finalidad de generar datos integrales y sistemáticos sobre la carga de morbilidad y variabilidad de rotavirus, se estableció la red de vigilancia VIGESS-net, que incluye en la actualidad 26 hospitales de 14 comunidades autónomas. En un estudio publicado recientemente, a partir de los datos generados por esta red, se detectó la presencia de rotavirus en el 55% de las muestras de menores de cinco años ingresados por diarrea⁴².

Por último, la financiación de las vacunas que se consideran esenciales para reducir la carga de morbilidad infantil en los países en vías de desarrollo es un elemento clave. A costes similares al de una dosis de RotaShield, que fue en su momento de 38\$, estas vacunas serán inalcanzables para aquellos que más las necesitan. El papel de instituciones u organizaciones como *Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)*, *Bill and Melinda Gates Foundation*, el Banco Mundial, UNICEF y la Organización Mundial de la Salud, comprometidas con la salud infantil en el mundo, es fundamental para allanar las dificultades expresadas y apoyar iniciativas locales que permitan un mayor conocimiento epidemiológico de la enfermedad, de la eficacia de vacunas disponibles y candidatas, del desarrollo de iniciativas locales de investigación y de determinación de costes que faciliten la inclusión de las vacunas de rotavirus en los calendarios de vacunación en los países del segundo y tercer mundo.

5. Bibliografía

1. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003;361:2226-34.
2. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973;2:1281-3.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:304-6.
4. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:S7-S11.
5. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:565-72.
6. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:561-70.
7. Fang ZY, Ye Q, Ho MS, Dong H, Qing S, Penaranda ME, et al. Investigation of an outbreak of adult diarrhea rotavirus in China. *J Infect Dis*. 1989; 160: 948-53.
8. Dormitzer PH. Rotaviruses. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*, pp 1902-13. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
9. Rodríguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Chanock RM, Kapikian AZ, et al. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *J Pediatr*. 1977;91:188-93.

10. Velázquez FR, Calva JJ, Lourdes GM, Mass D, Glass RI, Pickering LK, et al. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:54-61.
11. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Rev Infect Dis*. 1987; 9:461-9.
12. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006;368:323-32.
13. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 1983;309:72-6.
14. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335:1022-8.
15. Bhan MK, Lew JF, Sazawal S, Das BK, Gentsch JR, Glass RI. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis*. 1993;168:282-7.
16. Fischer TK, Valentiner-Branth P, Steinsland H, Perch M, Santos G, Aaby P, et al. Protective immunity after natural rotavirus infection: a community cohort study of newborn children in Guinea-Bissau, west Africa. *J Infect Dis*. 2002;186:593-7.
17. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006;24:2718-31.
18. Ward RL, Bernstein DI. Lack of correlation between serum rotavirus antibody titers and protection following vaccination with reassortant RRV vaccines. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Vaccine*. 1995; 13:1226-32.
19. Linhares AC, Pinheiro FP, Freitas RB, Gabbay YB, Shirley JA, Beards GM. An outbreak of rotavirus diarrhea among a nonimmune, isolated South American Indian community. *Am J Epidemiol*. 1981;113:703-10.
20. Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, Delem A, Andre FE, Zissis G. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet*. 1984;1:977-81.
21. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl 1:S65-S72.
22. Pérez-Schael I, Guntinas MJ, Pérez M, Pagone V, Rojas AM, González R, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela [see comments]. *N Engl J Med*. 1997; 337:1181-7.

23. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1998;102:1483-91.
24. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1999;48:1-20.
25. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:577-81.
26. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:1007.
27. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics*. 2002;110:e67.
28. Rothman KJ, Young-Xu Y, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (RotaShield) and intussusception. *J Infect Dis*. 2006;193:898-9.
29. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and Intussusception: The Role of Age at the Time of Vaccination. *J Infect Dis*. 2005;192:S36-S43.
30. Moser CA, Dolfi DV, Di Vietro ML, Heaton PA, Offit PA, Clark HF. Hypertrophy, hyperplasia, and infectious virus in gut-associated lymphoid tissue of mice after oral inoculation with simian-human or bovine-human reassortant rotaviruses. *J Infect Dis*. 2001;183:1108-11.
31. Salinas B, Pérez SI, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:807-16.
32. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:937-43.
33. Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis*. 2005;192 Suppl 1:S6-S16.
34. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.
35. Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, Heaton PM. The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) -human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:577-83.
36. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:23-33.

37. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-13.
38. Glass RI, Bhan MK, Ray P, Bahl R, Parashar UD, Greenberg H, et al. Development of candidate rotavirus vaccines derived from neonatal strains in India. *J Infect Dis*. 2005;192 Suppl 1:S30-S35.
39. Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis*. 2005;192 Suppl 1:S22-S29.
40. Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimpel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S22-S29.
41. Bresee J, Fang ZY, Wang B, Nelson EA, Tam J, Soenarto Y, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:988-95.
42. Sánchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Sole M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, et al. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1536-41.

CAPÍTULO 7

Norovirus: brotes en instituciones cerradas

María del Carmen Álvarez Castillo. Instituto de Salud Pública.
Dirección General de Salud Pública y Alimentación.
Comunidad de Madrid.

1. Características generales

Los norovirus (NoV) presentan una serie de características que facilitan su transmisión durante las epidemias¹ (Tabla 7.1.). En primer lugar, la dosis infectante de NoV es baja (< 100 partículas virales), lo que permite la rápida transmisión mediante gotitas de aerosol, fomites, transmisión persona a persona y contaminación medioambiental, como se demuestra por la alta tasa de transmisión secundaria y terciaria entre los contactos y miembros de una familia. Asimismo, la expulsión viral tiene una duración prolongada que puede ocurrir en personas asintomáticas, lo que aumenta el riesgo de transmisión secundaria; este aspecto es importante en la transmisión relacionada con los manipuladores de alimentos. Por otra parte, la habilidad del virus para sobrevivir a altos niveles de cloro y a temperaturas extremas (desde muy frío a 60° C) facilita la transmisión a través del agua de bebida y de recreo y de los alimentos, incluido las ostras al vapor. Y por último, la diversidad de cadenas de NoV, la pérdida de protección cruzada completa y la pérdida de inmunidad a largo plazo contribuyen a la aparición de infecciones repetidas a lo largo de la vida.

La transmisión se produce por contacto directo de persona a persona o indirectamente por medio de alimentos contaminados, agua o fomites. La contaminación y su propagación posterior pueden ocurrir por dos vías, fecal-oral y a través de la formación de los aerosoles que siguen a los vómitos. Las superficies y fomites contaminados a través de la deposición de materia fecal o donde se depositan los vómitos también contribuye a la transmisión alimentaria y a los subsiguientes brotes de enfermedad.

Tabla 7.1.— Características de los virus “Norwalk-like” que facilitan su propagación durante las epidemias. Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

Características	Observación	Consecuencias
Baja dosis infectiva	< 100 partículas virales	Permite transmisión (mediante gotitas, aerosoles) persona a persona, propagación secundaria o transmisión por manipuladores
Expulsión viral prolongada en asintomáticos	< 2 semanas	Aumenta el riesgo de propagación secundaria o problemas respecto al control de manipuladores de alimentos
Estabilidad ambiental Supervivencia	< 10 ppm cloro, congelación y calentamiento a 60° C	Difícil de eliminar del agua contaminada; el virus se mantiene en hielo y en ostras al vapor
Diversidad de cadenas	Multiplicidad genética y diversidad de tipos antigénicos	Requiere diagnósticos combinados; infecciones repetidas por múltiples tipos antigénicos; fácilmente se infraestima la prevalencia
Pérdida de inmunidad duradera	Posibilidad de reinfecciones	La infección en la infancia no protege de la enfermedad en adultos; dificulta el desarrollo de una vacuna con protección para toda la vida

La importancia de los vómitos como factor de transmisión reside en que algunos estudios microbiológicos² muestran que los vómitos proyectados asociados a infección por norovirus pueden distribuir 3×10^4 partículas virales como un aerosol. Pero aunque los aerosoles son, probablemente, la principal vía de transmisión dentro de una cohorte de susceptibles, el factor responsable para mantener una sucesión de brotes son seguramente los fomites contaminados, debido a la baja dosis infectiva necesaria para producir infección^{2,3}. Por ejemplo, se ha encontrado norovirus en muestras tomadas de toallas de residentes enfermos, la barrera de la cama de un enfermo, una mesa de comedor y un botón del ascensor del sótano cerca de la entrada del personal⁴. También se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa previa transcripción inversa (PCR-RT) para investigar contaminación de superficies en objetos que se suelen manipular con mucha frecuencia (inodoros, grifos, asientos y manillares de los aseos, alfombras y superficies horizontales) y en mobiliario para sentarse⁵, y tanto en el estudio de este brote, ocurrido en un hotel, como en otro ocurrido en un centro de rehabilitación³, se llegó a la conclusión de que la contaminación ambiental tuvo probablemente un papel muy importante en la duración prolongada del brote.

En algunas ocasiones, incluso después de haber llevado a cabo una limpieza importante del colectivo con un agente fenólico y transcurridas dos semanas después de que ocurriera el pico del brote, se ha detectado el virus en las superficies⁴, sugiriendo que la persistencia puede ser debida a resistencia viral o a recontaminación. Por ello, se ha estudiado mediante el análisis PCR-RT la posible transferencia de norovirus a partir de material contaminado con heces a través de los dedos y los tejidos a otras superficies de contacto habitual de las manos, y los resultados han mostrado que si los dedos entran en contacto con material contaminado con NoV los virus pueden ser transferidos mediante los dedos a superficies de melamina y a otras superficies que normalmente se tocan con las manos como puertas, grifos, manillares y teléfonos². Se observó que los dedos contaminados podían transferir virus hasta a siete superficies limpias tocadas de forma secuencial, y que la limpieza con trapo y detergente no eliminó la contaminación de norovirus. En presencia de heces sólidas, aunque la combinación de detergente con hipoclorito conteniendo 5.000 ppm de cloro produjo una reducción significativa, se detectó contaminación con norovirus en un 28% de las superficies; para garantizar la higiene fue necesario limpiar la superficie usando un trapo empapado en detergente antes de utilizar la combinación de hipoclorito/detergente. En aquellos casos en los que no fue eficaz la limpieza y eliminación de norovirus con detergente sólo o con la combinación hipoclorito/detergente y se utilizó ese mismo trapo para limpiar otra superficie, el virus se transfirió a esta otra superficie y a las manos de la persona que lo utilizó. Por el contrario, en superficies contaminadas con una suspensión de heces infectadas con norovirus diluida a 1/10 y 1/80 (intentando simular superficies que han sido contaminadas después de una transferencia secundaria) el tratamiento combinado lejía/detergente, sin limpieza previa, fue suficiente para descontaminar la superficie y prevenir la transferencia.

Otro aspecto a tener en cuenta en la transmisión de la enfermedad es el período de contagiosidad en los enfermos. Inicialmente se creía que una persona permanecía contagiosa hasta 48–72 horas después de recuperarse de una gastroenteritis producida por norovirus. Sin embargo, durante un estudio realizado en 1994 a 50 voluntarios expuestos a NoV, se infectó el 82% y de estos infectados el 68% resultó enfermo, mientras que el 32% permaneció asintomático; la expulsión viral en heces comenzó 15 horas después de la administración del virus con un pico máximo a las 25–72 horas¹. La expulsión viral puede ocurrir durante un período prolongado y en ausencia de enfermedad clínica -como se ha demostrado en algunos brotes mediante ELISA- en muestras de heces recogidas 7 días después de la inoculación tanto en personas sintomáticas como asintomáticas, y hasta 2 semanas después de la administración del virus, en el caso de voluntarios infectados¹. No obstante, no está claro el

significado epidemiológico de estos hallazgos, es decir, si el antígeno viral que se detecta durante períodos prolongados después de la recuperación de la enfermedad es evidencia del virus o sólo un antígeno soluble. Sería necesario saberlo para poder identificar el tiempo de máxima expulsión viral y enfocar las medidas de control en el período durante el cual la persona es probablemente más contagiosa.

Con este objetivo, Goller y cols.⁶ estudiaron los síntomas y la excreción de norovirus en nueve ancianos con síntomas y en un contacto que aún no había desarrollado la enfermedad; aunque en los enfermos los vómitos y la diarrea se resolvieron al tercer o cuarto día de la enfermedad, seis de ellos ya recuperados tuvieron una recaída de la enfermedad entre 3 y 8 días después. Se obtuvo un tiempo medio de excreción de norovirus de 8,6 días (rango de 2 a 15 días); asimismo, una muestra de heces recogida del contacto asintomático un día antes de desarrollar síntomas de gastroenteritis fue positiva para norovirus, demostrando excreción prodrómica del virus. Finalmente, también observaron presencia de norovirus tanto en heces líquidas como formadas, sin diferencias estadísticamente significativas en la proporción, indicando que la apariencia de las heces no es un indicador de la ausencia o presencia de norovirus durante el desarrollo de un brote en una institución.

Con el fin de obtener información sobre los portadores crónicos de norovirus se realizó un estudio de PCR anidado para muestras de heces recogidas del personal y de residentes asintomáticos en el transcurso de un brote de norovirus ocurrido en un hospital pediátrico⁷. Observando que el 26% de las muestras de trabajadores y el 33% de las muestras de residentes fueron positivas para norovirus, pero para un genogrupo (II4) diferente al causante de este brote, siendo asimismo bajo el nivel de excreción de este virus. La ausencia de enfermos en el brote causados por este genogrupo puede indicar que las estrictas medidas de control aplicadas evitaron la infección cruzada, y por tanto fueron útiles.

Por todo ello, las medidas de control en un brote deberían tener en cuenta: i) la posibilidad de excreción durante el período prodrómico⁶; ii) que la excreción pueda ser duradera¹; y iii) la posible existencia de portadores asintomáticos⁷.

Finalmente, entre las características de los brotes producidos por norovirus no se pueden olvidar los denominados criterios de Kaplan⁸, descritos en los años 80, ya que en esos años muchos brotes de gastroenteritis no bacteriana no se investigaban completamente y se declaraban como de “origen desconocido”, dada la imposibilidad de cultivar el virus y de su diversidad antigénica y genética. Estos criterios clínicos y epidemiológicos son:

- Vómitos (normalmente en proyectil) en más del 50% de los casos.
- Duración de la enfermedad de 12 a 60 horas.

- Período de incubación de 15 a 48 horas.
- Afectación tanto de residentes como de trabajadores.
- Coprocultivos negativos para bacterias (incluido *C. difficile*) y otros virus.

En una revisión de 4.050 brotes ocurridos entre 1998 y 2000⁹ se observó que los criterios de Kaplan y cols. son altamente específicos (99%) y moderadamente sensibles (68%) en la discriminación de brotes confirmados.

2. Características de la población afectada

Los brotes importantes por norovirus suelen afectar a colectivos más o menos cerrados, como residencias o instituciones de ancianos o de cuidados crónicos, así como colectivos de población infantil.

La población anciana en este tipo de centros es muy susceptible a las infecciones debido a los cambios fisiológicos que ocurren con la edad, las enfermedades crónicas subyacentes y el ambiente institucional donde viven y se socializan. Asimismo, en estos colectivos puede ser más difícil diagnosticar las infecciones debido a su presentación sutil, la presencia de co-morbilidad que enmascara los síntomas de la infección y la ausencia de servicios de diagnóstico en las propias residencias. El retraso en el diagnóstico y la implementación tardía de medidas de control favorece la transmisión dentro del colectivo¹⁰. Dadas las condiciones médicas subyacentes en este tipo de población, la importancia de esta enfermedad radica en que puede ser grave o fatal.

Los factores que facilitan la transmisión en estos centros son, entre otros, la convivencia en contacto estrecho, la deficiente higiene personal en personas con incontinencia, la inmovilidad o los problemas mentales¹. Otras características, propias de la población residente en instituciones sanitarias de cuidados agudos o crónicos o residencias, que influyen en la transmisión persona a persona de brotes producidos por norovirus son¹¹: a) que los pacientes tienen peores hábitos higiénicos que los trabajadores; b) que la posible enfermedad del paciente-índice se reconoce más tarde que si se trata de un trabajador y el virus tiene más tiempo para propagarse antes de implantar las medidas de control; y c) que los pacientes tienen una respuesta inmunitaria frente al virus más debilitada y excretan un mayor número de virus que los trabajadores jóvenes.

Tradicionalmente se conoce la existencia de brotes prolongados producidos por NoV en instituciones cerradas donde viven personas ancianas¹. La ancianidad se asocia con pérdida de las barreras físicas y de la eficiencia inmune que normalmente controla el acceso a los patógenos y la multiplicación dentro del cuerpo, por lo que la infección aparece con mayor probabilidad en las personas mayores. También los niveles de anticuerpos para muchos patógenos virales, así como los niveles de IgG totales, disminuyen con la

edad, por tanto los ancianos están a riesgo de padecer infecciones para las que las personas jóvenes son más resistentes. Por otro lado, los diuréticos y la debilidad pueden aumentar el riesgo de desenlaces adversos que en otras circunstancias podría ser sólo un episodio de diarrea leve¹. La edad es una característica importante cuando se investigan brotes de norovirus en residencias; en algunas ocasiones, las tasas de ataque entre residentes aumentan con la edad, debido a la pérdida de inmunidad en estos grupos o a una mayor dependencia de cuidados sanitarios¹². También contribuye a la diseminación de las infecciones el que, en muchas ocasiones, los trabajadores de estos centros tienen poca formación en técnicas de enfermería y pueden tener poca experiencia en los principios fundamentales del control de la infección¹⁰.

Respecto al caso de hospitales y centros de cuidados infantiles de día, se ha observado que el contacto estrecho y continuo entre niños puede acelerar la progresión de diarreas endémicas a través de una población pequeña en un brote; por ello, en las muestras de heces de niños que asisten a estos centros es más frecuente encontrar adenovirus, astrovirus, y norovirus que en las de niños que acuden a otro tipo de colectivos¹.

3. Medidas preventivas

Dadas las características propias de los norovirus es difícil tomar medidas preventivas que eviten que se introduzcan en el colectivo. Entre los residentes suele ser difícil ya que muchos de ellos tienen alteraciones gastrointestinales de forma repetida, utilizan laxantes, etc.; por ello, en el caso de residentes en una institución, por ejemplo de ancianos, puede ser útil tener un registro de seguimiento de casos o síntomas de forma que se pueda detectar precozmente la aparición de un aumento de casos. Si se trata de un centro de cuidados de agudos, como un hospital, los pacientes que acuden con síntomas sugerentes de infección por NoV, sobre todo si hay antecedentes de infección en familiares, deberían estar aislados hasta que se realice el diagnóstico definitivo de sus vómitos. Entre los trabajadores habrá que evitar que acudan al centro de trabajo si comienzan con síntomas, porque en ellos es más fácil diagnosticar la enfermedad. Respecto a la manipulación de alimentos, se debe revisar periódicamente las prácticas higiénicas en la cocina; no se debe olvidar que se han asociado brotes con manipuladores pre-sintomáticos, sintomáticos y post-sintomáticos, así como con otros individuos infectados que no presentan síntomas. Los manipuladores de alimentos con gastroenteritis deben informar de sus síntomas y ser retirados de su tarea inmediatamente.

Ante la sospecha de aparición de los primeros casos, es necesario implementar lo antes posible medidas que contengan la diseminación del virus para evitar la aparición de brotes de importante magnitud.

4. Medidas de control

La mayoría de brotes de gastroenteritis vírica son autolimitados; sin embargo, ciertos factores producen un riesgo de prolongar o intensivar la transmisión que puede requerir una intervención agresiva. Estos factores de riesgo incluyen un ambiente cerrado (ej. hogares o residencias), una población que renueva constantemente a las personas susceptibles (ej. campamentos infantiles), o personas con especial riesgo (ej. ancianos). Existen diferentes documentos donde se puede consultar este tipo de recomendaciones para controlar un brote de norovirus^{1,13-16}. En las Tablas 7.2 y 7.3 se recopilan las medidas de control recomendadas en las zonas afectadas y las medidas de limpieza a llevar a cabo que aparecen en estos documentos.

Tabla 7.2.— Principales medidas de control para minimizar la transmisión de Norovirus en una zona o sala determinada según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
1. Aislar pacientes sintomáticos o agruparlos en una misma sala (si es posible).	✓	✓ (Categoría II)	✓	✓
2. Tomar muestras de heces si, al menos, 2 ó más personas (residentes o personal) tienen síntomas sugerentes en una unidad, sala o área definida.			✓	
3. Comunicar rápidamente la Alerta a todo el personal (p.ej. en el tablón de anuncios) y enfatizar en la necesidad de una adecuada higiene de manos mediante carteles en todos los aseos.			✓	✓
4. Llevar guantes, mascarilla y bata para el contacto con el paciente o el ambiente.	✓	✓ (Categoría II)	✓	
5. Lavar las manos con jabón y agua después del contacto con el paciente o el ambiente, después de quitarse los guantes y la bata.	✓	✓ (Categoría I)	✓	✓

Tabla 7.2.— Principales medidas de control para minimizar la transmisión de Norovirus en una zona o sala determinada según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
6. Eliminar alimentos expuestos (como la fruta).		✓ (Sin categorizar)	✓	
7. Considerar el uso de antieméticos en pacientes con vómitos.		✓ (Sin categorizar)		
8. Excluir a los trabajadores afectados de la sala inmediatamente y hasta 48 horas después de cesar los síntomas (vómitos y/o diarreas).	✓	✓ (Categoría II)	✓	✓
9. Retirar a los manipuladores de alimentos de la preparación de los mismos hasta 2-3 días después de la recuperación; vigilar la higiene estricta de las manos hasta 2 ó 3 semanas tras la recuperación.	✓			
10. Cerrar la sala para evitar la introducción de nuevos susceptibles.		✓ (Categoría II)	✓	
11. Evitar tener que trabajar en otras salas no afectadas para detener la propagación del virus (minimizar la circulación del personal entre áreas afectadas y las no afectadas).		✓ (Categoría II)	✓	✓
12. Aconsejar al personal que si comienzan a sentirse mal deben retirarse del trabajo inmediatamente.			✓	
13. Excluir de la sala al personal que no sea imprescindible.		✓ (Categoría II)		

Continuación de la tabla 7.2.

Tabla 7.2.— Principales medidas de control para minimizar la transmisión de Norovirus en una zona o sala determinada según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
14. Restringir las visitas y que no visiten a otros pacientes. Hacer énfasis en el lavado de manos al entrar o salir de la zona afectada. No permitir la entrada de niños.		✓ (Categoría II)	✓	✓
15. Limpiar y desinfectar los vómitos y heces derramados rápidamente.	✓	✓ (Categoría II)	✓	
16. Evitar la transferencia de pacientes a otras salas o departamentos (a menos que sea clínicamente necesario y después de consultar con el personal que controla la infección) o a otras instituciones. Los pacientes pueden ser dados de alta a su hogar si están en condiciones clínicas para el alta.			✓	✓
17. Aumentar la frecuencia de limpieza rutinaria de salas, baños y aseos y cocina, por lo menos dos veces al día y proporcionar medios adecuados para el secado de manos.		✓ (Categoría II)	✓	
18. Utilizar una solución de hipoclorito al 0,1% preparado en el momento para desinfectar las superficies después de la limpieza. Dejar actuar el preparado durante 10 minutos y después aclarar con agua fría.		✓ (Categoría II)	✓	✓

Continuación de la tabla 7.2.

Tabla 7.2.— Principales medidas de control para minimizar la transmisión de Norovirus en una zona o sala determinada según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
19. La sala no deberá ser abierta de nuevo hasta 72 horas después de la aparición del último caso y 72 horas después de cesar la incontinencia de heces y vómitos.		✓ (Categoría II)		
20. Antes de la apertura de la sala, limpiarla completamente y cambiar toda la ropa de cama.		✓ (Categoría II)		
21. Limpiar alfombras y mobiliario tipo sofás, sillones o sillas con agua caliente y detergente o mediante limpieza por vapor. No se recomienda utilizar aspiradora.		✓ (Sin categorizar)		
22. Otras medidas determinadas por el equipo de control del brote.			✓	

Continuación de la tabla 7.2.

^a Categoría I: fuertemente recomendado y apoyado por estudios epidemiológicos bien diseñados; Categoría II: fuertemente recomendado y apoyado por expertos en base a la evidencia aunque no se han realizado estudios definitivos; Sin categorizar: sin evidencia suficiente.

Tabla 7.3.— Recomendaciones para realizar la limpieza durante un brote de Norovirus en un colectivo según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
Limpieza de vómitos y heces				
1. Llevar guantes desechables, mascarilla y bata.	✓	✓	✓	
2. Usar toallas de papel para absorber el exceso de líquido y desechar éstas y cualquier material sólido directamente a una bolsa y eliminar como residuos clínicos.		✓	✓	
3. Limpiar las zonas sucias con agua caliente y detergente utilizando trapos desechables.		✓	✓	
4. Desinfectar la zona contaminada con una solución de lejía al 0,1% (1.000 ppm) mezclada en el momento (tener en cuenta que algunos hipocloritos son corrosivos y pueden decolorar muebles).		✓	✓	
5. Eliminar los guantes, las batas y los trapos en bolsas de basura como residuos clínicos.		✓	✓	
6. Lavar las manos profundamente utilizando jabón y agua y secarlas con toallas de papel.	✓	✓	✓	

Tabla 7.3.— *Recomendaciones para realizar la limpieza durante un brote de Norovirus en un colectivo según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.*

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
Tratamiento de materiales específicos				
1. Toda la ropa de cama (sábanas y cobertores) debe ser introducida de forma cuidadosa en bolsas apropiadas evitando la generación de aerosoles.	✓	✓	✓	
2. La ropa de cama, incluido el colchón, taquillas y área circundante (suelo y paredes), debe ser limpiada con detergente y agua caliente y aclarada con agua; después desinfectar con solución de hipoclorito al 0,1%, dejándolo actuar durante 10 minutos y aclarar con agua fría. Las mantas deben lavarse o limpiarse en seco.				✓
3. Las almohadas contaminadas deberían seguir el mismo tratamiento a menos que estén cubiertas por un material impermeable en cuyo caso pueden ser desinfectadas con una solución de lejía al 0,1%.		✓	✓	
4. Las alfombras contaminadas deben limpiarse con detergente y agua caliente y después desinfectarse con lejía (si es resistente a la decoloración) o limpiarlas mediante vapor.		✓	✓	
5. Las superficies duras contaminadas deben ser lavadas con detergente y agua caliente, utilizando un trapo desechable, y después desinfectar con solución de lejía al 0,1%. Tirar los trapos como residuo clínico. Las fregonas no desechables deben ser lavadas en agua caliente.		✓	✓	

Continuación de la tabla 7.3.

Tabla 7.3.— Recomendaciones para realizar la limpieza durante un brote de Norovirus en un colectivo según distintas guías internacionales¹³⁻¹⁶.

Recomendaciones	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU) ¹³	Health Protection Agency ^a (Londres) ¹⁴	National Disease Surveillance Centre (Dublín) ¹⁵	State Government of Victoria (Australia) ¹⁶
Tratamiento de materiales específicos				
6. Las superficies horizontales, muebles y mobiliario para sentarse que se encuentre cerca de la zona sucia debe ser lavado con detergente y agua caliente utilizando trapos desechables.		✓	✓	
7. Los sanitarios de los cuartos de baño deben ser limpiados con detergente y agua caliente utilizando trapos desechables y después desinfectar con una solución de lejía al 0,1%.		✓	✓	
Limpieza de vómitos en las zonas de preparación de alimentos				
1. Retirar cuidadosamente todos los vómitos y limpiar la zona.		✓		
2. Lavar y desinfectar las zonas de preparación de alimentos (incluyendo las superficies verticales), los suelos y todo el equipo utilizado (sobre todo el que haya estado en contacto con alimentos contaminados o personas infectadas) con una solución de lejía a 1.000 ppm preparada en el momento.		✓		✓
3. Eliminar cualquier alimento expuesto, alimentos que hayan podido contaminarse y aquellos alimentos que hayan sido manipulados por una persona infectada.	✓	✓		✓

Continuación de la tabla 7.3.

4.1. Recomendaciones de los *Centers for Disease Control*

Aunque puede ser difícil interrumpir esta transmisión, en EEUU varias guías editadas por los *Centers for Disease Control* (CDC) realizan una serie de recomendaciones que pueden ser útiles para controlar la propagación de la infección y son las siguientes¹:

1. Identificar y eliminar la fuente común

En los brotes de virus Norwalk es frecuente que la fuente de infección sea un manipulador de alimentos enfermo, aunque también son fuentes comunes de infección el agua, el hielo y el marisco. Cuando se sospecha que el abastecimiento de agua está contaminado con norovirus, puede ser útil añadir cloro concentrado (mayor o igual a 10 mg/L durante 30 minutos o más). Las ostras se deben adquirir en lugares acreditados y requerir la documentación apropiada. Las verduras crudas se deben lavar minuciosamente antes de ser consumidas.

2. Prevenir la transmisión de la enfermedad a partir de los trabajadores

En muchos colectivos, los trabajadores (por ejemplo, sanitarios o personal de centros de día) tienen un alto riesgo de transmitir la enfermedad por sus frecuentes contactos con las personas enfermas. Cualquier trabajador con síntomas sugestivos de infección debería ser excluido del contacto con personas susceptibles, al menos, hasta dos días después de la resolución de su enfermedad. Esta exclusión es particularmente importante para los manipuladores de alimentos, quienes no deberían preparar alimentos hasta dos o tres días después de la recuperación. Asimismo, como el virus puede estar presente en las heces hasta dos a tres semanas después de la recuperación, se debe realizar un lavado estricto de las manos después de usar el aseo y antes de manipular cualquier alimento. Sería conveniente que a los manipuladores que han estado enfermos recientemente se les encomendaran otras tareas temporalmente para no tener que manipular alimentos. Los enfermos de gastroenteritis por norovirus pueden vomitar violentamente sin previo aviso y los vómitos son muy contagiosos; por tanto, cualquier superficie contaminada con vómitos debe ser limpiada inmediatamente y desinfectada con lejía. Asimismo, los alimentos que hayan podido contaminarse con norovirus deben ser eliminados. La ropa contaminada con vómitos o heces (incluido vestidos, toallas, manteles, servilletas, etc.) debería ser lavada inmediatamente a temperaturas altas.

3. Prevenir que los trabajadores adquieran la enfermedad

Lavado de manos

Las manos son, probablemente, el medio por el cual se produce la propagación viral, por lo que deberían ser lavadas después de cada contacto se lleven

guantes o no. Hay que lavarlas inmediatamente después de quitarse los guantes, entre pacientes, y cuando se puedan transmitir microorganismos a otros pacientes o al medioambiente. El procedimiento recomendado es frotar toda la superficie de las manos enjabonadas vigorosamente durante al menos 10 segundos, con un jabón normal o un producto que contenga bactericida, y a continuación aclararlas completamente bajo un chorro de agua.

Guantes

El personal en contacto directo con personas enfermas debería llevar guantes desechables. Deben cambiarse entre distintas tareas y procedimientos en el mismo paciente y después de contactar con material que pueda contener una alta concentración de microorganismos (materia fecal). Retirar los guantes inmediatamente después de su uso, en la misma habitación del paciente y antes de tocar elementos no contaminados y superficies ambientales o de ir a atender a otro paciente, y lavar las manos inmediatamente con un agente antimicrobiano para evitar transferir microorganismos a otros pacientes o al ambiente.

Mascarillas

Ya que las salpicaduras o los aerosoles de material infectante pueden estar involucrados en la transmisión de la enfermedad debería considerarse la utilización de mascarillas, particularmente por aquellas personas que limpian áreas muy contaminadas por heces o vómitos.

Bata

Cuando es posible la contaminación de la ropa de los trabajadores con materia fecal, deberían llevar batas para proteger la piel y para evitar que se ensucie la ropa durante las actividades de cuidado del paciente, sobre todo si es posible que se generen salpicaduras de fluidos corporales o secreciones. Se debe quitar la bata sucia tan pronto como sea posible y lavar las manos para evitar la transferencia de microorganismos a otros pacientes o al ambiente.

Equipos para el cuidado del paciente

Se debe manejar el equipo para cuidados del paciente si está sucio de forma que prevenga la exposición a la piel y mucosas, la contaminación de ropa y la transferencia de microorganismos a otros pacientes o al ambiente. Asegurarse que el equipo no será usado para el cuidado de otro paciente hasta que se haya limpiado adecuadamente. El material de un solo uso debe ser eliminado de forma apropiada.

4. Usar precauciones con la ropa sucia

Las sábanas y ropas sucias deberán ser manipuladas y agitadas lo menos posible para evitar la contaminación del aire y de las personas que manipulan esta ropa. La ropa sucia debe ser transportada de forma cerrada (por ejemplo, en una bolsa de plástico si la ropa sucia está mojada o húmeda), lavada inmediatamente a máquina con un detergente y con un ciclo de lavado largo y después utilizar una máquina secadora.

5. Limpieza de superficies sucias

Ya que las superficies ambientales han estado implicadas en la transmisión de virus entéricos en ciertos colectivos, los baños y habitaciones ocupadas por personas enfermas deberán mantenerse limpias de forma rutinaria. Las heces y vómitos deben ser recogidos de forma inmediata y manipularse de manera que se evite la transferencia de este material a otras superficies o personas. Las personas que llevan a cabo estas tareas deben llevar barreras protectoras apropiadas, como por ejemplo guantes y, si hay vómitos, una mascarilla para proteger la cara y también proteger la ropa mediante un uniforme, monos de trabajo o una bata.

Las superficies que se han manchado, especialmente con heces y vómitos, primero deben limpiarse de los materiales visibles con un detergente y después desinfectarse con un producto comercial germicida adecuado, según las instrucciones de manejo. Ante un brote de norovirus se recomienda la aplicación de lejía a las superficies ambientales duras y no porosas. Se ha demostrado en el laboratorio que una concentración mínima de 1.000 ppm (generalmente una dilución de una parte de lejía por 50 partes de agua) es efectiva frente a otros virus con propiedades similares a norovirus. El personal del centro sanitario debería utilizar equipos de protección individual apropiados (como guantes y gafas) cuando trabajen con lejía.

Los componentes de amonio cuaternario, generalmente, se utilizan para sanear las superficies de preparación de los alimentos o para desinfectar grandes superficies (como alfombras o suelos). Sin embargo, estos compuestos actúan alterando la envoltura viral, y como los norovirus no están encapsulados, no tienen una actividad importante frente a ellos. Los desinfectantes fenólicos se han mostrado activos frente a norovirus en el laboratorio. Pero esta aplicación puede requerir concentraciones de dos a cuatro veces más altas que las recomendaciones del fabricante para su uso habitual.

Para aquellos casos en los que no se puede utilizar desinfectantes químicos se ha sugerido la desinfección por calor (por ejemplo, pasteurización). Bajo condiciones de laboratorio se ha utilizado una temperatura igual o mayor de 60° C obteniendo resultados satisfactorios.

6. Minimizar el contacto entre personas sanas y enfermas

Cuando sea posible, las personas enfermas deben estar separadas de las sanas hasta, al menos, dos días después de la resolución de los síntomas. En ciertos colectivos (como campamentos, cruceros u hogares de día), la sala utilizada para las consultas puede funcionar como un foco de transmisión; las personas con síntomas deberían ser atendidos por el personal sanitario en sus habitaciones, o al menos en un área separada de la consulta. En un brote en un colectivo, los pacientes con sospecha de norovirus no deberían salir de sus habitaciones privadas. Si no es posible tener habitaciones privadas, se pueden agrupar en la misma habitación a pacientes que padezcan una infección por el mismo microorganismo.

7. Impedir-detener-evitar la renovación de población susceptible

En situaciones en las que la epidemia se extiende por la renovación periódica de población susceptible (por ejemplo, campamentos y cruceros), debe considerarse la interrupción de este proceso hasta que el brote haya finalizado completamente.

4.2. Recomendaciones de la *Health Protection Agency*

En Europa, la *Health Protection Agency* ofrece una guía práctica sobre el manejo y control de brotes de norovirus en hospitales¹⁴ basados en las guías para el control de *Staphylococcus aureus* metilín-resistente. Se establecen tres categorías para las recomendaciones:

Categoría I: fuertemente recomendado y apoyado por estudios epidemiológicos bien diseñados.

Categoría II: fuertemente recomendado y apoyado por expertos en base a la evidencia, aunque no se han realizado estudios definitivos.

Sin categorizar: sin evidencia suficiente.

Esta guía diferencia tres puntos en los que se puede controlar la transmisión de norovirus: a) la introducción de norovirus en el hospital; b) medidas a nivel de la sala afectada; y c) medidas para prevenir la propagación a otras salas.

La introducción de norovirus en el hospital es prácticamente inevitable, pero los pacientes que acudan al hospital con síntomas sugerentes de infección por norovirus, sobre todo si hay antecedentes de otros casos en la familia, deberían ser aislados a una zona o habitación individual hasta que se establezca un diagnóstico diferencial de sus vómitos. El control de la transmisión a nivel de la sala debería incluir las precauciones reflejadas en la Tabla 7.2. Por último, las medidas para prevenir la propagación a otras salas incluyen la exclusión del acceso de los trabajadores que trabajan en áreas afectadas que no deben trabajar en áreas no afectadas hasta después de 48 horas (Categoría II) y evitar el traslado de pacientes a

áreas no afectadas (excepto si existe clínica urgente) ni a otras instituciones (Categoría II).

Por razones de logística es posible que no siempre se puedan llevar a cabo estas recomendaciones. La primera restricción no se aplicará a los trabajadores recientemente recuperados de la infección por norovirus y que se acaben de incorporar al trabajo. Cuando no es posible que el personal sanitario y no sanitario se dedique exclusivamente a las áreas afectadas, éstas se deberían visitar después de las áreas no afectadas. Asimismo se debe prestar atención ante el inicio de náuseas para abandonar las zonas no afectadas rápidamente, ya que los vómitos típicos de infección por norovirus tienen un comienzo súbito. El personal de enfermería que normalmente trabaja en áreas no afectadas no debería ser utilizado para cubrir bajas temporales de las salas afectadas. Se debe restringir el traslado de pacientes de áreas afectadas a no afectadas; si fuera necesario este traslado, se deben realizar medidas de aislamiento en la sala receptora. Cuando los pacientes precisen acudir a otros servicios hospitalarios para su diagnóstico (como radiología) se debe hacer siempre que sea indispensable y que se lleven a cabo precauciones frente la infección. Los pacientes no deberían ser trasladados a otras instituciones (como residencias o geriátricos) hasta 72 horas después de la aparición del último caso, excepto si se trata de casos que han estado afectados y ya se han recuperado de la enfermedad.

4.3. Otras recomendaciones

En la guía utilizada por las autoridades sanitarias de Irlanda¹⁵ se pueden consultar dos tablas en la que aparecen las medidas de control ante un brote y las correspondientes a la limpieza (ver Tablas 7.2 y 7.3).

Respecto a otras guías de consulta, la utilizada por las autoridades sanitarias de Australia¹⁶ también incluye un listado de medidas de control y de limpieza. Respecto a la limpieza recoge de forma meticulosa cómo realizarla y añade, a diferencia de las otras guías, el procedimiento a seguir. Para la limpieza general, después de la limpieza con detergente recomienda la desinfección con una solución de hipoclorito sódico de 1.000 ppm y dejar este esterilizante durante 10 minutos para después aclararlo con agua fría. Recomienda también aplicar estas medidas en la limpieza de los aseos, incluyendo inodoro, lavabos, manecillas de las puertas, grifos y botones de las cisternas. Para la zona de cocina recomienda lavar y esterilizar todo el equipo que se haya utilizado, especialmente el que haya estado en contacto con el alimento contaminado o con las personas infectadas. La esterilización puede realizarse sumergiendo todas las superficies de contacto con el alimento en agua, al menos, a 82° C durante dos minutos, o en una solución que contenga, al menos, 100 ppm de cloro libre durante tres minutos

a 50° C, y para el equipo que no se pueda sumergir en agua, utilizar un desinfectante químico con una concentración de 200 ppm de cloro libre. Para todo ello se deben usar cepillos y trapos desechables mejor que paños o toallas lavables.

En ninguna de estas guías aparece una recomendación tan importante como la de intentar extremar en lo posible las medidas higiénicas por parte de los pacientes o usuarios del centro o colectivo implicado, en la medida que sea posible, poniendo especial atención en el lavado de sus manos (educación sanitaria).

5. Estudio de brotes

Un estudio realizado por el CDC sobre brotes de origen no bacteriano ocurridos durante tres años encontró que el 43% se habían producido en hospitales y en residencias y que en el 93% de ellos se había detectado virus Norwalk. En otro estudio realizado en Holanda, el 59% de los brotes de gastroenteritis notificados ocurrieron en residencias y en el 87% se detectó virus Norwalk¹⁷. También se ha documentado la importancia de la enfermedad por virus Norwalk en personas mayores en estudios epidemiológicos realizados en Inglaterra y Gales y en Suecia¹⁷.

Entre las características más importantes de los brotes de norovirus ocurridos en centros de cuidados de crónicos y otras instituciones sanitarias destacan que se propagan rápidamente, que tienen tasas de ataque altas y que son difíciles de controlar⁴.

Algunos autores apoyan que los patrones de los brotes dependen de la categoría del caso índice, es decir, si comienza a partir de un paciente o un trabajador. En la revisión bibliográfica de 19 brotes publicados entre 1962 y 2004¹¹, en los que la transmisión fue de persona a persona, tras estudiar las diferencias entre los brotes en función de si el caso índice fue un paciente o un trabajador, se obtuvieron los siguientes resultados: (1) los brotes cuyo caso índice fue un paciente afectaron a más pacientes e individuos que los brotes que se iniciaron a partir del personal; (2) los brotes que comenzaron por el personal afectaron a tantos trabajadores como los que comenzaron por pacientes; (3) el riesgo de un paciente de ser afectado fue más de dos veces en un brote iniciado a partir de un paciente comparado con un brote iniciado por personal; y (4) el riesgo de los trabajadores de ser afectados fue independiente de la categoría a la que perteneciese el caso índice.

5.1. Métodos de estudio

Ante la sospecha de un brote de gastroenteritis en un colectivo cerrado es bueno tener en cuenta todas aquellas variables que pueden ser útiles para

conocer las características epidemiológicas del brote. Algunas de estas variables de estudio pueden ser:

Sobre los residentes: edad, sexo, planta y habitación que ocupa, si comparte habitación y si comparte baño, tipo de dieta (normal, diabéticos, etc.) o de menú (normal, blanda, triturado, etc.), y si tiene un comedor concreto asignado, grado de dependencia (alta, media y baja o válidos), patologías de base, ingestión habitual de laxantes o padecer procesos repetidos de gastroenteritis. Sobre los trabajadores: edad, sexo, horario, tipo de trabajo realizado en el colectivo y turno. Los trabajadores se pueden clasificar en grupos: a) personas en contacto estrecho con los residentes (auxiliares de clínica y geriatría); b) trabajadores de limpieza; c) otros trabajadores con menor contacto con los enfermos (médicos, enfermeras, administrativos, psicólogos, directivos, cocineros, personal de mantenimiento, y otros que pueden acudir al centro de forma habitual como peluqueros, animadores, etc.). También es importante conocer la movilidad de los trabajadores por las plantas.

En todos los casos recoger variables de tiempo como la fecha y hora de inicio de los síntomas.

Sobre el edificio: número de plantas, habitaciones (individuales o compartidas), baños (individuales o compartidos) zonas comunes, comedores, cocina, oficinas, lavandería, otras salas, etc.

Sobre el consumo de alimentos, investigando los menús consumidos dos días antes de la aparición de los primeros casos. Si quedan restos de alimentos se puede procesar la muestra para descartar otros patógenos.

Sobre el sistema de suministro y distribución del agua. Recoger muestras de agua para su estudio microbiológico.

Recoger también muestras de heces de los enfermos (trabajadores y residentes) para estudio microbiológico.

El cuestionario diseñado para la investigación puede realizarse mediante entrevista personal, pero normalmente se precisará para ello la ayuda del personal del centro sanitario ya que los afectados suelen tener problemas para responder a las preguntas. En este tipo de centros nunca se debe olvidar la revisión de los registros de enfermería (también llamados libros de actividades diarias o libros de incidencias) de los internos del centro que ayudará a cumplimentar una parte importante del cuestionario, tanto para datos retrospectivos (anteriores a la notificación del brote) como para obtener datos de cómo van apareciendo los casos o remitiendo la enfermedad y para conocer la duración del proceso en cada residente. Asimismo, los registros pueden ser útiles para identificar algún enfermo con síntomas leves que al personal se le haya pasado por alto (episodio leve de diarrea o vómitos).

El tratamiento de la información recogida puede consistir simplemente en un análisis descriptivo calculando tasas de ataque en residentes y en trabaja-

dores y diferenciando según planta ocupada, tipo de trabajo, etc. También se pueden calcular medidas de asociación epidemiológica para varios factores de exposición como son el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), o bien diseñar un estudio de casos y controles y calcular la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza. Puede ser también conveniente realizar un análisis multivariante introduciendo en el modelo aquellas variables que aporten significado al mismo.

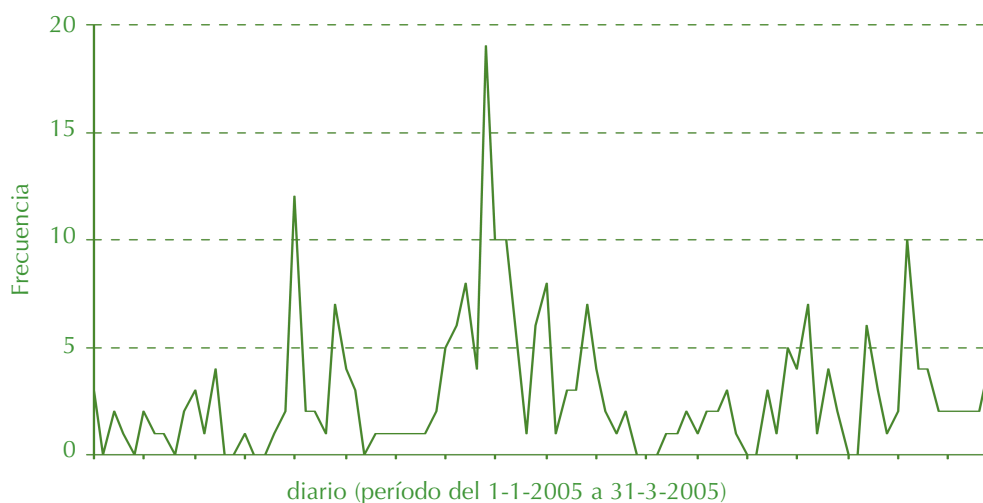
Hay dos aproximaciones interesantes a estudiar en la ocurrencia de brotes de norovirus en instituciones como son la agregación espacial y la agregación temporal¹⁸. El estudio de agregación espacial en el grupo de internos se realiza cuando la institución está compuesta por habitaciones compartidas (dobles, triples, etc.). Se trata de determinar si la ocurrencia de casos es más frecuente en los pacientes de habitaciones dobles, calculando la probabilidad de que haya dos, uno o ningún caso en las habitaciones dobles según la distribución binomial con la tasa de ataque como probabilidad de que haya un caso (ver Apéndice). El estudio de la agregación temporal se investiga en el mismo grupo de residentes, calculando las tasas de incidencia en función de haber estado expuesto a un compañero de habitación enfermo en los tres días anteriores. Para ello, se consideran como períodos de mayor riesgo los tres días siguientes a la aparición de un primer caso en la habitación (o al final de los síntomas si éstos perduraron varios días) y el resto de días se considera como de menor riesgo. Se trata de comparar la tasa de enfermar entre residentes que comenzaron sus síntomas tres días después de que un compañero de habitación enfermara con la tasa de enfermar de residentes que comenzaron con síntomas en cualquier otro momento. Los denominadores, por tanto, serán el número de días-persona con el que los residentes contribuyen en cada grupo de expuestos y no expuestos, respectivamente (ver Apéndice).

5.2. Datos epidemiológicos

A continuación se presentan algunos de los resultados más relevantes de brotes de norovirus publicados. Respecto a las altas tasas de ataque, en un estudio realizado en residencias de Maryland las tasas de ataque entre residentes oscilaron del 5% al 59% (mediana 27%) y entre los empleados el rango osciló entre 0,6%-26% (mediana 9%)¹⁷. También se han observado¹⁹ tasas de ataque altas entre el personal de limpieza (40%) y el personal sanitario (36%); en este último grupo, el factor de riesgo más importante estuvo entre los gerocultores, ya que establecen un contacto estrecho con los pacientes en sus cuidados íntimos (cambio de pañales, limpieza general, etc.) unido al elevado número de cuidados o cambios realizados en cada jornada laboral. Se han observado también tasas de ataque altas entre los trabajadores más cualificados que asistían a los residentes enfermos (personal de enfermería en

prácticas, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales), siendo el resto de trabajadores afectados de lavandería o dedicados a la rehabilitación física²⁰. En este último estudio, se obtuvo un mayor riesgo de enfermar entre los auxiliares de geriatría y de clínica ($RR = 2,8$; $IC95\% 1,1-7,3$) o entre los que realizaban tareas de limpieza ($RR = 2,8$; $IC95\% 1,0-8,0$) que en el resto de trabajadores.

La representación de la curva epidémica durante un brote nos da una idea del origen y de la forma de transmisión. Así, cuando muestra un ascenso rápido del número de casos durante los primeros días y descenso progresivo en los días siguientes se debe a un brote explosivo provocado por la exposición a una fuente común y con un corto período de incubación. En los brotes por norovirus transmitidos de persona a persona no se comportan de esa forma tan explosiva. En la Figura 7.1. se representa cómo suele ser la curva epidémica en una residencia de ancianos: si representamos la serie temporal del registro diario de los episodios de vómitos o diarrea en una residencia de ancianos (130 residentes) durante tres meses (enero a marzo), se puede observar que sobre el fondo endémico se distingue consecutivamente: un día epidémico, un brote de moderada magnitud y transmisión persona-persona, y un incremento de episodios que no se prolonga. Asimismo, se muestra la dificultad de detectar con precisión el momento de inicio de un brote.



Fuente: Informe de un brote gastroenteritis por norovirus acaecido en una residencia de ancianos en el año 2005 (no publicado). JB Bellido, Sección de Epidemiología, Centro de Salud Pública de Castellón.

Figura 7.1

Serie temporal del registro diario de los episodios de vómitos o diarrea en una residencia de ancianos (130 residentes) durante 3 meses (enero a marzo).

La movilidad de algunos trabajadores que se dedican al cuidado de los residentes puede influir en la cadena epidemiológica del brote¹⁹. En algunos informes¹², se obtuvo evidencia de que el personal de enfermería, por el contacto estrecho con los residentes (sobre todo en aquéllos más debilitados), contribuyó a la transmisión de la enfermedad a los compañeros de trabajo y a otros residentes.

Por otro lado, el reconocimiento precoz de la existencia de un brote y la implementación temprana de las medidas de control de la infección (clausura de salas, restricción de trabajar a empleados enfermos, etc.) puede limitar la propagación de la infección. En ocasiones, la duración y severidad del brote fue debida a la falta de notificación a las autoridades sanitarias y a la tardanza en implantar las medidas de control de la infección¹².

De los factores estudiados entre los residentes se ha observado que, el grado de dependencia, se asocia con el riesgo de enfermar. En un informe reciente²⁰, los residentes con un grado de dependencia alto (RR = 1,6; IC95% 1,0-2,6) y mediano (RR = 1,7; IC95% 1,0-2,7) presentaron un mayor riesgo de enfermar que aquellos con un grado de dependencia bajo.

Respecto al análisis de la agregación temporal existen pocas publicaciones donde se haya llevado a cabo. En una de ellas¹², entre los residentes que compartían habitación el 33% (21/62) comenzó su enfermedad uno o dos días después de enfermar el compañero de habitación; el riesgo relativo de enfermar uno o dos días después de un compañero frente al enfermar en cualquier otro momento fue de 5,02 (IC95% 3,0-8,4) (20 casos/171 susceptibles-días uno o dos días después de enfermar un compañero comparado con 42 casos/ 1.804 otros susceptibles-día). En el estudio de un brote de norovirus ocurrido en una residencia de ancianos de Castellón (Bellido, comunicación personal) se observó que la tasa de incidencia en el período de riesgo posterior al inicio de síntomas del primer caso fue superior a la de los menos expuestos (13,4 frente a 5,7 por 100 personas/día, respectivamente) con un RR de 2,3 (IC95% 1,4-4,1) indicando una agregación temporal estadísticamente significativa. En el estudio realizado por Desenclos y cols.¹⁸, de las 12 habitaciones el denominador de 407 personas-días de observación se reparte en 18 y 389 personas-días en alto y bajo riesgo de transmisión, respectivamente; tres casos de gastroenteritis ocurrieron durante las personas-días en alto riesgo de transmisión (16,7 por 100 personas-día) frente a siete casos durante las personas-días con escaso riesgo de transmisión (1,8 casos por 100 personas-días), obteniendo un RR de 9,3 (IC95% 2,4-36,3). En otro estudio donde se realiza este análisis¹⁹, no se observaron diferencias para habitaciones dobles, módulos con baños compartidos, o su combinación.

Del mismo modo, pocos estudios de brotes de norovirus han realizado el cálculo de la agregación espacial. En el estudio de Desenclos y cols.¹⁸, no se

encontraron diferencias significativas entre los observados y esperados de habitaciones dobles ocupadas con ninguno, uno o dos casos ($p=0,6$). Tampoco en el estudio de González Moran y cols.¹⁹ los resultados evidenciaron diferencias significativas para habitaciones dobles, módulos de baño compartido o su combinación.

6. Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Agents of Gastroenteritis Public Health Importance and Outbreak Management MMWR 1990; 39(RR-5):1-24 [citado 7 dic 2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001625.htm>. Documento actualizado en: "Norwalk-like viruses:" Public health consequences and outbreak management MMWR 2001;50(No. RR-9):1-18 [citado 7 dic 2006] Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5009a1.htm>.
2. Barker J, Vipond IB, Bloomfield SF. Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of Norovirus contamination via environmental surfaces. *J Hosp Infect.* 2004;58:42-9.
3. Kuusi M, Nuorti JP, Maunula L, Tran Minh NN, Ratia M, Karlsson J, Von Bonsdorff CH. A prolonged outbreak of Norwalk-like calicivirus (NLV) gastroenteritis in a rehabilitation centre due to environmental contamination. *Epidemiol Infect.* 2002;129:133-8.
4. Wu HM, Fornek M, Schwab KJ, Chapin AR, Gibson K, Schwab E, et al. A Norovirus outbreak at long-term-care facility: the role of environmental surface contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26:802-10.
5. Cheesbrough JS, Green J, Gallimore CI, Wright PA, Brown DW. Widespread environmental contamination with Norwalk-Like viruses (NLV) detected in a prolonged hotel outbreak of gastroenteritis. *Epidemiol Infect.* 2000; 125:93-8.
6. Goller JL, Dimitriadis A, Tan A, Nelly H, Marshall JA. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *J Hosp Infect.* 2004; 58:286-91.
7. Gallimore CI, Cubitt D, Plessis N, Gray JJ. Asymptomatic and Symptomatic Excretion of Noroviruses during a Hospital Outbreak of Gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2271-4.
8. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C, Gary GW. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Public Health.* 1982;72:1329-32.
9. Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI. Re-evaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States 1998-2000. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 964-969.

10. Garibaldi RA. Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect.* 1999;43 (Supl): S9-S18.
11. Mattner F, Mattner L, Borck HU, Gastmeier P. Evaluation of the impact of the source (patient versus staff) on nosocomial norovirus outbreak severity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:268-72.
12. Ronveaux O, Vos D, Bosman A, Brandwijk K, Vinjé J, Koopmans M, Reintjes R. An outbreak of Norwalk-like virus gastroenteritis in a nursing home in Rotterdam. *Euro Surveill.* 2000;5:54-7 [citado 1 dic 2006]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v05n05/0505-222.asp>.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus in Healthcare Facilities -Fact Sheet [citado 1 dic 2006]. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id_norovirusFS.html.
14. Chadwick PR, Beards G, Brown D, Caul EO, Cheesbrough J, Clarke I, et al. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small round structured viruses. *J Hosp Infect.* 2000;45:1-10 [citado 7 diciembre 2006]. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/norovirus/guidelines.htm
15. Viral Gastroenteritis Subcommittee of the Scientific Advisory Committee of the National Disease Surveillance Centre. National Guidelines on the Management of Outbreaks of Norovirus Infection in Healthcare Settings. Dublin: National Disease Surveillance Centre; 2003 [cit 19 nov 2006]. Disponible en: <http://www.ndsc.ie/hpsc/A-Z/Gastroenteric/Viral/Gastroenteritis/Publications/File,1194,en.pdf>
16. State Government of Victoria, Australia. Guidelines for the investigation of intestinal illness. Attachments [citado 7 dic 2006]. Disponible en: <http://www.health.vic.gov.au/ideas/downloads/attach3.pdf>
17. Green KY, Belliot G, Taylor JL, Valdesuso J, Lew JF, Kapikian AZ, et al. A predominant role for Norwalk-like viruses as agents of epidemic gastroenteritis in Maryland Nursing Homes for the elderly. *J Infect Dis.* 2002; 185:133-46.
18. Desenclos JC, Gunn RA. Etude du mode de transmission au cours d'une épidémie de gastro-entérite dans un service de moyen séjour, Floride, 1989. *Rev Epidém et Santé Publ.* 1991;30:447-55.
19. González Morán F, Moreno Civantos A, Mateo Ontañón S, Barrasa Blanco A, Valadés Rodríguez J, Domínguez Berjón F, et al. Estudio de un brote epidémico nosocomial de gastroenteritis aguda por virus Norwalk-like. *Med Clin (Barc).* 2002;118:611-5.
20. Godoy P, Artigues A, Bartolomé R, Domínguez A, Plasència A. Brote de norovirus de transmisión persona a persona en una residencia asistida. *Med Clin (Barc).* 2006;127:538-41.

7. Apéndice

A continuación se describe el método utilizado para el cálculo de la agregación temporal y para el cálculo de la agregación espacial tal y como aparecen en el artículo de Desenclos y cols.¹⁸ utilizando los datos del brote descrito en ese artículo.

Cálculo de la tasa de densidad de incidencia

El cuadro presenta el cálculo de la tasa de densidad de incidencia para tres de las doce habitaciones dobles. En la habitación número nueve aparece un caso el 18 de enero introduciendo así tres días a alto riesgo de transmisión para el vecino puesto que está sano. Por otra parte, la habitación nueve contribuye $(2 \times 14) + (1 \times 5) = 33$ días a escaso riesgo de transmisión. En la habitación once aparece un caso el segundo día después de aparecer el caso fuente durante los dos días de alto riesgo de transmisión. Ningún caso ocurre en la habitación número 21, en la que el conjunto de personas-días son de bajo riesgo de transmisión. La tasa de densidad de incidencia para los períodos de alto y bajo riesgo de estas tres habitaciones se calcula en base al siguiente cuadro:

Personas-días de exposición en las habitaciones 9, 11 y 21

Día (enero)	Habitaciones		
	Nº 9	Nº 11	Nº 21
5	2	2	2
6	2	2	2
7	2	2	2
8	2	2	2
9	2	2	2
10	2	2	2
11	2	2	2
12	2	2	2
13	2	2	2
14	2	2	2
15	2	2	2
16	2	2 - un caso	2
17	2	1 ^a	2
18	2 - un caso	1 ^a - un caso	2
19	1 ^a	0	2
20	1 ^a	0	2
21	1 ^a	0	2
22	1	0	2
23	1	0	2
24	1	0	2
25	1	0	2
26	1	0	226

^a Días en alto riesgo de transmisión debido a compartirse la habitación con un enfermo reciente en los tres días anteriores (los días de riesgo escaso son el resto de días).

Total personas-día de alto riesgo: 3 (habitación 9) + 2 (habitación 11) = 5.

Total de casos de alto riesgo: 1 (habitación 11).

Densidad de incidencia: $1/5=20\%$.

Total personas-día de riesgo escaso: 33 (habitación 9) + 24 (habitación 11) = 101.

Total de casos de riesgo escaso: 1 (habitación 9) + 1 (habitación 11) = 2.

Densidad de incidencia: $2/101=2\%$.

A continuación se calcula la tasa de ocurrencia de gastroenteritis por 100 personas-día de observación para los dos períodos definidos y se comparaba mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). En el ejemplo:

$$RR = 20\% / 2\% = 10$$

Distribución binomial

Bajo la hipótesis de ausencia de reagrupamiento de casos en las habitaciones dobles, el número de habitaciones dobles con cero, uno o dos pacientes enfermos de gastroenteritis se distribuyen aleatoriamente y puede ser calculado utilizando la distribución binomial como sigue:

Número esperado de habitaciones con x casos: $(N) \frac{n!}{x! (n-x)!} p^x q^{n-x}$

- N = número de habitaciones dobles (n = 12).
- x = número de casos de una habitación (número de observaciones positivas).
- n = número de personas por habitación (n = 2).
- p = Tasa de ataque de las habitaciones dobles (probabilidad de tener una observación positiva).
- p = 10/24 = 0,42.
- q = 1 - p = 0,58.

Por ejemplo, el número esperado de habitaciones con ningún caso es de:

$$12 \times \frac{2!}{0! \times 2!} \times 0,42^0 \times 0,58^2 = 4,1$$

Los efectivos observados en el brote se comparan con los esperados mediante el test de la chi cuadrado.

CAPÍTULO 8

Brotes de norovirus en colectivos abiertos

Pere Godoy García. *Servicios Territoriales de Salud de Lleida. Facultad de Medicina. Universidad de Lleida.*

1. Introducción

En la década de los noventa, el desarrollo de técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa previa transcripción inversa (PCR-RT)¹ ha puesto de manifiesto que los *Norovirus* son los principales responsables de gastroenteritis en los países occidentales¹. Así, en países que han realizado estudios específicos como Inglaterra y Holanda se ha estimado que son la causa del 6% y el 11% respectivamente de todas las infecciones intestinales². El reservorio y la fuente de infección son las personas con una enfermedad aguda, aunque estudios recientes realizados en población asintomática han puesto de manifiesto que existen un número importante de portadores que también se podrían comportar como fuente de infección. Estudios en voluntarios han demostrado infecciones agudas totalmente asintomáticas que podrían tener un papel relevante como fuente de infección¹. La dosis infecciosa es extremadamente baja, menos de 100 partículas víricas, por lo que los *Norovirus* son también uno de los principales agentes responsables de brotes causados por alimentos contaminados a partir de los aportes de los propios manipuladores¹⁻³, especialmente cuando se trata de alimentos, como ensaladas o bocadillos¹⁻³, que se consumen después de la manipulación sin recibir ningún tratamiento adicional.

Aunque el mecanismo directo de persona a persona es probablemente el modo más frecuente de la transmisión, y es el principal responsable de brotes en instituciones cerradas, los alimentos y el agua pueden ser de particular importancia dada la potencial exposición de gran número de personas² y afectarían fundamentalmente a comunidades “abiertas”. Sería el caso de los brotes por el consumo de un alimento en un restaurante o de agua de suministro público en una población. Sin embargo, se debe reconocer que algunos

de estos brotes también podrían afectar a colectivos cerrados, como ciertas toxiinfecciones alimentarias por *Norovirus* en residencias de ancianos (ver Capítulo 7). No existen, tampoco, fronteras en brotes entre comunidades “cerradas” y “abiertas”. A menudo un brote que se inicia en una comunidad “abierta”, por ejemplo por el consumo de algún alimento, acaba afectando a un colectivo “cerrado”.

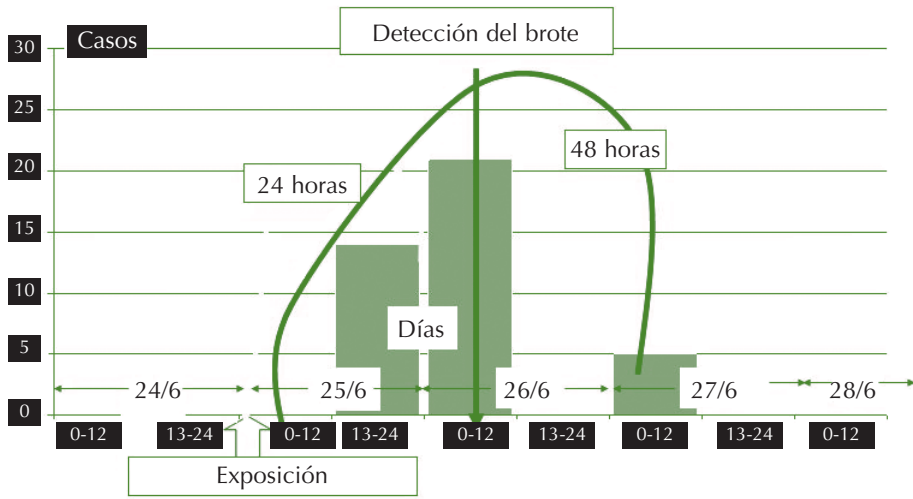
El objetivo de este capítulo es revisar las características epidemiológicas de los brotes de *Norovirus* en colectivos abiertos, la metodología para el estudio de la transmisión por agua y alimentos y las principales medidas de prevención. Finalmente también se revisarán los datos epidemiológicos publicados sobre brotes hídricos y alimentarios.

2. Características epidemiológicas

La probabilidad de detectar brotes en colectivos abiertos en general y de *Norovirus* en particular depende del número de personas afectadas, la exposición puntual o continua a una fuente de infección y la capacidad patogénica del agente responsable. Cuando el número de personas expuestas es elevado, aumenta, lógicamente, la probabilidad de que un brote se detecte. Las exposiciones únicas y puntuales, como en el caso de los alimentos, también generan curvas epidémicas características que facilitan la sospecha de que estamos delante de un brote (Figura 8.1)³. En cuanto a la patogenicidad, el *Norovirus* presenta una capacidad relativamente alta de inducir enfermedad. Estudios en voluntarios¹ han estimado que enferman el 70% de las personas infectadas. Además, uno de los síntomas más característicos de esta enfermedad, el vómito, produce sensación de afectación general. Sin embargo, salvo excepciones, los síntomas desaparecen en el curso de 48-72 horas y ello determina que a veces los pacientes no contacten con el sistema sanitario y por lo tanto los brotes no se detecten. En brotes en los que se ha estimado el porcentaje de enfermos que consultan con su médico se señalan porcentajes bajos que oscilan desde un 10% en el estudio de Widdowson et al. en la evaluación de 305 brotes en EEUU⁴ a un 3% en el estudio de Kukula et al. en un brote masivo por agua de consumo⁵.

La transmisión persona a persona es la responsable de muchos casos esporádicos en la comunidad, y es la principal responsable de brotes en colectivos cerrados, que ya han sido objeto de análisis en otro apartado de esta monografía (Capítulo 7). La vía digestiva, a través del agua y los alimentos, es la principal responsable de la transmisión en colectivos abiertos, al menos para generar brotes comunitarios. También se ha postulado la vía aérea, pero su papel es controvertido y en todo caso su importancia sería menor.

Una vez que un brote se detecta y se dispone de las primeras informaciones acerca de las circunstancias que han concurrido en su presentación, se deben



Fuente: Godoy P. Toxiinfección alimentaria por Norovirus debida al consumo de bocadillos. Med Clin (Barc). 2005;124:161-4.

Figura 8.1

Curva epidémica de un brote de gastroenteritis por el consumo de bocadillos.

generar hipótesis y preguntas acerca de la etiología, fuente de infección y mecanismo de transmisión que pueden ser contestadas mediante la realización de estudios epidemiológicos de tipo analítico. Estos estudios deben aportar los fundamentos para establecer medidas de control a corto y medio plazo. El diseño más recomendado en los brotes de *Norovirus* por agua y alimentos es el de cohortes retrospectivo. Es el diseño más potente, y dado que en general los brotes por agua y alimentos se detectan cuando todavía no ha pasado mucho tiempo desde la exposición, es factible reconstruir la cohorte de personas expuestas.

En una revisión amplia de 860 brotes de *Norovirus* Lopman et al.² señalan que el 55% (471/860) se habían investigado con un diseño de cohortes. En otras circunstancias, se deben de utilizar diseños menos potentes, como los estudios de casos y controles, estudios de prevalencia o diseños híbridos, por ejemplo, cuando los brotes se detectan tarde o existen exposiciones continuadas, múltiples y en diferentes lugares y momentos, como ocurre en los brotes hídricos.

Es conveniente disponer con antelación de cuestionarios que faciliten la recogida de información sobre las exposiciones que se desean estudiar y sobre los aspectos clínicos más relevantes como la fecha de inicio de síntomas, los síntomas más frecuentes (náusea, vómitos, diarrea, abdominalgias, cefalea, fiebre), la duración de la sintomatología y la existencia de complicaciones. Idealmente, la información se debe recoger mediante entrevistas personales y, si fuera posible, los entrevistadores no deberían conocer el estatus de enfermedad al inicio de la entrevista en los estudios de cohortes ni cuáles son las posibles fuentes de infección. Cuando el número de personas a entrevistar es muy elevado y viven en diferentes poblaciones, se pueden utilizar las encuestas telefónicas e incluso cuestionarios autoadministrados si el colectivo afectado posee un nivel cultural aceptable y presenta una buena colaboración.

Siempre se deben recoger muestras de heces de la mayoría de los pacientes, de todos los manipuladores de alimentos (si hay algún alimento implicado) y además se deben intentar recoger muestras ambientales de las posibles fuentes de infección (alimentos o agua). Aunque la determinación de *Norovirus* en alimentos y agua no está estandarizada, determinados laboratorios de investigación la practican junto con la realización de microscopía electrónica, pudiendo aportar información muy valiosa para la resolución del brote (ver Capítulo 3).

El análisis de los cuestionarios debe aportar información descriptiva sobre porcentaje de síntomas, período de incubación y curva epidémica de presentación de los casos que apoye la etiología de *Norovirus*¹: incubación entre 24 y 48 horas, porcentaje de vómitos superior al 50% y tiempo transcurrido entre el primer y último caso inferior al máximo del período de incubación si el brote se debe a una exposición puntual. El estudio bivariado, y también multivariado si se considera necesario, debería permitir determinar cuál es el factor implicado mediante el cálculo de los riesgos relativos (RR) en los estudios de cohortes o las odds ratio (OR) en el resto de estudios. Siempre que sea posible es interesante aportar la condición de dosis respuesta del factor que finalmente ha resultado implicado. Esto en el caso de alimentos que se consumen en unidades (como las ostras) puede resultar relativamente fácil, pero en otras exposiciones (como el consumo de agua) se debe planificar la recogida de datos de forma muy cuidadosa para poder disponer de esta información. Un sistema utilizado en diferentes estudios es recoger el número de vasos diarios consumidos en el período de exposición⁶.

2.1. Brotes por alimentos

En los brotes por alimentos se deben distinguir aquellos brotes en los que el alimento está contaminado en origen (moluscos bivalvos o ciertas verduras

o frutas regadas o lavadas con aguas contaminadas) de aquéllos en los que el alimento se contamina en la fase final de su elaboración por los manipuladores que lo elaboran.

Los brotes por alimentos contaminados en origen se deben, sobre todo, al consumo crudo de moluscos bivalvos que tienen la capacidad de filtrar gran cantidad de agua. Esta característica facilita su contaminación cuando son criados en aguas contaminadas. Hasta la actualidad no se han desarrollado indicadores fiables para la detección de virus en estos alimentos. Estos brotes presentan una gran relevancia porque los alimentos tienen una gran distribución y pueden generar brotes extensos que sean difíciles de detectar y controlar. En el año 1998 se estudió en España un brote por ostras⁷. Éstas habían tenido una amplia distribución en todo el país, pero tan sólo se pudo detectar un brote en un importante número de trabajadores expuestos durante una cena de las fiestas navideñas. Sin embargo, con toda seguridad, se produjeron otros brotes dispersos en diferentes poblaciones que debido al número pequeño de expuestos pasaron desapercibidos. Por lo tanto, si la distribución del producto es muy extensa, y el consumo se realiza en diferentes ciudades y por colectivos pequeños y dispersos, los diferentes brotes que genera son difíciles de detectar y relacionar. Ahora bien, debido a que el consumo del alimento se realiza en unidades es factible documentar relación dosis respuesta cuando resulta implicado⁷.

Estos brotes pueden ser causados por diferentes cepas de virus debido a que los moluscos bivalvos poseen una gran capacidad para filtrar importantes cantidades de agua y ello facilita que puedan acabar contaminados por virus con diferentes genotipos.

También presentan una gran relevancia los brotes causados por el consumo de alimentos contaminados por los aportes de un manipulador que es portador eventual del virus o que está afectado por una gastroenteritis aguda. Estos brotes se producen con una cierta facilidad porque la dosis infectiva del *Norovirus* es extremadamente baja. Se estima que son suficientes 100 partículas víricas para contaminar un alimento capaz de causar una gastroenteritis¹. Por ello, un único manipulador puede llegar a contaminar un volumen apreciable de alimento capaz de generar, a su vez, un brote epidémico. El porcentaje de brotes de toxiinfección alimentaria por *Norovirus* en los que se considera que un manipulador es la fuente de infección, es variable, aunque en general elevado y varía desde un 48% en el estudio de 305 brotes realizado por Widdowson et al.⁴ en EE.UU a un 32% en la evaluación de 1.877 brotes publicada por Lopman et al.² en Inglaterra y Gales. Estos porcentajes de implicación de los manipuladores son superiores al 20% observado en los brotes de toxiinfección alimentaria de origen bacteriano⁴.

En este sentido, los manipuladores de alimentos que están afectados de una gastroenteritis aguda por *Norovirus* y aquellos que han padecido una

gastroenteritis en las últimas tres semanas presentarían una gran relevancia por la gran cantidad de virus que eliminarían. Se ha constatado que después de la desaparición de los síntomas, los pacientes continúan eliminando virus al menos durante dos o tres semanas⁸. Los alimentos contaminados a partir de manipuladores que pueden generar brotes, son aquellos que requieren manipulación y que no son sometidos a tratamiento térmico después de su manipulación. Los casos más emblemáticos son el de los bocadillos y las ensaladas^{3,8}.

También podrían tener importancia las infecciones asintomáticas en manipuladores. Estudios recientes en personas asintomáticas han puesto de manifiesto prevalencias considerables de personas infectadas sin que presenten ningún tipo de sintomatología⁹. El papel de estos manipuladores para generar brotes es controvertido, pero ya se han publicado brotes por el consumo de alimentos presuntamente contaminados por manipuladores infectados que estaban asintomáticos y no presentaban antecedentes de haber pasado una gastroenteritis en los últimos meses³.

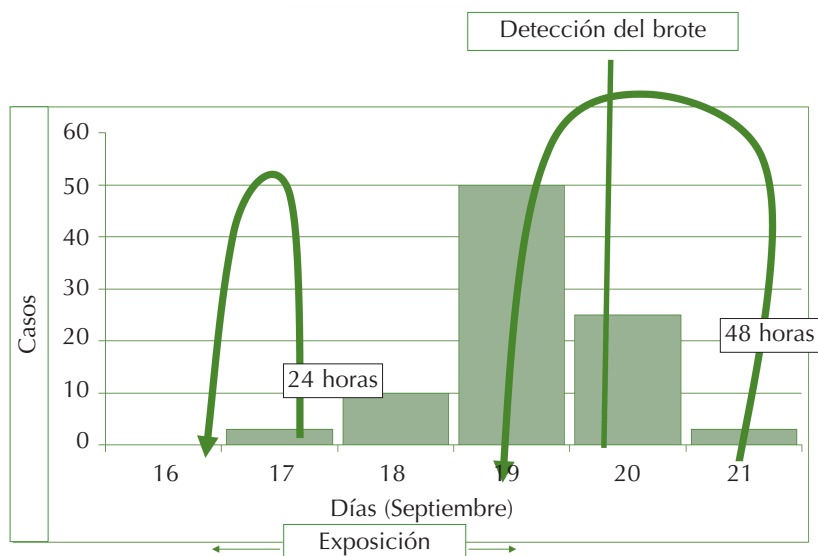
El papel de las personas infectadas y asintomáticas que mantienen las cadenas de transmisión y generan brotes por la contaminación de aguas o alimentos debería ser objeto de investigaciones específicas en los próximos años⁹.

2.2. Brotes por el consumo de agua contaminada

Los brotes hídricos por *Norovirus* están bien documentados a pesar de que son brotes difíciles de detectar e investigar¹⁰. El agua comporta en general que las dosis infectivas sean bajas al estar los virus muy diluidos, y que el porcentaje de afectados no suela ser tan alto como en los brotes por alimentos¹⁰. Sin embargo, como el consumo potencial de agua puede ser muy alto, el número de personas afectadas también puede ser importante. Además, también acostumbra a existir una exposición más prolongada en el tiempo lo cual se traduce en curvas epidémicas características (Figura 8.2)¹¹.

Los brotes más típicos se generan a partir del consumo de aguas no controladas sanitariamente, como las aguas de manantiales, fuentes o riachuelos, que a veces se utilizan como fuente de consumo de forma negligente, especialmente en las actividades lúdicas al aire libre tales como senderismo, excursiones a la montaña o acampadas organizadas por centros juveniles.

Sin embargo, también se producen brotes por la contaminación de agua de suministro público. Un mecanismo frecuente de contaminación de este agua se ha relacionado con la existencia de lluvias torrenciales que comportan el arrastre de gran cantidad de materia hacia los depósitos y algunos sistemas de desinfección resultan insuficientes. Otros mecanismos pueden ser por la contaminación puntual por aguas residuales debido a desbordamientos de los sis-



Fuente: Godoy et al. Brote de gastroenteritis por *Norovirus* causado por el agua de consumo de suministro público. Rev Clin Esp. 2006; 206:437.

Figura 8.2

Curva epidémica de un brote de gastroenteritis por el consumo de agua causado por *Norovirus* en Borges Blanques, Lleida.

temas de evacuación o por accidentes durante la realización de obras en la red de alcantarillado¹⁰.

En todos estos casos, los niveles de cloro que se utilizan habitualmente para desinfectar el agua no parecen ser suficientes para inactivar a los *Norovirus* y se precisarían dosis superiores a 2 ppm de cloro libre para asegurar su eliminación. En estos brotes, y dependiendo de la población afectada, el número de casos puede ser muy elevado¹⁰, como ya se ha apuntado.

3. Medidas de prevención

Los brotes en colectivos abiertos se generan fundamentalmente por el consumo de alimentos o agua contaminada y por lo tanto las principales medidas de prevención deben ir dirigidas a evitar bien la exposición o bien la contaminación de los mismos.

3.1. Medidas dirigidas a los alimentos y manipuladores

El control sanitario del cultivo y la cría de los moluscos bivalvos resulta fundamental para evitar los brotes por el consumo en crudo de estos alimentos. A pesar de que existen controles exhaustivos en estos criaderos, en los que se utilizan indicadores de contaminación fecal, se han observado brotes a partir de criaderos aparentemente bien controlados^{1,7}. Ello ha llevado a sugerir que se deberían desarrollar técnicas analíticas de fácil aplicación para asegurar que los criaderos estén libres de la contaminación por estos virus. Dado el desarrollo de las técnicas de PCR, ésta es otra línea de estudio que debería ser objeto de atención^{1,7}.

Una vez que un brote ya se ha producido, se debe realizar toda la investigación a partir de la documentación de compra y los etiquetados de los productos. Con esta documentación se debería estudiar la distribución del alimento y su consumo, y finalmente llegar a identificar el criadero implicado⁷. A partir de aquí las autoridades sanitarias deberían exigir el cumplimiento de la normativa, asegurar la idoneidad del alimento para su consumo y eventualmente retirar del mercado las cantidades del alimento que todavía estén en proceso de comercialización⁷. Ello exige que los investigadores sean persistentes, porque no es fácil obtener toda esta información, especialmente cuando con el paso del tiempo las personas se recuperan de su enfermedad y son más reacias a colaborar y suministrar información. Además, estas investigaciones precisan de una estrecha colaboración e intercambio de información entre los servicios de higiene de los alimentos y epidemiología⁷.

La prevención de la contaminación de los alimentos a partir de los manipuladores requiere el cumplimiento de forma estricta de las normas de higiene respecto a la limpieza de las manos y de las buenas prácticas para evitar las contaminaciones cruzadas entre los alimentos⁷. Es imprescindible que los trabajadores tengan un acceso fácil a unos lavabos para la realización sistemática del lavado de manos durante al menos 15 segundos cada vez que se puedan haber contaminado las mismas, y especialmente después de utilizar el retrete. El cumplimiento de estas normas depende de la educación sanitaria del manipulador, pero también del acceso fácil, higiénico y adecuado a los servicios y la supervisión y el control del cumplimiento por parte de los responsables de los establecimientos.

Como ya se ha expuesto, existe un número variable de personas que pueden ser portadores asintomáticos de este virus⁹, y por lo tanto el cumplimiento de las normas debe ser universal y sistemático con independencia de la situación microbiológica de los empleados^{3,12}.

Cuando se investiga un brote en el que puede estar implicado un alimento es fundamental estudiar el papel que han podido jugar los manipuladores¹².

A partir de encuestas detalladas a los trabajadores se debe descartar el consumo del posible alimento implicado, la existencia de una gastroenteritis actual o reciente y la participación de cada uno de ellos en la cadena de elaboración de los diferentes alimentos. Además todos los manipuladores deben suministrar una muestra de heces para la investigación de la presencia del virus mediante técnica de PCR-RT, igual que los pacientes. Ello puede ayudar a detectar la fuente de contaminación del alimento y a establecer medidas de control racionales¹².

Los manipuladores asintomáticos con resultado positivo podrían seguir trabajando con alimentos siempre que se garantice la manipulación higiénica de los mismos. Algunos países han desarrollado normativas acerca del número de días que un manipulador afectado de gastroenteritis debe estar excluido del trabajo una vez que ya se ha recuperado de la enfermedad¹². Es frecuente recomendar dos o tres días de exclusión una vez que el paciente se ha curado^{1,12}. Sin embargo, diferentes estudios señalan que los enfermos pueden seguir eliminando virus al menos dos o tres semanas después de la recuperación^{8,12}. Por ello, el factor más determinante es asegurar que los manipuladores cumplen con la normativa de higiene de las manos. La existencia de un brote constituye una oportunidad única para reforzar la educación sanitaria sobre este aspecto.

3.2. Medidas dirigidas al agua

Algunos brotes de *Norovirus* se generan por el consumo negligente de agua no controlada sanitariamente, como fuentes, manantiales o incluso riachuelos. Este consumo se produce a menudo durante la realización de actividades lúdicas y a veces resultan afectadas un número importante de personas que participan en actividades de asociaciones juveniles, frecuentes en los períodos estivales¹³. También se detectan brotes por el consumo de agua no controlada correctamente en albergues, casas de colonias o centros de acampada^{10,13}.

Para la prevención de estos brotes se deberían realizar actividades de educación sanitaria para los responsables de organizar estas actividades y para los participantes en las mismas, y señalar de forma adecuada los puntos de posible consumo de aguas no seguras, como fuentes o manantiales.

Los brotes por la contaminación puntual de una red de suministro público debido a la contaminación accidental procedente de aguas residuales o a lluvias torrenciales tienen gran importancia debido a la posible exposición masiva de un número potencialmente importante de personas¹⁰. Estas situaciones exigen el control estricto de los métodos de desinfección. Una vez que el brote se ha detectado, asegurar la desinfección adecuada de la red puede exigir la realización de hipocloraciones a niveles superiores a 2 ppm de cloro residual

libre, y la recomendación de no consumir agua hasta que los sistemas de control aseguren la idoneidad de su consumo^{10,11}. Como que el *Norovirus* presenta una mayor resistencia que las bacterias al cloro que se utiliza normalmente para desinfectar las aguas de suministro público, también se han descrito brotes a partir del consumo de agua con indicadores negativos de contaminación bacteriana y que era considerada apta para el consumo^{10,11}. Esto ha llevado a la recomendación de estudiar indicadores de contaminación por virus en las aguas de suministro público^{10,11}. Ésta es otra línea de investigación que se debería de desarrollar en los próximos años.

4. Estudio de brotes

La información sobre brotes procede de las publicaciones de casos concretos que hacen hincapié en algún aspecto específico o de las evaluaciones de conjuntos de brotes investigados en todo un territorio en períodos específicos de tiempo.

Hasta hace pocos años, el diagnóstico de la infección por *Norovirus* se realizaba con métodos poco sensibles (microscopia electrónica), difíciles de realizar y disponibles únicamente en laboratorios de investigación. En 1982 se formularon unos criterios clínicos y epidemiológicos para atribuir a un brote la etiología por *Norovirus* en ausencia de una prueba diagnóstica. A pesar de estos criterios, la ausencia de una prueba diagnóstica que pudiese ser aplicada sistemáticamente desmotivó las investigaciones de brotes de etiología viral y limitó la evaluación del verdadero impacto de las gastroenteritis asociadas a estos patógenos. En esta línea, de los 2.751 brotes alimentarios notificados a los CDC entre 1993 y 1997, sólo 9 (0,9%) fueron confirmados como causados por *Norovirus*⁴. En los años noventa se desarrollaron técnicas más simples y sensibles para la identificación del ARN del virus mediante la cadena de transcripción reversa (PCR-RT), y cuando esta técnica se empezó a utilizar se constató que el 27% de los brotes con etiología conocida en el período 1998-2000 en Estados Unidos eran causados por *Norovirus*¹⁴.

En nuestro país, con la excepción de un brote publicado en Gaceta Sanitaria en 1991¹⁵, se han empezado a publicar brotes por *Norovirus* a finales de los años noventa, y a pesar del número reducido de brotes publicados ya se aportan evidencias de que la mayoría de ellos ocurren en residencias y hospitales por transmisión persona a persona¹⁶. Las toxiinfecciones alimentarias también tienen su importancia, tanto por el papel que pueden tener los alimentos contaminados en origen -los moluscos bivalvos⁷, por ejemplo- como por el papel relevante de los manipuladores de alimentos que podrían ser fuente de infección para alimentos que no reciben tratamiento térmico después de su preparación, como pueden ser las ensaladas o bocadillos³.

La bibliografía internacional es muy abundante y documenta de forma más amplia todos estos aspectos.

Los estudios de conjuntos de brotes presentan dos tipos de análisis. La estimación del peso proporcional de los brotes de *Norovirus* en el conjunto de los brotes investigados en una comunidad, y el análisis específico, dentro de los brotes de *Norovirus*, de la importancia de cada una de las vías de transmisión, ámbito de presentación, número de personas afectadas y la importancia de factores como los manipuladores de alimentos y las aguas de suministro público.

Tal y como ya se ha señalado anteriormente, el peso relativo de los brotes por *Norovirus* en el conjunto de los brotes estudiados ha aumentado en los últimos años. Widdowson et al.⁴ estimaron que de 1.146 brotes con etiología conocida estudiados en EE.UU en el período 1998-2000, 305 (27%) eran causados por *Norovirus*, Dedman et al.¹⁷ calcularon que este porcentaje para Inglaterra y Gales el año 1995 era del 47%, mientras que Hedlun et al.¹⁸ estimaron que de 676 brotes con etiología conocida en Suecia en el período 1994-1998, 407 (60%) eran causados por *Norovirus*.

En cuanto a la incidencia de brotes, Lopman et al.¹⁹ al. estimaron en Europa una incidencia de 0,3 a 0,7 brotes por 10⁵ habitantes, mientras que Widdowson et al.⁴ estimaron en Estados Unidos una incidencia de toxiinfecciones alimentarias por *Norovirus* que variaba de un mínimo de 0,8 a un máximo de 2,3 por 10⁵ habitantes según los diferentes estados. En España se debe señalar que los brotes por *Norovirus* están subnotificados, puesto que para el período 1999-2002 se detectaron 170 brotes²⁰, lo que implica una incidencia anual inferior a 0,1 por 10⁵ habitantes, una tasa inferior a la estimación más baja realizada para Europa y Estados Unidos. Incluso en el año 2003 se volvieron a detectar sólo 53 brotes, que todavía representarían una tasa inferior a las señaladas²¹. De hecho la comunidad autónoma con la incidencia más alta, Cataluña, presenta una tasa de 0,3 por 10⁵ habitantes, equivalente a la incidencia más baja estimada para Europa¹⁹.

En cuanto a los análisis específicos dentro de los brotes por *Norovirus*, en todas las evaluaciones se señala que la mayoría de brotes ocurren en colectivos cerrados, como pueden ser hospitales, residencias sociosanitarias o residencias de ancianos con porcentajes que irían de un mínimo de 30% en el estudio de Frankhauser et al.¹ en Estados Unidos a un máximo del 79% en el estudio de Lopman et al. en Inglaterra y Gales². Estas divergencias también se han observado en el sistema de vigilancia en Europa¹⁹ y pueden obedecer a diferentes patrones de presentación de brotes en los países o a sesgos debido principalmente a que en algunos países, como en Estados Unidos, el sistema de vigilancia está más enfocado al estudio de brotes alimentarios. También se apunta que la vía más frecuente es la transmisión directa, persona a persona,

con porcentajes también variables, pero en general elevados, del orden del 79% observado en Inglaterra por Lopman et al.² o del 81% observado en Suiza por Fretz et al.²² (ver también Capítulo 7).

El peso relativo que tienen los alimentos también ha sido objeto de estudio y variaría de un máximo del 30% observado por los CDC en los Estados Unidos¹⁴ a un mínimo del 10% observado por Lopman et al. en Inglaterra y Gales². El agua tendría una importancia inferior al de los alimentos con porcentajes que variarían del 3% estimado en Estados Unidos²³ a inferiores al 1% en Inglaterra y Gales².

En España la transmisión directa también se considera que es la más importante, aunque inferior a la de otros países, con porcentajes del 38% para el período 1999-2002²⁰ y del 53% para el año 2003²¹. Por contra, el mecanismo alimentario tendría una importancia superior al de otros países, con porcentajes del 38% para el período 1999-2002²⁰ y del 36% para el año 2003²¹. Al agua se le atribuye una importancia del 11% para el período 1999-2002²⁰, pero de sólo el 1,9% para el año 2003²¹. Asociados a estos mecanismos de transmisión también se señala que los colectivos cerrados serían los más afectados, y se estima que en los geriátricos tendrían lugar el 44% de todos los brotes en el período 1999-2002²⁰ y del 49% en el año 2003²¹.

4.1. Datos epidemiológicos sobre brotes de toxiinfección alimentaria

Las publicaciones sobre brotes individuales causados por alimentos son abundantes y documentan aspectos específicos de esta vía de transmisión. Los brotes de *Norovirus* por el consumo de ostras ponen de manifiesto que los sistemas de control para detectar la contaminación en moluscos bivalvos, basados en la detección de bacterias de origen fecal, no son del todo fiables, y se apunta repetidamente la necesidad de mejorar los métodos de control^{1,7}. Estos brotes suelen ser extensos, amplios y difíciles de controlar una vez que ya se han producido, porque al implicar alimentos perecederos, su comercialización y consumo se realiza en poco tiempo y cuando los brotes se detectan ya se ha consumido todo el alimento contaminado^{1,7}. En estos brotes a menudo se detectan virus con genotipos diferentes, incluso en muestras de una misma ostra, porque los moluscos bivalvos pueden filtrar volúmenes importantes de agua y por ello, pueden quedar contaminados por más de un genotipo. Ello tiene implicaciones prácticas en el momento de interpretar los resultados de laboratorio en muestras clínicas de los pacientes y alimentos, ya que esto podría justificar una falta de coincidencia de los genotipos.

A parte de los moluscos bivalvos, también se han publicado brotes por otros alimentos contaminados en origen, como los relacionados con el consumo de fresas y melones regados o lavados con aguas contaminadas. En

estos casos también se han producido brotes amplios que incluso han afectado a diferentes países.

A pesar de que los alimentos contaminados en origen pueden tener una gran repercusión mediática, sólo representan como máximo el 25% de los alimentos implicados en brotes por *Norovirus*². De hecho, los alimentos que más frecuentemente resultan implicados son aquellos que requieren manipulación y que después no son sometidos a tratamiento térmico^{1,2,23}. Se han publicado brotes detallados en los que se ha investigado la implicación de bocadillos y ensaladas que han resultado contaminadas por manipuladores enfermos, y también por manipuladores en fase pre- y post-enfermedad. Incluso se han implicado manipuladores que no tenían ningún antecedente de padecer gastroenteritis los últimos meses³. Es frecuente que además se detecte que el manipulador implicado tenga un hijo pequeño que a veces asiste a una guardería y que ha tenido una gastroenteritis por *Norovirus* unos días o semanas antes del brote^{8,12}. Se ha llegado a implicar a los hijos pequeños de un manipulador, mediante técnicas de biología molecular, como la fuente de infección inicial de un brote^{8,12}. Y en este contexto también se ha podido constatar la eliminación de virus una vez que los enfermos se recuperan de la enfermedad en períodos superiores a las tres semanas⁸.

En nuestro país ambos aspectos, los alimentos contaminados en origen (ostras)⁷ y la contaminación de alimento (bocadillos)³ a partir de manipuladores, también han sido objeto de publicaciones específicas.

Los estudios internacionales sobre evaluaciones de brotes alimentarios por *Norovirus* ocurridos en un país y en un período de tiempo concreto complementan las aportaciones de las publicaciones sobre brotes individuales. Estas evaluaciones señalan que el *Norovirus* sería responsable de un mínimo del 6% de los brotes alimentarios en Inglaterra y Gales² y un máximo del 30% en Estados Unidos^{14,23} (Tabla 8.1). En cuanto al tipo de alimento responsable de los brotes, se estima que los tres alimentos más frecuentes en Estados Unidos fueron las ensaladas (26%), frutas y productos frescos (17%) y bocadillos (13%)⁴. Las ostras en este caso sólo representarían el 3% de los alimentos implicados⁴. En cambio, en Inglaterra y Gales estos porcentajes serían del 23%, para las ostras, del 20% para las ensaladas y del 11% para la carne de pollo².

La implicación de los manipuladores como fuente de infección para los alimentos es variable, pero alta: se estima del 32% en Inglaterra y Gales² y del 48% en Estados Unidos⁴ en comparación a sólo el 20% en los brotes alimentarios de origen bacteriano⁴.

También en comparación a los brotes alimentarios de origen bacteriano, los brotes de *Norovirus* se caracterizan porque afectan a un número superior de personas (mediana de 25 en comparación a 15 personas) y generan una duración más corta (mediana de duración inferior a las 48 horas en el 82% en

comparación al 40% de los bacterianos). En cuanto a las características clínicas los brotes por *Norovirus* se presentan vómitos en más del 50% de los pacientes. En cambio, el porcentaje de fiebre es inferior en comparación a los bacterianos. La mediana del período de incubación también fue claramente superior a la de los bacterianos (en el 85% de los brotes la mediana fue superior a las 24 horas frente al 39% de los brotes bacterianos)⁴.

En España, de 1.221 brotes transmitidos por alimentos en el 2003, los virus fueron responsables de 22 brotes (2,6%), pero de ellos 9 (40,5%) se estudiaron en una única comunidad autónoma (Cataluña). En una evaluación de 170 brotes de *Norovirus* estudiados en el período 1999-2002, se constató que el 25% fueron de origen alimentario²⁰. En estos brotes se detectó un número muy variado de alimentos: tartas, ensaladas, pescados y nata. El marisco se implicó en el 28% de los brotes con alimento conocido²⁰.

Tabla 8.1.— Estimación del papel de los *Norovirus* en los brotes por alimentos.

País (referencia)	Años	Número de brotes	Brotes atribuidos a <i>Norovirus</i>
Inglaterra y Gales (4)	1995-1996	341	6%
Suecia (4)	1998-1999	85	6%
Holanda (4)	2002	59	27%
Estados Unidos (23)	2000-2004	226	30%
España (21)	2003	857	2,6%

4.2. Datos epidemiológicos sobre brotes hídricos

El *Norovirus* es un virus robusto, capaz de resistir en las concentraciones de cloro que se utilizan para inactivar a las bacterias en aguas de consumo, lo cual determina que sea un agente importante en los brotes hídricos. Los diferentes conocimientos sobre este tipo de brotes también los han aportado tanto las publicaciones de brotes individuales como las evaluaciones de conjuntos de brotes.

Los estudios de brotes concretos han documentado brotes por el consumo de agua de bebida de suministro público o privado, de cubitos de hielo elaborados con agua contaminada, de agua de manantial contaminada, aguas superficiales no controladas, y también por el contacto con aguas residuales y el baño en piscinas o lagos^{10,13,24}.

Algunos brotes también documentan que su repercusión se amplifica a partir de la contaminación de superficies, dado el uso universal del agua en

las tareas de limpieza, y también por la transmisión persona a persona a partir de los casos que se han producido por el consumo de agua. En el estudio de un brote⁵, se estimó que esta tasa de casos secundarios sería del 22% entre los familiares de casos de afectados por *Norovirus*.

Algunas publicaciones también señalan que los mecanismos por los que se contamina el agua son a partir de desbordamientos de las aguas residuales, contaminación por tanques sépticos, lluvias torrenciales que arrastran materia orgánica o averías en la red de suministro que permite el contacto de aguas residuales con aguas de suministro. También está constatada la contaminación de aguas subterráneas por filtraciones en terrenos rocosos^{5,6,10}.

Aunque no es fácil de documentar, diversos estudios aportan evidencias de dosis-respuesta a partir del cálculo del riesgo de enfermar para diferentes consumos de vasos de agua. Incluso, en uno de los estudios clásicos, la implicación del sistema de agua municipal se asoció con el aumento del título de anticuerpos contra *Norovirus* en los afectados^{5,6}.

Diversos estudios también demuestran que las exposiciones a las aguas de suministro público pueden ser masivas, a menudo superior a las 1.000 personas, y las tasas de ataque pueden llegar a ser del 50%¹⁰. Sin embargo, el porcentaje de personas afectadas que contactan con los servicios médicos no supera el 3%⁵, por lo que son brotes que se deben estudiar a partir de encuestas al conjunto de la población expuesta.

Otros estudios han puesto de manifiesto que a menudo resultan implicados virus de diferentes genotipos, lo cual se debe tener en cuenta para interpretar correctamente los resultados de laboratorio. Los brotes también se pueden extender en el tiempo durante meses si no se establecen medidas de control rápidas. También se ha llegado a estimar que el coste de un brote sería de 300.000 dólares⁵ debido a gastos médicos, pero sobre todo por las horas de trabajo perdidas.

En España también se han publicado brotes causados por el consumo de aguas de suministro público con niveles aceptables de cloro residual¹¹ y también se ha sugerido la necesidad de mejorar el control de estos virus en las aguas de suministro público¹¹.

En las evaluaciones de conjuntos de brotes de *Norovirus* en Estados Unidos, Blanton et al.²³ señalan que los brotes hídricos tendrían un peso igual o inferior al 5% y porcentajes similares se documentan en Suiza²². En los informes de los CDC sobre brotes hídricos se indica que *Norovirus* sería el responsable del 20% de los brotes hídricos con etiología conocida en el período 1999-2000¹³, y que la mayoría de los brotes se habrían producido en campamentos por el consumo de agua de manantial no controlada. Más recientemente, los propios CDC para el período 2003-2004²⁴ presentan una evaluación de los brotes hídricos diferenciando los causados por aguas de recreo de los de agua

de consumo. En el primer grupo, los *Norovirus* serían responsables del 9,7% de los brotes debido al baño en piscinas con agua no tratada correctamente o en aguas superficiales de lagos. Y en el grupo de brotes por agua de consumo, *Norovirus* sería responsable del 5,9% de los brotes²⁴.

En una evaluación de 41 brotes hídricos en Finlandia, Manula et al.¹⁰ señalan que 18 brotes (44%) fueron causados por *Norovirus*. Buena parte de los brotes afectaban a más de 200 personas, e incluso un brote habría afectado a más de 10.000 personas. La mayoría de los brotes por *Norovirus* se produjeron por aguas incorrectamente desinfectadas, por rotura en la red de aguas y también por contaminaciones procedentes de depósitos de aguas residuales. En esta evaluación también se vuelve a sugerir que los indicadores de ausencia de contaminación fecal no son fiables para *Norovirus* y se sugiere que en el futuro se deberían introducir medidas legales para monitorizar las posibles contaminaciones de las aguas de consumo por virus¹⁰.

En España las evaluaciones de brotes de *Norovirus* efectuada para el período 1999-2002 señala que los brotes hídricos contribuirían al 11% de los brotes²⁰, pero en el año 2003 se documentó que este porcentaje sería sólo del 1,9%²¹.

5. Conclusiones

En síntesis, los principales brotes de *Norovirus* en colectivos abiertos son los producidos por alimentos contaminados en origen o en su manipulación y los debidos al consumo de agua no tratada o tratada deficientemente. El estudio de estos brotes implicaría aplicar diseños de cohortes, siempre que sea posible, para determinar el vehículo de transmisión, junto con la investigación alimentaria, ambiental y la toma de muestras clínicas de pacientes, manipuladores, alimentos y agua si fuera necesario. Las medidas preventivas más eficaces consisten en la producción segura de los alimentos en origen, su manipulación correcta extremando la higiene de las manos por parte de los manipuladores y asegurar que tanto las aguas de consumo como las aguas de recreo estén correctamente desinfectadas. En el futuro deben mejorarse los indicadores de contaminación por virus en aguas y alimentos y el acceso a las pruebas diagnósticas.

6. Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses": public health consequences and outbreak management. MMWR. 2001; 50 (RR-9): 1-17.
2. Lopman BA, Adak GK, Reacher MH, Brown DWG. Two epidemiologic patterns of *Norovirus* outbreaks: surveillance in England and Wales, 1992-2000. Emerg infect Dis. 2003;9:71-77.

3. Godoy P, Izcara J, Bartolomé R, Bach P, Escobar A, Pal M, et al. Toxiinfección alimentaria por Norovirus debida al consumo de bocadillos. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:161-164.
4. Widdowson MA, Sulka A, Bulens SN, Beard RS, Chaves SS, Hammond R, et al. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):95-102.
5. Kukkula M, Maunula L, Silvennoinen E, von Bonsdorff CH. Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like viruses. *J Infect Dis*. 1999;180:1771-6.
6. Anderson AD, Heryford AG, Sarisky JP, Higgins C, Monroe SS, Beard RS, et al. A waterborne outbreak of Norwalk-like virus among snowmobilers-wyoming, 2001. *J Infect Dis*. 2003;187:303-6.
7. Godoy P, Torres J, Guix S, Prat A, Alsedà M, Domínguez A, et al. Toxiinfección alimentaria por ostras causada por virus "Norwalk-like". *Med Clin (Barc)*. 2000;114 (20):765-768.
8. Daniels NA, Bergmire-Sweet DA, Schwab KJ, Hendriks KA, Reed-Rowe SM, Fankhauser KL, et al. A foodborne outbreak of gastroenteritis associated with Norwalk-like virus: first molecular traceback to deli sandwiches contaminated during preparation. *J Infect Dis*. 2000;181:1467-70.
9. García C, DuPont HL, Long KZ, Santos JI, Ko G. Asymptomatic Norovirus infection in Mexican children. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2997-3000.
10. Maunula L, Miettinen IT, von Bonsdorff CH. Norovirus outbreaks from drinking water. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1716-21.
11. Godoy P, Nuin C, Alsedà M, Llovet T, Mazana R, Domínguez A. Brote de gastroenteritis por Norovirus causado por el consumo de agua de suministro público. *Rev Clin Esp*. 2006;206:435-7.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Multisite outbreak of Norovirus associated with a franchise restaurant – Kent County, Michigan, May 2005. *MMWR*. 2006;55(14):395-397.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for waterborne-disease outbreaks – United States, 1999-2000. *MMWR*. 2002;51(SS-8):1-47.
14. Frankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, et al. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis*. 2002;186:1-7.
15. Arnedo Pena A, González Morán F, Bellido Blasco J, Martí Canos JV, Safont Aduara L, Calvo Mas C. Brote de toxiinfección alimentaria de probable etiología vírica por virus Norwalk. *Gac Sanit*. 1991;5(25):169-73.
16. González F, Moreno A, Mateo de S, Barrasa A, Valadés J, Domínguez F, et al. Estudio de un brote epidémico nosocomial de gastroenteritis aguda por virus Norwalk-like. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118: 611-615.

17. Dedman D, Laurichesse H, Caul EO, Wall PG. Surveillance of small round-structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990-1995. *Epidemiol Infect.* 1998;121:139-149.
18. Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L. Epidemiology of calicivirus infectious in Sweden, 1994-1998. *J Infect Dis.* 2000;181:S275-S280.
19. Lopman BA, Reacher MH, Duijnhoven van Y, Hanon FX, Brown D, Koopmans M. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:90-96.
20. Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de *Norovirus*. Brotes de gastroenteritis por *Norovirus* en España, 1999-2002. *Bol Epidemiol Semanal.* 2004;12:1-4.
21. Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de *Norovirus*. Brotes de *Norovirus* en España. 2003. *Bol Epidemiol Semanal.* 2005;3:241-4.
22. Fretz R, Svodova P, Lüthi TM, Tanner M, Baumgartner A. Outbreaks of gastroenteritis due to infections with *Norovirus* in Switzerland, 2001-2003. *Epidemiol Infect.* 2005;133:429-437.
23. Blanton LH, Adams SM, Beard RS, Wei G, Bulens SN, Widdowson MA, et al. Molecular and epidemiologic trends of calicivirus associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000-2004. *J Infect Dis.* 2006;193:413-21.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water – United States, 2003-2004 and Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with drinking water – United States, 2003-2004. *MMWR.* 2006; 55 (SS-12): 1-48.

