



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Rotavirus y adenovirus 40-41 como causantes de gastroenteritis infantil

P. Ciruela, C. Izquierdo, M. Oviedo, A. Domínguez y Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológico de Cataluña\*

Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona. España.

\*Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Catalunya: A. Domínguez (Direcció General de Salut Pública), P. Ciruela (Direcció General de Salut Pública), M.T. Jiménez de Anta (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona), P. Coll (FGSH Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), G. Prats (Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona), J. Bosch (Hospital Casa Maternitat, Barcelona), V. Ausina (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona), C. Gallés (Hospital Sant Jaume, Calella, Barcelona), C. Latorre (Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona), C. Martí Hospital General, Granollers, Barcelona), C. Alonso (CS Creu Roja Catalunya, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), R. Martín (Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), M.A. Gasós (FH Sant Joan de Déu, Martorell, Barcelona), G. Saucás (Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona), J. Lite (Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona), J. de Batlle (Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona), A. Nogués (Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida), J.M. Santamaría (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona), J. Zaragoza (Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona), C. Serraseca (FS Igualada, Barcelona), J.M. Eurás (Hospital General. Vic, Barcelona), P. Corcoy (Hospital Residència Sant Camil, Sant Pere de Ribes, Barcelona), M. Morta (Hospital Sant Joan de Déu, Manresa, Barcelona), D. Fontanals (CS Parc Taulí, Sabadell, Barcelona), M. Salvadó (LR Catalunya, Hospital del Mar, Barcelona), Hospital de l'Esperança, Barcelona; Hospital General de Catalunya, San Cugat del Vallès, Barcelona), M.A. Morera (Hospital de Terrassa, Barcelona), M. Corriu (Hospital Sant Bernabé, Berga, Barcelona), C. García (Hospital de Figueres, Girona), F. Ballester (Hospital Universitari Sant Joan, Reus, Tarragona), X. Raga (Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona), T. Sans (HC Móra d'Ebre, Tarragona), D. Estivill (CH Manresa, Barcelona), A. Calderón (Hospital Municipal, Badalona, Barcelona), A. Vilamala (HC Alt Penedès, Vilafranca del Penedès, Barcelona).

### RESUMEN

**Introducción.** El rotavirus es la principal causa de diarrea grave en niños menores de 5 años, y ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad a escala mundial. El objetivo de este trabajo ha sido conocer la epidemiología de los virus entéricos que se declaran en el Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña (SNMC), rotavirus y adenovirus 40-41, y valorar la importancia que tienen en el contexto de la enfermedad entérica.

**Material y métodos.** Se han revisado retrospectivamente las declaraciones que realizan los laboratorios de los hospitales que participan en el SNMC durante los años 1995-2002. Los casos de gastroenteritis aguda se han diagnosticado por detección de antígeno en heces. Las variables analizadas han sido: edad, sexo, mes y año de aislamiento. Como métodos estadísticos se han utilizado el test de la  $\chi^2$  y test de Fisher; las proporciones se han comparado utilizando la prueba binomial y el nivel de significación estadística se ha establecido en 0,05.

**Resultados.** Se han detectado 6.708 (94,3%) rotavirus y 409 (5,7%) adenovirus 40-41. Las gastroenteritis agudas virales han presentado mayor morbilidad en niños pequeños menores de 2 años: el 76 y el 68% de rotavirus y adenovirus, respectivamente, se han concentrado en este grupo de edad. El rotavirus se ha aislado principalmente en invierno (68%), mientras que el adenovirus, aunque se ha presentado estable en todas las estaciones, ha sido más frecuente en otoño (35,2%). Respecto a las enteritis, bacterianas y virales, vigiladas en el SNMC, el rotavirus y el adenovirus han supuesto la segunda y la cuarta causa etiológica, respectivamente, en los niños menores de 5 años, después de *Campylobacter* y *Salmonella*.

**Conclusiones.** De los diferentes virus que pueden causar gastroenteritis aguda, hay otros virus con frecuencias elevadas, como calicivirus y astrovirus, que no se buscan sistemáticamente, por lo que hay que valorar las frecuencias con prudencia. A pesar de esto, el rotavirus es la principal causa de la gastroenteritis viral, y afecta principalmente a edades tempranas de la vida, sobre todo a niños de 1 a 11 meses, con un claro predominio en invierno. Respecto al adenovirus 40-41, se ha presentado preferentemente en niños menores de 2 años y con mayor frecuencia en otoño. La vacunación contra el rotavirus es prioritaria para poder disminuir el alto índice de morbilidad y mortalidad que ocasiona esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Rotavirus. Adenovirus entérico. Gastroenteritis viral.

### ABSTRACT

**Introduction.** Rotavirus is the main cause of severe diarrhea in children aged less than 5 years, leading to elevated morbidity and mortality worldwide. The aim of the present study was to determine the etiology of enteric viruses reported to the Catalan Microbiology Notification System (CMNS) (rotavirus and adenovirus 40-41) and to evaluate the importance of these viruses in enteric disease.

**Material and methods.** We retrospectively reviewed the notifications made from 1995-2002 by the laboratories of hospitals participating in the CMNS. Cases of acute gastroenteritis (AGE) were diagnosed by antigen detection in stools. The variables analyzed were: age, sex, month, and year of isolation. Statistical analysis was performed using the  $\chi^2$  test

and Fisher's test and proportions were compared using the binomial test. The level of statistical significance was set at 0.05.

**Results.** Rotavirus was detected in 6708 cases of AGE (94.3%) and adenovirus 40-41 in 409 (5.7%). Viral AGE produced greater morbidity in children aged less than 2 years with 76% of cases caused by rotavirus and 68% of those caused by adenovirus 40-41 occurring in this age group. Rotavirus was isolated mainly in winter (68%), while adenovirus, although stable throughout the seasons, was more frequent in autumn (35.2%). Of cases of bacterial and viral enteritis detected by the CMNS, rotavirus was the second etiological agent and adenovirus the fourth in children aged less than 5 years after *Campylobacter* and *Salmonella*.

**Conclusions.** Of the various viruses that can cause AGE, some are highly frequent, such as calcivirus and astrovirus, which are not systematically detected and consequently the frequencies reported in the present study should be interpreted with caution. Nevertheless, rotavirus is the main cause of viral AGE, affecting small children, especially infants aged 1-11 months, with a clear predominance in winter. Adenovirus 40-41 mainly affects children aged less than 2 years and is more frequent in autumn. Vaccination against rotavirus should be a priority to reduce the high rates of morbidity and mortality caused by this disease.

**KEY WORDS:** Rotavirus. Enteric adenovirus. Viral gastroenteritis.

## Introducción

Las gastroenteritis agudas (GEA) infecciosas son un problema relevante en salud pública, sobre todo en la infancia, etapa en la que representan una causa muy importante de morbilidad y mortalidad a escala mundial<sup>1</sup>. En los niños menores de 5 años, se calcula que se producen más de 700 millones de casos de diarreas agudas cada año<sup>1,2</sup>.

La epidemiología de las diarreas infecciosas en niños se ha estudiado ampliamente, y los principales agentes responsables están bien caracterizados<sup>3-8</sup>; así, las gastroenteritis de etiología viral, junto con las producidas por *Campylobacter*, son las causas más frecuentes de diarrea infecciosa aguda en la población infantil<sup>5,7</sup>.

Los virus asociados a GEA más frecuentes son, en primer lugar, los rotavirus, seguidos de los astrovirus, los calcivirus y los adenovirus, a los que, en los últimos años, se han sumado otros, como los coronavirus, los pestivirus y los torovirus<sup>1</sup>.

Los rotavirus son la principal causa de diarrea grave en los niños menores de 5 años, y ocasionan una carga de enfermedad de más de 130 millones de episodios al año en el mundo, con una mortalidad media anual de 440.000 casos. Si bien la morbilidad no difiere entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo, la mortalidad se produce principalmente en estos últimos, con más del 80% de muertes<sup>9</sup>. En los países industrializados, el impacto de la enfermedad radica, aparte de la elevada incidencia, en el gran número de hospitalizaciones que ocasiona<sup>10</sup>: aproximadamente se ha calculado que uno de cada 65 enteritis causadas por rotavirus necesitan hospitalización<sup>9</sup>.

Ante esta situación, se hacen necesarias medidas preventivas, principalmente la vacunación, que puedan hacer disminuir de forma espectacular estos procesos. En 1998, en Estados Unidos se aprobó la vacuna viva atenuada, tetravalente (Rotashield®) inclui-

da en el calendario vacunal, después de demostrar su efectiva protección tras la tercera dosis. Después de 9 meses de aplicación, y debido a la asociación de la vacuna con casos de invaginación intestinal, con un riesgo de 1:10.000 vacunados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó su suspensión<sup>11</sup>. En la actualidad se sigue investigando sobre otras vacunas más seguras<sup>12,15</sup>.

En 1993 se creó el sistema de notificación microbiológica de Cataluña (SNMC), basado en las declaraciones voluntarias de los aislamientos de microorganismos causantes de enfermedades infecciosas. La notificación la realizan 34 laboratorios de diferentes hospitales de la geografía catalana<sup>14</sup>. Mediante este sistema de vigilancia se controlan, además de las infecciones entéricas, otras entidades clínicas de interés en salud pública.

El objetivo de este trabajo es mostrar la epidemiología de los virus causantes de GEA declarados en el SNMC, rotavirus y adenovirus 40-41, e investigar la importancia que tienen en el contexto de la enfermedad entérica.

## Material y métodos

Los datos que se presentan son las notificaciones de los agentes causales de GEA viral recogidas por el sistema de notificación microbiológico durante los años 1995 a 2002. Un total de 34 laboratorios hospitalarios pertenecientes al territorio de Cataluña han declarado los aislamientos de forma voluntaria. Estos hospitales suponen el 72% de las camas de agudos de Cataluña<sup>15</sup>. La información se envía semanalmente desde los laboratorios hospitalarios al Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Para cada microorganismo causante de GEA se recogen los datos de centro declarante, centro del que proviene la muestra, fecha de diagnóstico, agente causal, grupo, muestra y técnica diagnóstica, edad, sexo, y número de historia clínica.

Los agentes que se estudian como causantes de la enfermedad entérica son: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Escherichia coli* verotoxigénica, *Vibrio*, rotavirus y adenovirus 40-41.

Los diagnósticos pertenecen principalmente al propio hospital, pero también se analizan muestras de centros de atención primaria, así como de otros centros hospitalarios.

Los datos son analizados y depurados periódicamente, y se eliminan aquellos que no cumplen el criterio diagnóstico según las normas de notificación, así como los que no corresponden a una enfermedad aguda<sup>16</sup>. Se han analizado retrospectivamente las características epidemiológicas de rotavirus y adenovirus 40-41 diagnosticados por detección de antígeno en heces, de los enfermos con clínica de GEA.

Para ambos virus se han comparado los porcentajes de los aislamientos por grupos de edad, sexo, mes y año. Como métodos estadísticos se han utilizado el test de la  $\chi^2$  y test de Fisher. Para comparar las proporciones se ha utilizado la prueba binomial, y el nivel de significación estadística se ha establecido en 0,05.

## Resultados

Los virus rotavirus y adenovirus 40-41, detectados desde 1995 hasta 2002 por el SNMC, han supuesto el 13% del total de las ente-

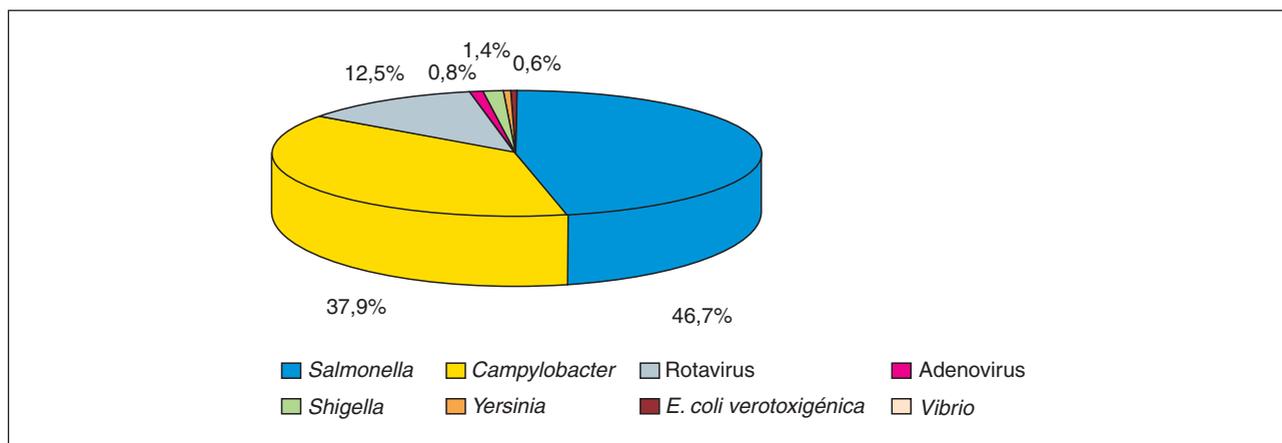


Figura 1. Agentes etiológicos de las gastroenteritis agudas. Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña, 1995-2002.

ritis vigiladas por dicho sistema; los microorganismos *Salmonella* y *Campylobacter* han sido los diagnosticados con mayor frecuencia (el 47 y el 38%, respectivamente), según queda reflejado en la figura 1.

En edades tempranas de la vida, el rotavirus tiene gran importancia en el conjunto de las enteritis, y representa un 34,4 y un 28,4% de los aislamientos en niños menores de un mes y de entre un mes y un 1 año, respectivamente, por lo que ha constituido la segunda causa de enteritis en estos grupos de edad, precedido de *Campylobacter*. En la edad comprendida entre 0 y 9 años ha representado la tercera causa, después de *Salmonella* y *Campylobacter* (fig. 2). Por otra parte, la incidencia de adenovirus ha representado un 0,8%, porcentaje superior en los niños menores de 5 años, donde la proporción oscila entre el 1 y el 5,1%, ocupando la cuarta causa etiológica de enteritis en los niños de este grupo de edad.

En el conjunto de las GEA virales analizadas, el rotavirus ha sido la principal causa, con una incidencia de 6.708 casos (94,3%) respecto a 409 casos diagnosticados de adenovirus (5,7%), lo que

supone una incidencia media anual de 838 enteritis causadas por rotavirus y 51 por adenovirus.

Al estudiar la evolución de los aislamientos a través de los años de estudio se ha detectado una tendencia creciente para ambos virus, según se expone en la figura 3, de manera que se ha incrementado en un 40% el número de casos diagnosticados de rotavirus al final del período. En cuanto al adenovirus, entre 1995 y 2002 el aumento ha sido mayor (más del 72,7%), con un descenso importante en 1999 (disminución del 43,2% de los casos), aunque también hay que considerar el bajo número de detecciones que se habían realizado al inicio del estudio, ya que de un total de 44 casos en 1999 se han registrado 76 en 2002.

La proporción de centros hospitalarios que han declarado rotavirus ha supuesto el 75,6%, mientras que para el adenovirus han notificado menos de una tercera parte (29,7%) del total de centros que participan en el SNMC. Durante el período de estudio la notificación ha sido estable para ambos virus, con un rango de 21 a 26 laboratorios declarantes para rotavirus y de 7 a 12 para adenovirus.

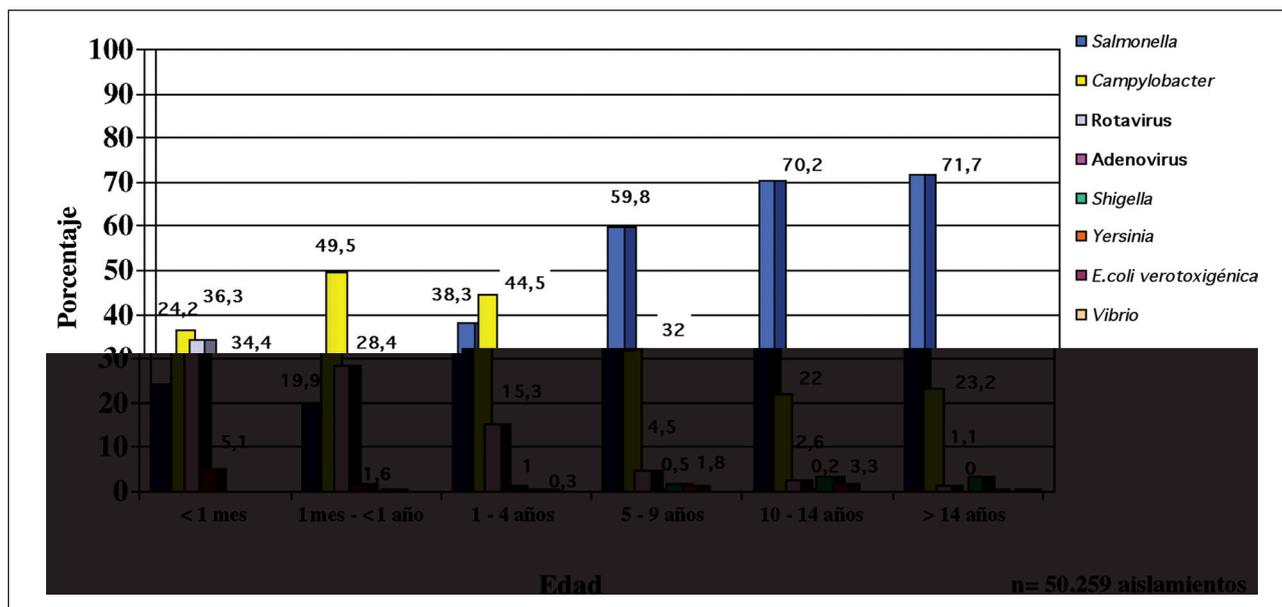


Figura 2. Grupos de edad de los diferentes agentes causantes de gastroenteritis aguda. Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña, 1995-2002.

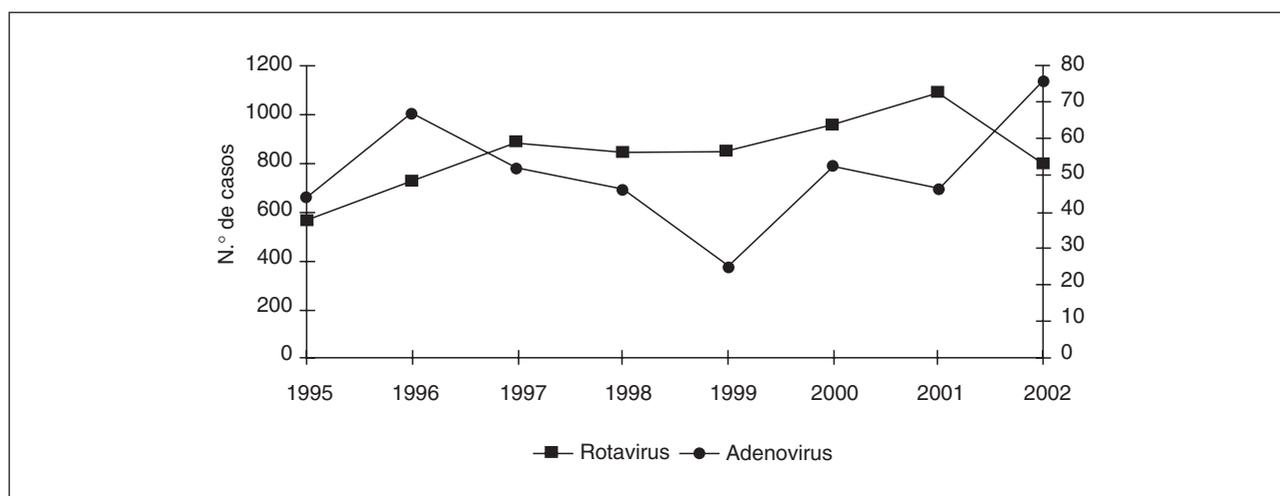


Figura 3. Distribución temporal de rotavirus y adenovirus. Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña, 1995-2002.

TABLA 1  
Distribución por grupos de edad de rotavirus y adenovirus.  
Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña, 1995-2002

Edad	Rotavirus, n (%)	Adenovirus, n (%)
< 1 mes	74 (1,2)	11 (2,7)
1-11 meses	2.599 (40,8)	146 (36,5)
12-23 meses	2.167 (34)	115 (28,6)
2-4 años	1.171 (18,4)	105 (26,1)
5-9 años	169 (2,7)	18 (4,5)
10-14 años	35 (0,5)	3 (0,7)
> 14 años	150 (2,4)	4 (1)
Total	6.365 (100)	402 (100)

Las GEA virales han presentado una mayor morbilidad en niños pequeños, menores de 2 años, lo que ha supuesto que el 76% de rotavirus (intervalo de confianza [IC] del 95%, 75-77,1) y el 67,7% de adenovirus (IC del 95%, 62,8-72,2) se hayan concentrado en este grupo de edad (tabla 1). Se han observado diferencias significativas entre el virus y el grupo de edad menor de 2 años (*odds ratio* [OR]: 1,52; IC del 95%, 1,21-1,89;  $p < 0,001$ ).

Se ha notificado la presencia de rotavirus y adenovirus con una frecuencia ligeramente superior en varones, con una razón varón:mujer de 1,3 para rotavirus y de 1,2 para adenovirus.

El período estacional en el que se ha observado una mayor incidencia de rotavirus ha sido en los meses de invierno (finales de

diciembre-marzo), momento en el que se concentra un total del 67,7% de los casos (IC del 95%, 66,6-68,8) y en menor proporción en verano con sólo el 2,9%. Al realizar las comparaciones de los diferentes períodos respecto al verano se han observado diferencias significativas en todos ellos (tabla 2). Para los adenovirus la distribución ha sido más homogénea durante todo el año, aunque en otoño se han observado un mayor número de casos (el 35,2%; IC del 95%, 30,7-40). En el resto de los períodos se han observado diferencias significativas respecto a la temporada de verano, que es el período de menor incidencia, con un 17,1% del total (tabla 3).

## Discusión

En nuestro medio es bien conocida la elevada incidencia de rotavirus, y representa una de las principales causas de enteritis en niños pequeños. Datos muy similares a los recogidos en este trabajo son los de Prats et al<sup>7</sup> durante el período de 1992 a 1995, cuando el rotavirus ocupaba la tercera causa, después de *Campylobacter* y *Salmonella*. La etiología de la GEA varía según los grupos de edad, de modo que, en los menores de 6 meses, rotavirus ha sido la primera causa de enteritis; entre los 6 meses y los 2 años ha correspondido a *Campylobacter*, y a partir de los 2 años, a *Salmonella*. Si comparamos nuestros resultados con los de otros autores, ésta no es la tónica general. Así, en Australia<sup>17</sup>, en un estudio realizado entre 1980 y 1993, el rotavirus ha sido el principal agente etiológico en los niños menores de 14 años (el 40% de todos los episodios de GEA), con una baja incidencia de bacterias y parásitos

TABLA 2  
Distribución estacional de rotavirus. Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña, 1995-2002

Estación	Número de casos	Porcentaje	Odds ratio	IC del 95%	p
Verano	193	2,9	-	-	-
Otoño	734	10,9	4,15	3,51-4,90	< 0,001
Invierno	4.541	67,7	70,74	60,60-82,60	< 0,001
Primavera	1.240	18,5	7,66	6,53-8,97	< 0,001

IC: intervalo de confianza.

TABLA 3  
Distribución estacional de adenovirus. Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña, 1995-2002

Estación	Número de casos	Porcentaje	Odds ratio	IC del 95%	p
Verano	70	17,1	-	-	-
Otoño	144	35,2	2,65	1,87-3,70	< 0,001
Invierno	100	24,4	1,57	1,10-2,24	0,009
Primavera	95	23,2	1,47	0,91-1,85	0,029

IC: intervalo de confianza.

(*Salmonella*, 6%, y *Campylobacter*, 3,4%). Sin embargo, los resultados del mencionado estudio se tienen que contemplar con precaución, ya que casi la mitad de las muestras recogidas con sintomatología clínica no se había identificado ningún microorganismo, sobre todo en los niños menores de 6 meses. Respecto al adenovirus, en el presente estudio hemos observado que el porcentaje es superior en los niños menores de 5 años (representa entre el 1,5 y el 7,4% del total de las GEA), y ocupa la cuarta causa de enteritis en este grupo de edad. A partir de los 5 años, la presencia de adenovirus es casi indetectable, y son otras bacterias las que incrementan los porcentajes, de modo que *Shigella* ha supuesto el 3,3% del total a partir de los 10 años de edad.

Aunque en el presente trabajo sólo se han analizado 2 únicos agentes responsables de las enteritis virales, rotavirus y adenovirus 40-41, quedan otros importantes grupos, formados por calicivirus, virus Norwalk y virus Sapporo, astrovirus y coronavirus que, según la bibliografía consultada, ocupan un lugar importante dentro de las GEA virales<sup>1,18</sup>.

El rotavirus se clasifica en 7 grupos: A-G, de los cuales sólo los grupos A, B y C producen enfermedad en seres humanos. Los serotipos/genotipos descritos son: VP7, que confieren G tipo especificidad (de los que se han descrito un total de 15: G1-G15), y VP4, que confiere P de tipo especificidad<sup>19</sup>, de los que se ha determinado 20 genotipos P distintos (P [1]-P [20]). Los rotavirus que predominan en nuestro medio son los grupos A serotipo G1 (entre el 60 y el 90% de los rotavirus), seguidos de G4, G2 y G3<sup>20,21</sup>. Un estudio sobre detección molecular de rotavirus en muestras de aguas residuales encontró, en la población de Barcelona, entre 1998-2003, cepas G1 P [8], G1 P [4] y G3 P [8] entre las más frecuentes<sup>22</sup>. Otros trabajos han detectado también que la combinación G1 P [8] es superior respecto a otros serotipos de rotavirus<sup>20,21</sup>. Cepas de otros serotipos no comunes como G8 y G9 están aumentando en diferentes países. Concretamente en Nigeria, en 1999, el rotavirus G9 se aisló con mayor frecuencia, mientras que en Ghana el serotipo G8 ocupó el 5% de todos los rotavirus<sup>23</sup>.

La situación indica que hay un proceso dinámico en los cambios de serotipos de los rotavirus, de modo que varían según el momento y la geografía del lugar. Este aspecto tiene gran importancia para las investigaciones de futuras vacunas, y es fundamental un buen conocimiento epidemiológico del rotavirus en los lugares en que la variedad antigénica es elevada y la morbilidad y mortalidad son también alarmantes. Por ello, sería necesario que la vacuna contuviera los serotipos que circulan en el momento y en el lugar donde se implante la vacunación. A pesar de la variedad de serotipos en determinados países, no existe correlación entre serotipos y gravedad clínica; en general, en las formas clínicas leves, las moderadas o las graves, el serotipo G1 es el más frecuente<sup>24</sup>.

Los rotavirus han representado más del 90% de los casos frente al 5,7% de adenovirus 40-41. Al comparar estos porcentajes con los de otros estudios<sup>25-27</sup> en los que se han detectado, además, otros virus (astrovirus y calicivirus), el rotavirus ha sido la principal causa de GEA viral, y ha ocasionado entre el 70 y el 80% de esta afección.

En cuanto al lugar que ocupan los adenovirus 40-41 en la GEA viral infantil, algunos autores lo sitúan como la tercera causa, después del rotavirus y el calicivirus<sup>1</sup>. La incidencia en niños es variable y depende del grado de desarrollo del país<sup>1</sup>, de manera que en los países industrializados la incidencia oscila entre el 1 y el 8%<sup>3,5,26,28</sup>, mientras que en países en vías de desarrollo se sitúa entre el 2 y el 31%<sup>29</sup>. Sin embargo, este intervalo se acorta cuando adenovirus es el único agente responsable de la diarrea y no está en el contexto de una infección mixta. Bon et al<sup>26</sup>, en Francia, han encontrado una incidencia del 3,1% respecto al total de las muestras estudiadas en niños con GEA viral que acudían a la consulta del pediatra, aunque sólo en el 15% de éstas los adenovirus 40-41 eran los únicos agentes causales.

Los calicivirus, tanto los virus Norwalk como los Sapporo, en diversos estudios han presentado porcentajes muy variados de entre el 5,5 y el 22,6%. Así, mientras que en Francia en un estudio acerca de la enfermedad hospitalaria infantil ocupaba la segunda causa tras el rotavirus<sup>26</sup> (el 16,6 frente al 72,2%), en Canadá, en un trabajo basado en la enfermedad hospitalaria y comunitaria infantil, ocupó la tercera causa (5,5%) después del rotavirus y el adenovirus (el 75 y el 9,4% de las muestras positivas, respectivamente). Sin embargo, en otro trabajo llevado a cabo a escala comunitaria por médicos centinelas<sup>21</sup>, el calicivirus se ha situado como el virus de mayor incidencia (44,3%), seguido del rotavirus (40%) y el astrovirus (10%). Estos porcentajes tan variados pueden deberse posiblemente a varios factores. En primer lugar, el estudio estaba dirigido a toda la población (tanto a niños como a adultos); en segundo lugar, el estudio se limitó a un período corto de 6 meses (de invierno a primavera), y en tercer lugar, se trataba de un estudio comunitario, y es posible que en este ámbito el porcentaje sea superior. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el calicivirus es el agente viral que más se asocia a brotes epidémicos<sup>1,30</sup> y, debido a la dificultad de diagnóstico por retraso en la notificación, las estadísticas pueden presentar variaciones de un año a otro.

Respecto al astrovirus, los porcentajes han sido menos variables y han oscilado entre el 2,4 y el 10% en niños pequeños<sup>25-27</sup>. Según el estudio de Marie-Cardine et al<sup>31</sup>, el 23,7% de las enteritis virales han sido causadas por astrovirus; sin embargo, este valor tan elevado puede explicarse, en parte, porque el estudio se centró en 2 únicos períodos invernales, y en esta época es cuando se concentra la mayoría de astrovirus<sup>25</sup>. En este mismo trabajo, el rotavirus se encontró en el 50% de los casos.

Varios trabajos recogen información respecto a infecciones mixtas ocasionadas por estos virus. Entre el 14 y el 17% del total de las GEA virales son originadas por más de un virus<sup>3,21,26,31-33</sup>, y el rotavirus es el agente etiológico que con mayor frecuencia se ha asociado a otros virus (entre un 45 y un 90%). Roman et al<sup>3</sup> han realizado un estudio en niños con enfermedad entérica (bacteriana y viral) y detectaron un 5% de infecciones mixtas. La mayoría de las asociaciones fueron ocasionadas por infección virus-virus respecto a virus-bacterias (el 66,7 frente al 33,3%). En nuestro estudio no se han podido aportar estos datos, ya que no se dispone de este tipo de información.

Durante los 8 años del presente estudio, los rotavirus se han presentado con mayor incidencia en niños pequeños. Si bien la mayor parte de los casos ocurren entre los primeros 2 años de vida, el pico de mayor incidencia ocurre en el grupo de 1 a 11 meses (el 40,8%, según el presente estudio), y más concretamente en el de 6 a 11 meses<sup>25,32,34</sup>. En otros países, como Sudáfrica<sup>32</sup>, en el que las condiciones higienicosanitarias son menos favorables, el porcentaje en este grupo es superior, y llega al 75% de los aislamientos.

Respecto a la distribución estacional, los rotavirus se han presentado preferentemente en invierno. Se han hallado resultados similares que corroboran esta clara distribución invernal; así, en los países del hemisferio Sur, la epidemia de rotavirus aparece entre julio y septiembre<sup>17,25,32</sup> y en los del hemisferio Norte, de diciembre a marzo<sup>13,35</sup>. Sin embargo, en una revisión de diferentes estudios realizados en Sudáfrica<sup>32</sup> se ha mostrado, tras el primer pico en invierno, un segundo pico en primavera. Esta misma distribución se ha descrito en países de clima templado<sup>18</sup>.

Además de ocasionar casos esporádicos, los virus causantes de enfermedad entérica se ven implicados en brotes. El rotavirus es uno de los agentes virales que con mayor frecuencia se asocia a brotes, y esto se debe posiblemente a su elevada excreción en heces, a la baja dosis infecciosa necesaria para producir la enfermedad y a la elevada resistencia ambiental, como la desecación<sup>22</sup>. En Cataluña, durante el período de estudio, se han declarado al Servicio de Vigilancia Epidemiológica 8 brotes causados por rotavirus, con 136 afectados (rango, 3-65 personas). Tres tuvieron lugar en el entorno familiar, 2 en guarderías, 2 en casas de colonias y 1 brote fue comunitario<sup>36-43</sup>. En Jamaica<sup>44</sup>, durante junio y julio de 2003, se observó un aumento en el número de casos de GEA grave, cuyas causas, al investigar, se detectó que en la mayoría de los casos fueron rotavirus, en edades comprendidas entre los 4 meses y los 3 años; fallecieron 8 niños. Respecto al adenovirus no se ha notificado ningún brote. A pesar de ello, puede coexistir más de un virus diferente en el mismo brote, lo que hace preciso que, al llevar a cabo la investigación, se plantee esta posibilidad<sup>45</sup>.

Desde hace años, diversos estudios se han centrado en la descripción de las características epidemiológicas del adenovirus humano, y se ha puesto de manifiesto la relación existente entre determinados serotipos y las diferentes formas clínicas<sup>28,46-48</sup>. Se conocen 51 serotipos, agrupados en 6 subgéneros (A-F). Los serotipos entéricos asociados con más frecuencia a GEA son los 40 y 41, pertenecientes al subgénero F, aunque otros serotipos pertenecientes a los subgéneros A, B, C, D y E también pueden causar diarrea aguda, con menor frecuencia<sup>1,28,46-49</sup>.

En este sentido, Cooper et al<sup>48</sup>, en un estudio realizado en Manchester, encontraron que entre todos los enfermos con clínica

de GEA causada por adenovirus, el 57% de los casos pertenecía a los serotipos 40 o 41; por otro lado, prácticamente todos los adenovirus 40-41 diagnosticados (99%) daban lugar a síntomas relativos a una gastroenteritis. Entre ambos serotipos no se han encontrado diferencias significativas clínicas; así, la diarrea, los vómitos y los síntomas respiratorios fueron los síntomas encontrados con mayor frecuencia (el 100, el 89 y el 32%, respectivamente)<sup>5</sup>.

En nuestro estudio, de acuerdo con las normas de notificación microbiológica, el criterio diagnóstico de GEA por adenovirus ha sido la detección de antígeno en heces de los serotipos 40 y 41, por lo que no se ha podido valorar la circulación de otros serotipos en nuestro medio.

Según la distribución por grupos de edad, el adenovirus se ha encontrado preferentemente en los niños menores de 2 años (67,7%), al igual que los otros trabajos revisados<sup>26,28</sup>. Sin embargo, en las áreas rurales este grupo de edad ha mostrado una incidencia superior (87%)<sup>29</sup>.

En cuanto a la distribución estacional, a pesar de no ser tan llamativa como la de los rotavirus, hemos encontrado un predominio estadísticamente significativo de adenovirus en otoño (de finales de septiembre a diciembre) con un 35,2% de los aislamientos en esta época del año. El resto de las estaciones se han mantenido estables; así, en verano, estación con menor número de casos, se ha concentrado un 17% de los casos. La misma distribución estacional se ha observado en Manchester<sup>48</sup> y Australia<sup>5</sup>. Sin embargo, en Suecia<sup>28</sup> la distribución mensual de los casos es constante pero con un pequeño pico en el mes de julio (el 30% de los aislamientos). Posiblemente estas diferencias se deban, por un lado, a que el estudio sólo ha durado un año y, por otro, a las diferencias climáticas derivadas de la latitud del país.

Entre las limitaciones importantes del presente trabajo cabe destacar que sólo se han analizado rotavirus y adenovirus 40-41, y que otros virus con frecuencias elevadas en la enfermedad entérica, como los calicivirus y los astrovirus, no se han buscado sistemáticamente, ya que para su identificación son necesarias técnicas no rutinarias. Por tanto, hay que valorar con prudencia las frecuencias obtenidas en el presente trabajo.

El SNMC no ha identificado los serotipos para rotavirus. La gran variabilidad antigénica que presenta este virus es un aspecto muy importante que hay que conocer para que la implantación próxima de la vacuna antirrotavirus pueda llevarse a cabo de forma exitosa, y así poder establecer una correcta vigilancia posterior de éste. Para los adenovirus únicamente se han identificado los serotipos 40 y 41, y aunque según la bibliografía consultada son los principales causantes de enfermedad entérica, quedarían otros serotipos por determinar<sup>48</sup>.

Existen casos con enfermedad entérica que no acuden al hospital. Los casos aquí recogidos son en su mayoría hospitalarios, y por tanto reflejan una enfermedad de mayor gravedad, lo que podría hacer variar ligeramente los porcentajes de los agentes etiológicos. Quizá, para conocer la verdadera dimensión de las gastroenteritis en la población, sería necesario, tal y como proponen otros países<sup>50</sup>, la utilización de métodos alternativos de vigilancia que complementen al sistema de notificación microbiológica. Por otro lado, los laboratorios tendrían que disponer de técnicas diagnósticas moleculares específicas (RT-PCR) para poder completar el estudio.

Se puede concluir que el rotavirus es la principal causa de gastroenteritis viral en la infancia, sobre todo en edades tempranas de

la vida, con una clara distribución estacional, preferentemente en invierno. El adenovirus ocupa un papel menor que otros virus, aunque nada despreciable, y según los estudios se sitúa entre la tercera y la cuarta causa de las gastroenteritis virales, después de los calicivirus y los rotavirus. Afecta preferentemente a niños menores de 2 años y aunque se encuentran casos durante todo el año, aparecen con mayor frecuencia en los meses templados: en otoño.

La vacunación contra el rotavirus se hace necesaria y prioritaria, debido a la gran morbilidad y mortalidad que ocasiona este microorganismo, especialmente en los países en vías de desarrollo. Por ello, la OMS<sup>12</sup> recomienda el rápido desarrollo de vacunas nuevas y seguras. En la actualidad existen 2 vacunas que han alcanzado la fase III: una pentavalente, basada en cepas de rotavirus bovino (VP7) y humano (VP4), y otra monovalente de rotavirus humano.

## BIBLIOGRAFÍA

- Willhelmi I, Román E, Sánchez-Fauquier A. Virus causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:247-62.
- 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;60:605-31.
- Román E, Willhelmi 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.
- Durepaire N, Pradie MP, Ploy MC, Mounier M, Ranger-Rogez S, Martin C, et al. Adenovirus from stool samples in a university hospital. Comparison with other main enteropathogens (rotavirus, *Campylobacter*, *Salmonella*). *Pathol Biol* 1995;43:601-10.
- Grimwood K, Carzino R, Barnes GL, Bishop RF. Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol* 1995;33:131-6.
- Lieberman JM. Rotavirus and other viral causes of gastroenteritis. *Pediatr Ann* 1994;23:529-32, 534-5.
- Prats G, Llovet T, Muñoz C, Solé R, Mirelis B, Izquierdo C, et al. Etiología de la enteritis en un hospital general universitario en Barcelona (1992-1995). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:349-56.
- Del Castillo Martín F. Estudio de los principales enteropatógenos en las diarreas infantiles en España. *Med Clin (Barc)* 1992;99:69-74.
- 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.
- Christensen ML. Rotavirus. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press, 1999; p. 999-1004.
- World Health Organization. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:33-8.
- World Health Organization. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:2-3.
- Aristegui J. Vacuna antirrotavirus. En: Salleras LI, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2005; p. 619-29.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Laboratoris declarants al sistema de notificació microbiològica a Catalunya durant l'any 2002. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2002;23:77.
- Domínguez A, Salleras L, Cardena N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002;20:2989-94.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Sistema de notificació microbiològica a Catalunya. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1994;15:53-4.
- Barnes GL, Uren E, Stevens KB, Bishop RF. Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne, Australia, from April 1980 to March 1993. *J Clin Microbiol* 1998;36:133-8.
- Petric M, Tellier R. Rotaviruses, caliciviruses, astroviruses, and other diarrheic viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. Vol 2. Washington: ASM Press, 2005; p. 1404-17.
- Rao CD, Gowda K, Reddy BS. Sequence analysis of VP4 and VP7 genes of nontypeable strains identifies a new pair of outer capsid proteins representing novel P and G genotypes in bovine rotaviruses. *Virology* 2000;276:104-13.
- Willhelmi I, Mier C, Roman E, Colomina J, Prat J, Sánchez-Fauquier A. Epidemiología molecular de rotavirus en niños españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:509-14.
- Chikhi-Brachet R, Bon F, Toubiana L, Pothier P, Nicolas JC, Flahault A, et al. Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40:4266-72.
- Villena C. Vigilancia ambiental molecular de rotavirus grupo A humanos [tesis doctoral]. Barcelona: Facultad de Biología. Departamento de Microbiología. Universidad de Barcelona, 2003.
- Steele AD, Ivanoff B. Rotavirus strains circulating in Africa during 1996-1999: emergence of G9 strains and P[6] strains. *Vaccine* 2003;21:361-7.
- Polanco-Marín G, González-Losa MR, Rodríguez-Angulo E, Manzano-Cabrera L, Camara-Mejía J, Puerto-Solis M. Clinical manifestations of the rotavirus infection and his relation with the electropherotypes and serotypes detected during 1998 and 1999 in Merida, Yucatan, Mexico. *J Clin Virol* 2003;27:242-6.
- Giordano MO, Ferreyra LJ, Isa MB, Martínez LC, Yudowsky SL, Nates SV. The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba City, Argentina: an insight of disease burden. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:193-7.
- Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, et al. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999;37:3055-8.
- Waters V, Ford-Jones EL, Petric M, Fearon M, Corey P, Moineddin R. Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. The pediatric rotavirus epidemiology study for immunization study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:843-8.
- Unno I, Wadell G, Svensson L, Johansson ME. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* 1984;20:365-72.
- Cruz JR, Cáceres P, Cano F, Flores J, Bartlett A, Torun B. Adenovirus types 40 and 41 and rotaviruses associated with diarrhea in children from Guatemala. *J Clin Microbiol* 1990;28:1780-4.
- Nakata S, Honma S, Numata KK, Kogawa K, Ukae S, Morita Y, et al. Members of the family caliciviridae (Norwalk virus and Sapporo virus) are the most prevalent cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan. *J Infect Dis* 2000;181:2029-32.
- Marie-Cardine A, Gourlain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E, et al. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002;34:1170-8.
- 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.
- Simpson R, Aliyu S, Iturriza-Gomara M, Desselberger U, Gray J. Infantile viral gastroenteritis: on the way to closing the diagnostic gap. *J Med Virol* 2003;70:258-62.
- Harrington M, Butler K, Cafferkey M. Rotavirus infection in hospitalised children: incidence and impact on healthcare resources. *Ir J Med Sci* 2003;172:33-6.
- Ling JM, Cheng AF. Infectious diarrhoea in Hong Kong. *J Trop Med Hyg* 1993;96:107-12.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1995. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1996;17:108-15.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1996. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1997;18:135-42.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1997. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1998;19:167-74.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1998. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1999;20:119-26.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1999. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2000;21:97-105.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2000. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2001;22:103-11.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2001. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2002;23:137-46.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2002. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2003;24:132-40.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe rotavirus gastroenteritis among children. Jamaica, 2003. *MMWR* 2003;52:1103-5.

45. Taylor MB, Marx FE, Grabow WO. Rotavirus, astrovirus and adenovirus associated with an outbreak of gastroenteritis in a South African child care centre. *Epidemiol Infect* 1997;119:227-30.
46. Swenson PD, Wadell G, Allard A, Hierholzer JC. Adenoviruses. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. Vol. 2. Washington: ASM Press, 2003; p. 1404-17.
47. Wadell G, Allard A, Johansson ME, Svensson L, Uhnoo I. Enteric adenoviruses. En: Bock G, Whelan J, editors. *Novel diarrhoea viruses*. Ciba Foundation Symposium. Chichester: John Wiley & Sons, 1987; 128: p. 63-91.
48. Cooper RJ, Hallett R, Tullo AB, Klapper PE. The epidemiology of adenovirus infections in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect* 2000;125:333-45.
49. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol* 2003;71:82-93.
50. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, Wall PG, Rodrigues C, 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.