



Nota clínica

La versatilidad del adenovirus humano en el paciente inmunocompetente

Laura Moreno Puerto^a, Beatriz Acosta Navas^b, Francisco Javier Aracil Santos^c

Publicado en Internet:
12-septiembre-2019

Laura Moreno Puerto:
lomoreno4293@gmail.com

Resumen

Palabras clave:

- Adenovirus
- Enfermedad de Kawasaki
- Sepsis clínica

Las infecciones por adenovirus humano se producen especialmente en niños menores de cinco años, se propagan fácilmente y, en algunos casos, son muy contagiosas. La mayoría de las infecciones son autolimitadas, de tipo respiratorio y gastrointestinal, y muchas veces son difíciles de diferenciar de las ocasionadas por otros virus. Excepcionalmente se confunden clínicamente con otros procesos, tal como ocurrió en los dos casos que presentamos. Sería deseable optimizar los métodos diagnósticos para abordar con más precisión estas infecciones y que nos permitan alejarnos de la incertidumbre.

The versatility of human adenovirus in the immunocompetent patient

Abstract

Key words:

- Adenovirus
- Clinical sepsis
- Kawasaki disease

Human adenovirus infections occur especially in children under five years old, spread easily and, in some cases, are highly contagious. The majority of infections are self-limited, affecting the respiratory and gastrointestinal systems, and often are difficult to differentiate from those caused by other viruses. Occasionally they are confused in their clinical expression with other processes, as has happened in the two cases we present. It would be desirable to optimize the diagnostic methods in order to address these infections more accurately and to allow us to move away from uncertainty

INTRODUCCIÓN

Los adenovirus humanos (AdvH) son virus ADN bicatenarios de tamaño mediano y sin envoltura. Se han descrito más de 60 serotipos agrupados en siete especies (A-G), causantes de infección en el ser humano¹. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia e incidencia exactas de las infecciones por AdvH son desconocidas, dado que la mayoría de los casos son autolimitados. En nuestro medio tampoco se dispone de cifras precisas; en el último Informe Anual del Sistema de Información

Microbiológica se aprecia que son una causa importante de enfermedades infecciosas en niños pequeños, especialmente del tracto respiratorio superior². Con menos frecuencia, ocasionan infecciones gastrointestinales, oftalmológicas, genitourinarias y neurológicas. Las manifestaciones respiratorias del AdvH son casi indistinguibles de las ocasionadas por otros virus respiratorios. Además, las infecciones por AdvH pueden mimetizar, en sus manifestaciones clínicas, a enfermedades multisistémicas o infecciones bacterianas graves, como ocurrió en los dos casos que se presentan.

Cómo citar este artículo: Moreno Puerto L, Acosta Navas B, Aracil Santos FJ. La versatilidad del adenovirus humano en el paciente inmunocompetente. Rev Pediatr Aten Primaria. 2019;21:265-9.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente mujer de dos años con febrícula desde hacía nueve días, que presentó fiebre alta (máximo 39,9 °C) en los últimos cinco días, que cedía parcialmente a los antitérmicos. Tos en las 48 horas previas y conjuntivitis bilateral sin secreción en las últimas horas, así como alteraciones labiales que consistieron en enrojecimiento, edema y fisuración. En la exploración destacaba hipertrofia amigdalar con exudado en la amígdala derecha, adenopatía laterocervical derecha de 1,5 cm e hiperemia conjuntival bilateral, con edema y eritema de ambos párpados, pero sin secreción. Tenía los labios enrojecidos, edematosos y fisurados y presentaba lesiones eritematosas en forma de 3-4 placas en tronco, con mínima descamación, que desaparecieron en pocas horas.

En la analítica realizada en el servicio de urgencias se halló leucocitosis 19 700/mm³ (neutrófilos: 68%; linfocitos: 26%; monocitos: 6%; eosinófilos: 0%). Plaquetas: 201 000/mm³. Velocidad de sedimentación globular: 100 mm/h. Proteína C reactiva: 132,3 mg/l. Proteínas totales: 7,8 g/dl. Albúmina: 2,9 g/dl. Resto de parámetros en límites normales.

Ante la sospecha de posible enfermedad de Kawasaki (EK) (cumple cinco de seis criterios: fiebre de cinco días, inyección conjuntival bilateral no exudativa, alteraciones de la mucosa bucal, exantema y adenopatía), ingresó y recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias. La fiebre remitió completamente a las 24 h de recibir el tratamiento, con descenso significativo de los reactantes de fase aguda (RFA).

El estudio virológico descartó infección por virus gripeales, citomegalovirus y parvovirus. Se detectó infección reciente por virus de Epstein-Barr (antígeno de la cápside viral [VCA] IgM positivo límite; VCA IgG positivo; *Epstein-Barr nuclear antigens* [EBNA] IgG negativos). El cultivo faríngeo fue positivo para adenovirus. La ecografía cardiaca no reveló lesiones coronarias al ingreso ni en los controles posteriores.

En la analítica de control a las 2 semanas presentó plaquetas 670 000/mm³, criterio también compatible con el diagnóstico de EK.

Caso 2

Lactante mujer de nueve meses con fiebre de 39,6 °C de 24 horas de evolución, exantema maculopapular en tronco y petequial en miembros inferiores, con irritabilidad llamativa y taquicardia, que fue derivada al servicio de urgencias ante la sospecha clínica de sepsis. En el servicio de urgencias se constataron los hallazgos y se procedió a la expansión de volumen sin mejoría del estado hemodinámico, trasladándose a una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Tras varias horas de monitorización, desaparición del exantema, incluidas las petequias, y comprobación de su estabilidad hemodinámica y orgánica se procedió a su traslado a planta con la sospecha de sepsis clínica, con cefotaxima intravenosa y todavía pendiente de confirmación microbiológica. En la analítica destacó leucocitosis 17 800/mm³ (neutrófilos: 65,2%; linfocitos: 26,3%; monocitos: 7,3%; eosinófilos: 0,4%; basófilos: 0,9%). Plaquetas 486 000/mm³. Proteína C reactiva 122,9 mg/l. Procalcitonina: 2,46 ng/ml. Hemoglobina: 9,4 g/dl (hematócrito: 28,7%; volumen corpuscular medio: 76,4 fL; hemoglobina corpuscular media: 24,9 pg). Coagulación y resto de parámetros en límites normales, salvo fibrinógeno: 734 mg/dl. Normalización de los parámetros en los días sucesivos. Los cultivos de sangre (hongos/bacterias), el cultivo de líquidocefalorraquídeo y el estudio microbiológico de heces fueron negativos. El cultivo del exudado faríngeo fue positivo para adenovirus.

Tras recepción de los resultados y la mejoría clínica de la paciente, se procedió al alta hospitalaria, sin secuelas.

DISCUSIÓN

Las infecciones por AdvH se producen especialmente en niños menores de cinco años, se propagan fácilmente y, en algunos casos, son muy contagiosas. De hecho, ambos casos se detectaron a principios

de primavera y ambas pacientes acudían a la misma clase de una guardería de la zona.

La transmisión se realiza por gotitas de aerosol, fecal-oral y fómites contaminados; con menos frecuencia, por el canal del parto y a partir de trasplantes de riñón e hígado de donante, pudiendo sobrevivir por períodos prolongados en superficies ambientales. Su distribución es mundial, sin incidencia estacional clara, pudiendo producir brotes locales y epidemias³.

Tradicionalmente, las especies de AdvH se clasificaron por hemaglutinación y reacciones de neutralización del suero en diferentes serotipos (1 al 51); posteriormente se identificaron nuevos tipos (52 al 67), mediante secuenciación genómica y análisis computacional y se ha acordado reemplazar el término serotipo por tipo⁴.

Existe un amplio espectro de enfermedades asociadas a las infecciones por AdvH, dependiendo de los serogrupos, serotipos y de sus diferentes tropismos tisulares: el serogrupo A se ha asociado con el tracto gastrointestinal, el serogrupo B con el tracto respiratorio y algún serotipo a conjuntivitis (AdvH tipo 3), el serogrupo D a conjuntivitis, el serogrupo E con infecciones respiratorias y oculares, pero más comúnmente con conjuntivitis y, por último, los subgrupos F y G son los agentes causantes de la gastroenteritis⁴. Las formas graves se han vinculado con los serotipos 7, 5, 21 y recientemente con el 14. No obstante, las manifestaciones clínicas (**Tabla 1**) varían según la edad y el estado inmunológico del paciente. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de enfermedad diseminada y una mayor mortalidad, especialmente los receptores de

trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido⁵.

En cuanto a la asociación de los AdvH y la EK, se dispone de varios artículos científicos que la apoyan. Las características clínicas y epidemiológicas de la EK sugieren una causa infecciosa, aunque no se ha podido demostrar. No obstante, algunas observaciones recientes indican que la detección de AdvH en un paciente con sospecha de EK debe interpretarse con precaución, ya que el aislamiento de AdvH no es infrecuente y no excluye el diagnóstico de EK. Esto es particularmente importante cuando se usa una herramienta de valoración tan sensible como es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁶.

El diagnóstico de EK continúa planteando un desafío, dado que se basa en signos y síntomas clínicos, sin pruebas de laboratorio específicas, especialmente en las formas incompletas, siendo estas las que tienen mayor probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios u otras complicaciones cardíacas⁷.

Dado que la infección por AdvH se puede presentar clínicamente como una EK y que esta no se puede descartar pese a la positividad del cultivo, se decidió tratar con IgIV, siguiendo las recomendaciones actuales⁷, sabiendo además que la eficacia del tratamiento para prevenir la afectación coronaria tiene lugar en los primeros diez días.

Las infecciones por AdvH graves, diseminadas y con compromiso multisistémico son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, malnutridos y neonatos⁵. Si consideramos que la sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desorganizada del huésped a la

Tabla 1. Manifestaciones clínicas por la infección de adenovirus en inmunocompetentes

Respiratorias	Faringitis, catarros (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 21), bronquiolitis, neumonía (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14 y 21), otitis media aguda, síndrome tosferinoide, síndrome respiratorio agudo grave (serotipos 3, 4, 7, 11, 14 y 21)
Oculares	Fiebre faringoconjuntival (serotipos 3 y 7), queratoconjuntivitis epidémica (serotipos 8, 19 y 37)
Gastrointestinales	Gastroenteritis infantiles (serotipos 40 y 41), adenitis mesentérica, hepatitis (serotipo 5)
Renales	Cistitis hemorrágica, nefritis intersticial (serotipos 11, 34 y 35), Uretritis
Neurológicas	Meningitis (serotipo 7), encefalitis (serotipo 7)
Otras	Enfermedad diseminada, miocarditis, miositis con rabdomiolisis, artritis

infección⁸, no es raro pensar que, en nuestra segunda paciente, sana previamente, se actuara como en una sepsis. La taquicardia persistente que presentó la paciente al inicio es un indicador sensible, pero inespecífico, que se observa a menudo en las etapas iniciales del *shock*. La hipotensión es un signo tardío y, los pacientes pediátricos a menudo mantienen la presión arterial a pesar de presentar un *shock* séptico. Por otro lado, los exantemas petequiales plantean un dilema diagnóstico, dada su posible asociación con infecciones potencialmente mortales. Distinguir clínicamente entre procesos virales y bacterianos es un desafío, en especial en el caso de infecciones por adenovirus, ya que produce cuadros de fiebre alta y prolongada en que además se elevan los RFA.

Respecto al diagnóstico de infección por AdvH⁹, el cultivo viral es el estándar de oro, pero el tiempo necesario para observar el efecto citopático característico en las células epiteliales humanas hace que no sea efectivo en pacientes críticos: los resultados están disponibles en 2-7 días para la mayoría de los serotipos (como ocurrió en nuestros casos), y puede tardar hasta 28 días para los serotipos del subgrupo D¹⁰. Todos los serotipos, excepto 40 y 41, causan el citado efecto citopático.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en cambio, permite un diagnóstico rápido de la infección, es muy sensible y específica, y puede usarse para detectar adenovirus en una gran variedad de tejidos. Es especialmente útil en muestras estériles tales como sangre, líquido cefalorraquídeo y tejidos. Un resultado positivo de una muestra de vías respiratorias superiores o heces puede presentar la excreción del virus, por lo que los resultados deben ser interpretados en el contexto clínico. En estos casos, la determinación de la carga viral podría ayudar a diferenciar entre estados de portadores y verdadera infección.

El uso de técnicas de PCR múltiple ha permitido estudiar el grado de coinfección viral y distinguir entre algunos serotipos de adenovirus. Su uso en muestras de sangre en pacientes inmunodeprimidos ha demostrado una asociación entre aumentos o altos niveles de viremia y el riesgo de enfermedad invasiva y de mortalidad.

En los estudios histopatológicos los AdvH causan inclusiones intranucleares características, pero estas pueden ser inespecíficas, por lo que se debe completar el estudio con el cultivo viral, especialmente durante la etapa temprana de la infección. En cuanto a la serología, el anticuerpo IgM específico de AdvH sugiere infección aguda y el aumento cuádruple o mayor de los anticuerpos IgG específicos de AdvH confirma una infección reciente.

Las recomendaciones para tratar estas infecciones se centran en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los pacientes con trasplantes alogénicos. En el resto de los pacientes el tratamiento es sintomático, ya que rara vez los AdvH causan cuadros graves en adultos y niños sanos.

En cuanto a la vacunación, actualmente se recomienda solo para los militares de EE. UU. Son vacunas orales frente a los tipos de adenovirus 4 y 7, que fueron aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. en marzo de 2011.

CONCLUSIÓN

Los AdvH se asocian a síndromes y manifestaciones clínicas inespecíficas, de modo que el diagnóstico debería confirmarse en caso de brotes de infección y en pacientes individuales con manifestaciones graves. Se necesitan estudios prospectivos con tipificación molecular y medición de la carga viral para aclarar el desafío diagnóstico de la EK con detección incidental de AdvH. Además, las infecciones graves por adenovirus pueden imitar, por la clínica y las alteraciones de laboratorio que ocasiona, a infecciones bacterianas potencialmente graves.

En los últimos años, la PCR se ha convertido en el método diagnóstico de elección, debido a su rapidez y alta sensibilidad y especificidad para la detección de AdvH en muestras de cualquier origen y en todo tipo de pacientes, con el objetivo de poder orientar el tratamiento de una forma más específica. El tipado podría proporcionar información adicional, especialmente en casos de sospecha de brotes epidémicos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

AdvH: adenovirus humanos • **EBNA:** *Epstein-Barr nuclear antigens* • **EK:** enfermedad de Kawasaki • **IgIV:** inmunoglobulina intravenosa • **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa • **RFA:** reactantes de fase aguda • **VCA:** antígeno de la cápside viral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Han G, Niu H, Zhao S, Zhu B, Wang C, Liu Y, et al. Identification and typing of respiratory adenoviruses in Guangzhou, Southern China using a rapid and simple method. *Virol Sin.* 2013;28:103-8.
2. Sistema de Información Microbiológica, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2016. En: Instituto de Salud Carlos III [en línea] [consultado el 10/09/2019]. Disponible en <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=13/12/2018-8676bce649>
3. Rebelo-de-Andrade H, Pereira C, Gíria M, Prudencio E, Brito M, Cale E, et al. Outbreak of acute respiratory infection among infants in Lisbon, Portugal, caused by human adenovirus serotype 3 and a new 7/3 recombinant strain. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1391-6.
4. Ghebremedhin B. Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol.* 2014;4:26-33.
5. Chuang Y, Chiu C, Wong K, Huang J, Huang Y, Chang L. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:37-40.
6. Jaggi P, Kajon A, Mejias, Ramilo O, Leber A. Human adenovirus infection in Kawasaki disease: a confounding bystander? *Clin Infect Dis.* 2013;56:58-64.
7. Rowley AH. The complexities of the diagnosis and management of Kawasaki disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:525-37.
8. Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst F, Rea T, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315:762-74.
9. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:441-62.
10. Muñoz F, Flomenberg P. Diagnosis, treatment and prevention of adenovirus infection. En: UpToDate [en línea] [consultado el 10/09/2019]. Disponible en www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-adenovirus-infection