

Pruebas de detección rápida de virus en heces en Atención Primaria



M. I. Lostal Gracia¹, T. Arana Navarro², M. J. Aldea Aldanondo³

¹CS Amparo Poch. Zaragoza. España.

²CS Sagasta. Zaragoza. España.

³Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

¿EN QUÉ CONSISTEN?

Son test rápidos, sencillos y fiables, para la detección cualitativa de antígenos de rotavirus (RV) en muestras de heces humanas. Frecuentemente incluyen también la detección de antígenos de adenovirus.

Los métodos más habituales son técnicas inmunológicas, enzimoimmunoensayo (EIA), aglutinación con látex y, más recientemente, inmunocromatografía. Según la evaluación de procedimientos microbiológicos de la Sociedad Española de Inmunología y Microbiología Clínica (SEIMC), la EIA tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99% pero es un procedimiento largo que requiere equipo específico, mientras que la inmunocromatografía es una de las más utilizadas, al no requerir instrumental especial y presentar valores de sensibilidad y especificidad muy similares al EIA^{1,2}.

Otros métodos para detectar rotavirus, como la inmunomicroscopía electrónica, necesitan apoyo de laboratorio especializado. Técnicas moleculares como la transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) se han generalizado como método de laboratorio para la detección de RV en heces y en otras muestras clínicas, suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

Existen numerosos test comercializados basados en la inmunocromatografía. La prueba se realiza mediante un dispositivo que contiene un pocillo, donde la muestra se mezcla con un conjugado unido a anticuerpos monoclonales antirrotavirus y, según la prueba, también antiadenovirus.

Requieren una mínima manipulación, son rápidas, se obtienen resultados entre 10 y 30 minutos, y son sencillas de realizar e interpretar, como se puede observar en la breve descripción que se adjunta en la [Figura 1](#).

¿CUÁNDO ESTÁN INDICADAS?

Los RV son el principal agente causal de gastroenteritis (GEA) con deshidratación en niños menores de 5 años, aunque también puede afectar adultos y ancianos. La distribución es universal, la prevalencia más alta en meses fríos y la transmisión es fecal oral, pero se ha observado que ni la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias ni la lactancia materna son suficientes para evitar su transmisión, por lo que afecta de igual manera a los niños de países industrializados. Solo la vacunación se ha mostrado eficaz en su prevención; la vacunación universal es recomendable³.

Se han identificado varios subtipos de RV denominados desde la A hasta la H; solo los grupos A, B, y C infectan a los seres humanos y el grupo A es el más común.

Los adenovirus, después de RV y norovirus, son los principales patógenos de la GEA vírica. Se agrupan en 6 especies (de la A a la F) con más de 50 serotipos. Las infecciones intestinales son causadas predominantemente por los serotipos de adenovirus 40 y 41 (especie F). Aunque la prevalencia es variable, se detectan adenovirus en el 4-14% de muestras de heces de niños con GEA⁴.

Cómo citar este artículo: Lostal Gracia MI, Arana Navarro T, Aldea Aldanondo MJ. Pruebas de detección rápida de virus en heces en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2018;11(3):164-9.

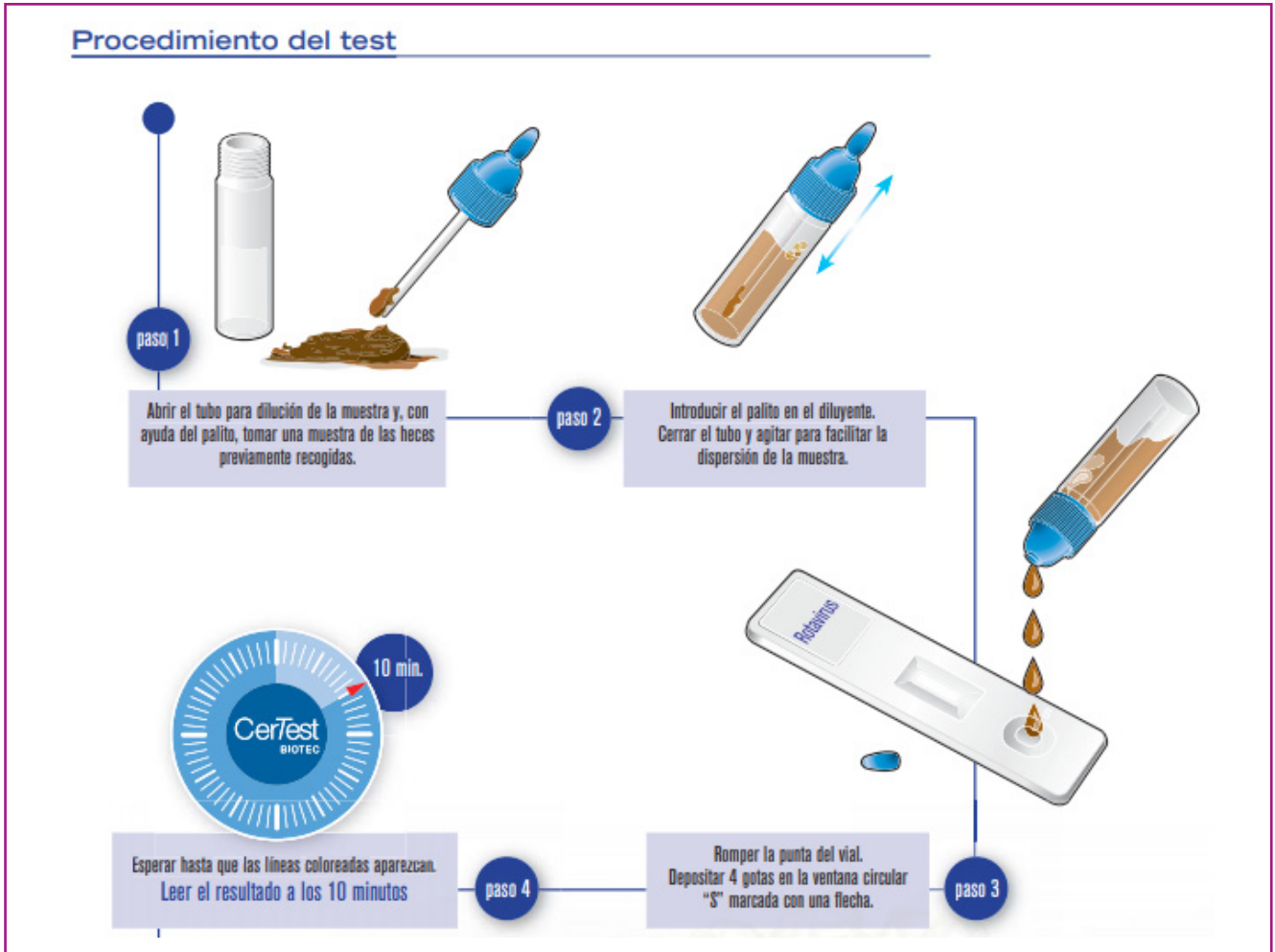


Figura 1. Instrucciones para realizar el test.

El espectro clínico de la infección por RV presenta límites amplios: puede cursar de manera asintomática, dar lugar a una diarrea acuosa con duración limitada, pero también diarrea grave con vómito, fiebre y deshidratación. Estudios más recientes han mostrado cómo la infección por RV puede causar enfermedad sistémica⁵.

La gravedad de las manifestaciones clínicas depende del serotipo o subtipo, la edad y condiciones previas de salud, pero es más grave si la GEA está producido por RV que si lo es por otro virus. En la [Tabla 1](#) se muestran las diferencias clínicas entre GEA por rotavirus y otra etiología. Se observó en este estudio que los casos de deshidratación se produjeron solo en pacientes no vacunados⁴.

Aunque en los países desarrollados no es causa habitual de muerte, sí que provoca una alta morbilidad y un coste económico directo e indirecto alto⁶ y es causa frecuente de consulta de primer nivel y urgencias hospitalarias. Se considera que 1 de cada 70 casos va a requerir asistencia hospitalaria.

Dada la falta de especificidad de la sintomatología, que no permite un diagnóstico etiológico en aquellos casos en que sea conveniente su identificación, la detección se realiza únicamente mediante técnicas de análisis.

El diagnóstico rápido del agente etiológico permite instaurar el tratamiento adecuado, que en el caso de la GEA por RV es de sostén, realizando una rehidratación adecuada y administrando probióticos orales⁷, y evita el uso innecesario de antibióticos⁸.

Asimismo, permite implantar medidas preventivas para evitar la transmisión comunitaria, y en el caso de pacientes hospitalizados, la infección nosocomial, que afecta sobre todo a pacientes ingresados por enfermedades respiratorias, dada la coincidencia estacional del rotavirus con el virus respiratorio sincitial. En niños hospitalizados por GEA se ha encontrado hasta un 50% de muestras positivas de rotavirus⁴.

Sin embargo, dado que es conocido que la mayor parte de los casos de GEA en menores de 5 años son víricos, no se recomienda realizar de forma sistemática a todos los casos atendidos en

Tabla 1. Resumen de las características principales de los pacientes incluidos en el estudio. Comparación en función de que su etiología fuese o no por rotavirus⁴.

	GEA rotavirus (n = 27)	GEA no rotavirus (n = 24)	p
Casos	27 (52,9%)	24 (47,1%)	NS
Varones	19 (70,3%)	14 (58,3%)	<0,01
Edad media en meses	16,7 (13,6)	21,8 (14,4)	<0,01
Ingreso hospitalario	17 (63%)	9 (37,5%)	<0,01
Días de estancia hospitalaria en días	6,7	4,5	<0,01
GEA nosocomial	7 (41,1%)	3 (33,3%)	NS
Deshidratación	62,9% (47% moderada, 53% leve)	45,8% (100% leve)	<0,01
Puntuación media escala de gravedad en puntos	12 (5)	9,9 (5,1)	<0,01
Vacunación frente a rotavirus	2 (7,4%)	9 (37,5%)	<0,01
Coinfección	5 (18,5%)	2 (8,3%)	<0,01

el primer nivel un test rápido, pues en la mayoría de los casos no va a cambiar de entrada las recomendaciones terapéuticas, encarece la asistencia y aumenta la carga asistencial del personal sanitario, debiendo seleccionar de forma individualizada aquellos pacientes que por su situación clínica puedan considerarse de más riesgo de presentar complicaciones, como lactantes no vacunados, pretérminos⁹ o afectos de malnutrición, déficits inmunitarios o enfermedades crónicas, sobre todo, respiratorias, que conlleven hospitalizaciones frecuentes. También aquellos niños que, por sus circunstancias sociales desfavorecidas, convivencia con familiares inmunocomprometidos o por su dificultad en acceder a servicios de Urgencias, requieran una vigilancia más estrecha. Recordemos que el rotavirus es causa más frecuente de GEA grave que otras etiologías⁴.

¿CUÁLES SON LOS DATOS QUE HAY QUE VALORAR?

Se han realizado múltiples ensayos para comprobar la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de ICT comercializadas, comparándolas con los resultados obtenidos en las mismas muestras de heces con RT-PCR^{1,2,8,10}.

Aunque en algún estudio se observó, de forma inesperada, baja especificidad de uno de los test para detectar rotavirus (Vikia Rota-Adeno, bioMérieux, Francia), mostrando un número de falsos positivos en población con alta cobertura vacunal¹⁰, revisiones posteriores más recientes mostraron alta sensibilidad y especificidad de diferentes ensayos comerciales analizados, entre los que se incluyó el test Vikia Rota-Adeno^{1,2,8}. En la [Tabla 2](#)

se adjuntan los resultados de uno de los últimos análisis en los que se resumen sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN) de 7 pruebas comerciales de ICT¹.

En el estudio mencionado, la sensibilidad agrupada de los siete métodos de ICT fue de 75,3 (72,1-78,3) y la especificidad de 99,6 (99,0-99,9), el CPP fue alto (36,8 a 224,4), y el CPN fue bajo (0,221 a 0,312), lo que permite valores de *odds ratio* de diagnóstico altos (158,7-1013,3). La capacidad para detectar RVA está directamente relacionada con la carga viral, ya que las muestras falsas negativas, tenían una carga viral significativamente menor y correspondían a individuos asintomáticos. Las cepas predominantes fueron G9P [8] (34,5%) y G1P [8] (33,6%). No se observaron reacciones cruzadas con los otros virus entéricos probados¹.

Es importante conocer la situación epidémica, pues puede influir en la fiabilidad del test cuando la prevalencia de la enfermedad es baja; fuera de la estación epidémica, el valor predictivo positivo es más bajo y es más probable que se obtengan falsos positivos.

En conclusión, las precisiones diagnósticas de las pruebas de ICT para la detección de RVA son similares, y todas son adecuadas para el diagnóstico rápido de RVA en individuos con síntomas de GEA. Sin embargo, la incapacidad para identificar individuos asintomáticos podría plantear dudas sobre su utilidad en prevención y el control de la transmisión del RVA, por ejemplo, en infecciones nosocomiales. Cuando es necesario detectar cargas virales bajas, se debe considerar RT-qPCR debido a su mejor sensibilidad^{1,2,8}.

Tabla 2. Exactitud diagnóstica de los siete ensayos ICT de rotavirus calculados utilizando 253 muestras de heces¹.

Ensayo (proveedor; identificador)	% de sensibilidad (IC 95)	% de especificidad (IC 95)	Ratio de probabilidad positiva (IC 95)	Ratio de verosimilitud negativa (IC 95)
Immunoquick NoRotAdeno	78,2 (69,3-85,5)	100 (97,5-100)	224,4 (14,1-3,577,2)	0,221 (0,156-0,314)
Vikia Rota-Adeno	77,3 (68,3-84,7)	100 (97,5-100)	221,8 (13,9-3,536,2)	0,231 (0,164-0,324)
Ridaquick Rotavirus / Adenovirus Combi	76,4 (67,3-83,9)	100 (97,5-100)	219,2 (13,8-3,495,2)	0,240 (0,172-0,334)
Combi K -SeT Rota / Adeno	75,5 (66,3-83,2)	100 (97,5-100)	216,7 (13,6-3,454,2)	0,249 (0,180-0,344)
Quick Rota / Adeno	69,1 (59,6-77,6)	100 (97,5-100)	198,5 (12,4-3,167,0)	0,312 (0,236-0,412)
Prueba Nadal Rota-Adenovirus	73,6 (64,4-81,6)	99,3 (96,2-100)	105,3 (14,9-744,8)	0,265 (0,194-0,363)
Rotavirus SD Bioline	77,3 (68,3-84,7)	97,9 (94,0-99,6)	36,8 (12,0-113,4)	0,232 (0,164-0,328)
Agrupado	75,3 (72,1-78,3)	99,6 (99,0-99,9)	85,1 (39,6-183,1)	0,253 (0,224-0,286)

¿CÓMO SE INTERPRETAN?

Es importante seguir unas normas básicas:

- Respetar las instrucciones de cada fabricante, no se pueden utilizar reactivos de otros envases y no utilizar si se supera la fecha de expiración.
- Seguir las recomendaciones según las buenas prácticas de laboratorios en relación con la manipulación de las muestras.
- La lectura de los resultados de la prueba es muy sencilla, pero hay que seguir para su interpretación las indicaciones de cada test. Todos disponen de un inmunorreactivo específico antirrotavirus y, en su caso, también antiadenovirus. Si hay virus en la muestra de heces, se produce inmunorreacción, y aparece una línea de color. Todos disponen de un control de otro color, que aparece también en test negativos, y que indica que la técnica se ha realizado correctamente.
- La sangre en heces puede ser causa de falso positivo.
- El exceso de muestra de heces, puede originar coloración marrón o parda, no valorable, por lo que hay que repetir la prueba diluyendo la muestra.
- La lectura hay que realizarla en el tiempo recomendado por cada fabricante, pues una vez transcurrido, el resultado no tiene valor.

Adjuntamos un ejemplo de lectura de uno de los test de ICT en la Figura 2.

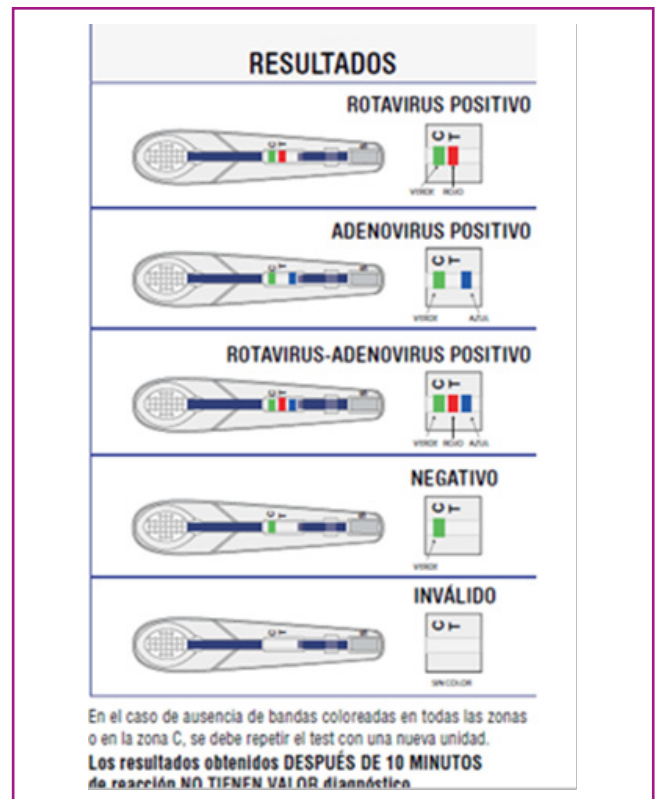


Figura 2. Ejemplo de lectura de uno de los test.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- La prueba rápida para la detección de virus en heces es una técnica sencilla y fiable, que puede mejorar la calidad asistencial prestada en Atención Primaria y en los servicios de Urgencias, sin embargo, no se recomienda realizarla de forma sistemática a todos los pacientes con GEA, sino solo a aquellos que, por sus condiciones físicas o socioeconómicas, puedan considerarse de más riesgo.
- Aunque no existe un protocolo de consenso que indique el grupo de pacientes que se podría beneficiar del test rápido, hay que prestar especial atención a lactantes no vacunados, pretérmino o afectados de malnutrición, déficits inmunitarios o enfermedades crónicas, sobre todo, respiratorias, que conlleven hospitalizaciones frecuentes. También aquellos niños que, por sus circunstancias sociales desfavorecidas, convivencia con familiares inmunocomprometidos o por su dificultad en acceder a servicios de Urgencias, requieran una vigilancia más estrecha.
- Un resultado negativo no excluye una posible infección por rotavirus o adenovirus. La causa de ello puede ser una cantidad demasiado baja de antígeno, lo cual es más frecuente en pacientes asintomáticos y cuando lleva más de una semana de evolución, por lo que es importante realizar la prueba en los primeros días de la clínica.
- El estado epidémico puede influir en la fiabilidad del test. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, fuera de la estación epidémica, el valor predictivo positivo es bajo y es más probable que se obtengan falsos positivos. Sin embargo, en pico epidémico, un resultado negativo es más frecuentemente un falso negativo, por lo que, si persiste sospecha clínica, hay que comprobar con otras técnicas.
- En resumen, las pruebas de ICT son adecuadas para diagnosticar de una forma rápida, en pacientes seleccionados, la infección por rotavirus en nuestras consultas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplon J, Fremy C, Pillet S, Mendes Martins L, Ambert-Balay K, Aho SL, et al. Diagnostic accuracy of seven commercial assays for rapid detection of group a rotavirus antigens. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3670-3.
2. Artiran S, Atalay A, Gokahmetoglu S, Ozturk MA, Balci N, Cakir N, et al. Investigation of rotavirus with various methods in children with acute gastroenteritis and determination of its molecular epidemiology in Kayseri province, Turkey. *J Clin Lab Anal*. 2017;31.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Rotavirus. En: Manual de vacunas en línea de la AEP [en línea] [consultado el 11/09/2018]. Disponible <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35>
4. García Magán C, de Castro López MJ, Llovo Taboada J, Curros Novo C, Puente-Puig M, Sánchez Fauquier A, et al. Caracterización microbiológica de las gastroenteritis agudas virales atendidas en un servicio de pediatría en un área de alta cobertura vacunal frente a rotavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:246-9.
5. Rivero Calle I, Gómez Rial J, Martín Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect*. 2016;72:S98-S105.
6. Álvarez J, Aristegui J, López-Belmonte JL, Pedrós M, Sicilia JG. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine*. 2014;32:3740-51.

7. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. Clinical guideline. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:495-506.
8. Singh S, Prabhu KT, Laghawe A, Kaore N, Jain A. Utility of rapid antigen detection for diagnosis of rota viral infection in children <2 Yrs. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2017;6:1124-8.
9. Antúnez C, Martín M, Ocaña S, Carazo B, Urda, Cardona A, Moreno Pérez D. Impacto de la vacunación frente a rotavirus en la tasa de hospitalización. *Bol SPAO* 2017;11:48.
10. Ye S, Lambert B, Grimwood K, Roczo-Farkas S, Nimmo GR, Sloots TP, et al. Comparison of test specificities of commercial antigen-based assays and in-house PCR methods for detection of rotavirus in stool specimens. *J Clin Microbiol*. 2015;53:295-7.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Kaplon J, Fremy C, Pillet S, Mendes Martins L, Ambert-Balay K, Aho SL, et al. Diagnostic accuracy of seven commercial assays for rapid detection of group a rotavirus antigens. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3670-3. *En este artículo se evalúan siete pruebas de ICT, comparando los resultados obtenidos con los observados con técnicas moleculares como la transcriptasa inversa PCR. El resultado es que todas dan resultados fiables.*

- Álvarez J, Aristegui J, López-Belmonte JL, Pedrós M, Sicilia JG. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review. *Vaccine*. 2014;32:3740-51.
Es interesante pues ayuda a concienciar de la carga que supone la GEA por rotavirus en nuestro medio, que con frecuencia se tiende a infravalorar. Es importante el diagnóstico para mejorar la calidad asistencial y disminuir los costes.
- García Magán C, de Castro López MJ, Llovo Taboada J, Curros Novo C, Puente-Puig M, Sánchez Fauquier A, et al. Caracterización microbiológica de las gastroenteritis agudas virales atendidas en un servicio de pediatría en un área de alta cobertura vacunal frente a rotavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:246-9.
Se realiza una revisión de niños afectados por GEA en nuestro medio. Se describen las características que presentan, incidiendo en la mayor gravedad de la GEA por rotavirus. Es importante por ello el diagnosticar el agente etiológico en pacientes de más riesgo de presentar complicaciones.