

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Brote de conjuntivitis folicular por adenovirus en un centro gerontológico

Juncal Artieda^a, Milagrosa Montes^{b,*}, Diego Vicente^b, Consuelo Martínez^c, Luis Piñeiro^b y Josune Mendiola^b

^a Unidad de Epidemiología, Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Donostia, San Sebastián, Gipuzkoa, España

^c Fundación Zorroaga, Donostia-San Sebastian, Gipuzkoa, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2009

Aceptado el 9 de abril de 2010

On-line el 16 de octubre de 2010

Palabras clave:

Adenovirus
Conjuntivitis
Brote
Transmisión nosocomial

RESUMEN

Introducción: Adenovirus serotipo 4a es un virus respiratorio que causa ocasionalmente conjuntivitis. En el presente trabajo se describe un brote de conjuntivitis folicular que tuvo lugar en un centro gerontológico.

Material y métodos: Descripción del brote e investigación epidemiológica mediante encuesta. Para el estudio microbiológico se recogieron frotis conjuntivales con medios de transporte viral y bacteriano. Adenovirus se detectó mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. El serotipo se conoció mediante secuenciación de un fragmento de los genes hexón y E1.

Resultados: En otoño de 2008 se detectó un brote de conjuntivitis folicular por adenovirus serotipo 4a que afectó al 23% (69/300) de los residentes internos y al 5% (9/180) de los trabajadores de un centro gerontológico de Gipuzkoa. El cuadro clínico fue de duración prolongada (11 ± 5 días). La asociación temporal de los casos sugirió transmisión de persona a persona. Las medidas higienicosanitarias establecidas (asepsia y lavado frecuente de manos, limpieza y desinfección de objetos y superficies) fueron efectivas, interrumpiendo la transmisión de la enfermedad en un breve período.

Conclusión: La rápida detección, identificación del agente causal e implantación de las medidas de control adecuadas pueden disminuir de manera importante el impacto tanto en la salud como en el coste económico de este tipo de brotes.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Outbreak of follicular conjunctivitis caused by adenovirus in a geriatric centre

ABSTRACT

Keywords:

Adenovirus
Conjunctivitis
Outbreak
Nosocomial transmission

Introduction: Adenovirus serotype 4a is a respiratory virus that occasionally causes conjunctivitis. This paper describes an outbreak of follicular conjunctivitis that occurred in a geriatric centre.

Material and methods: Outbreak description and epidemiological research through a survey. For the microbiological study conjunctival swabs were collected using viral and bacterial transport media. Adenovirus was detected by real-time polymerase chain reaction. The serotype was determined by sequencing of a fragment of the hexon and E1 genes.

Results: In autumn 2008 an outbreak of follicular conjunctivitis caused by adenovirus serotype 4a was detected. Twenty three percent 23% (69/300) of residents and 5% (9/180) of workers in a geriatric centre in Gipuzkoa were affected. The clinical symptoms were of prolonged duration (11 ± 5 days). The temporal association of the cases suggested transmission from person to person. The sanitary measures established (asepsia and frequent hand washing, cleaning and disinfection of objects and surfaces) were effective, interrupting the transmission of the disease within a short period of time.

Conclusion: Rapid detection, identification of the causative agent and implementing appropriate control measures can significantly reduce the impact on both health and economic costs of these outbreaks.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los adenovirus humanos, en función de su tropismo celular, pueden producir infecciones respiratorias, oculares, gastroentéricas o cistitis hemorrágica. Dependiendo de sus propiedades de neutralización y hemaglutinación, se clasifican en 51 serotipos y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: milagrosa.montesros@osakidetza.net (M. Montes).

6 especies (A-F). Las infecciones oculares por adenovirus, por algunos consideradas infecciones respiratorias al mantener comunicación a través del canal lacrimal con las vías respiratorias superiores, se presentan más frecuentemente como conjuntivitis foliculares, pero pueden también ocasionar fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis epidémica y conjuntivitis hemorrágica aguda, siendo los serotipos detectados habitualmente el 3, 4, 7, 8, 11, 19 y 37^{1,2}. Las infecciones por adenovirus son de distribución mundial y pueden ocurrir en cualquier época del año, presentándose en forma esporádica o en brotes, estos últimos sobre todo en comunidades cerradas^{3–10}. El período de incubación suele ser de 2 a 14 (hasta 21) días. Adenovirus son excretados en las vías respiratoria e intestinal, considerándose la saliva y las lágrimas contagiosas durante aproximadamente 2 semanas. Su transmisión puede ocurrir también indirectamente a través de objetos, instrumentos y soluciones contaminadas. Las manos, tanto del personal sanitario como de los pacientes infectados, juegan un papel importante en la transmisión de la enfermedad^{11,12}.

El 28 de noviembre de 2008 se notificó al Servicio de Vigilancia Epidemiológica de Gipuzkoa la existencia de un número inusualmente elevado de casos de conjuntivitis folicular entre residentes y trabajadores de una residencia para ancianos dependientes. Todos los casos han sido vigilados por los sanitarios del centro, detectándose el primero el 21 de octubre de 2008 y el último el 7 de enero de 2009. Desde que se comunicó a epidemiología el brote, se monitorizó su seguimiento hasta el 20 de enero de 2009. En este trabajo se refieren las investigaciones epidemiológicas y virológicas realizadas para el estudio del brote y las medidas establecidas para su control.

Material y métodos

La residencia gerontológica está localizada en San Sebastián, Gipuzkoa. El centro acoge a 350 personas, de las cuales 300 son residentes internos (alojados en 2 edificios) y 50 asistentes al centro de día. Los trabajadores del centro eran 180. Se declaró el brote al detectar un aumento en el número de casos de conjuntivitis entre los residentes y el inicio de casos entre los trabajadores. Tras la detección del brote se realizó un estudio epidemiológico descriptivo para su caracterización en el tiempo, espacio y persona. Se estudiaron de forma retrospectiva los casos que habían iniciado síntomas antes de la comunicación a epidemiología (28 de noviembre) y de forma prospectiva el resto. Se definió «conjuntivitis folicular» como la presentación en forma súbita de ojo rojo, con lagrimeo, fotofobia y, en algunos casos, edema palpebral. Cuando la córnea resultó afectada, el diagnóstico fue de queratitis. Se consideró «caso probable» a la persona, residente o trabajadora del centro, que durante el período de octubre de 2008 a enero de 2009 presentó clínica de conjuntivitis folicular o queratitis, y «caso confirmado» a los casos probables en los que, a partir de muestras clínicas oculares (frotis), se identificó adenovirus.

Se recogieron frotis conjuntivales con medios de transporte viral y bacteriano a 17 residentes (2 de ellos contactos muy próximos asintomáticos) y a 6 trabajadores. Adenovirus se detectó mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR), empleando los cebadores Adv-F 5'-TTC-CCCATGGCNCAYAACAC-3' y Adv-R 5'-CCCTGGTAKCCRATRTTGTA-3' y temperatura de alineamiento de 54 °C, como ha diseñado Xu et al¹³. El estudio del serotipo de adenovirus se efectuó mediante secuenciación de un fragmento de los genes E1 y hexón^{9,13}. Se realizó cultivo aerobio bacteriano en medios habituales (búsqueda de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, etc.). Desde la unidad de epidemiología, se diseñó un cuestionario de datos que recogía información correspondiente

a las siguientes variables: sexo, edad, fecha de inicio de síntomas, diagnóstico, tratamiento, fecha de alta y complicaciones, el cual fue completado por el médico del centro. Asimismo, se recordaron las medidas higiénicas habituales: asepsia en las consultas médicas, empleo de guantes desechables, lavado de manos frecuente del personal sanitario¹⁴, colirios de uso individual y desinfección de dispositivos médicos, superficies y mobiliario que hubieran podido estar en contacto con secreciones conjuntivales y nasales. Y se insistió, especialmente, en la higiene frecuente de manos y en que se realizara de forma estricta al hacer la limpieza ocular y aplicar los colirios. A los trabajadores afectados se les separó del centro de trabajo 14 días desde el inicio de la sintomatología en el segundo ojo afectado. El análisis estadístico se efectuó empleando las pruebas de χ^2 o exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas y la de comparación de medias en el caso de las cuantitativas, considerándose significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

De los 300 residentes internos, 104 eran varones y 196 mujeres. La media de edad fue de 82 años (mediana: 86 años; rango: 58–100 años). El primer caso del brote inició los síntomas el 21 de octubre de 2008 y el último el 7 de enero de 2009. En total se presentaron 69 casos entre los residentes internos (tasa de ataque del 23%) y 9 entre los trabajadores (tasa de ataque del 5%). No hubo ningún caso entre los residentes del centro de día. De los 69 residentes enfermos, 52 (75,4%) fueron mujeres y 17 (24,6%) varones (χ^2 no significativa), con una mediana de 86 años de edad, distribuyéndose los casos por igual en ambos edificios. La duración de la enfermedad se conoció en 58 casos, oscilando entre 3 y 40 días (media $11,5 \pm 5,2$ días). El análisis estadístico no puso de manifiesto ninguna asociación entre la duración de la enfermedad y las variables edad y sexo. En el colectivo de trabajadores enfermaron 8 mujeres y 1 varón, con un rango de edad entre 25 y 54 años (mediana 34 años). El 100% de los casos presentó conjuntivitis folicular bilateral y 2 pacientes (un residente y un trabajador) desarrollaron queratitis (2,6%). Todos los casos recibieron atención médica, y aunque por problemas organizativos del centro el brote no se declaró hasta que la tasa basal alcanzó el 10% entre los residentes, ninguno de los afectados precisó ingreso hospitalario. Entre los residentes, el primer caso declarado inició los síntomas el 21 de octubre y el último el 7 de enero. Entre los trabajadores, en 2 casos no se conoció el inicio de la sintomatología, iniciándola los restantes entre el 25 de noviembre y el 2 de enero de 2009. La curva presentó un patrón epidémico de transmisión de persona a persona (fig. 1).

Se detectó adenovirus en 6 de las 21 personas enfermas en que se realizó frotis ocular (28,6%), siendo 4 residentes ($n=15$; 26,7%) y 2 trabajadores ($n=6$; 33,3%). Además se detectó adenovirus en uno de los 2 contactos asintomáticos estudiados. La secuenciación demostró en todos los casos la presencia de adenovirus serotipo 4a. No se detectó ninguna bacteria patógena en los cultivos bacterianos. El brote se consideró finalizado el 7 de enero, un mes tras la declaración a Sanidad.

Discusión

Los adenovirus humanos, aunque son causa frecuente de infecciones esporádicas, ocasionalmente causan brotes de infecciones respiratorias, oftalmológicas o gastrointestinales^{3–10}. El brote de conjuntivitis aquí descrito tuvo lugar en una institución cerrada, en la que conviven 300 residentes, en su mayor parte sin autonomía, por lo que necesitan atención personalizada. La tasa de ataque (el 23% entre los residentes y el 5% entre los trabajadores) fue similar

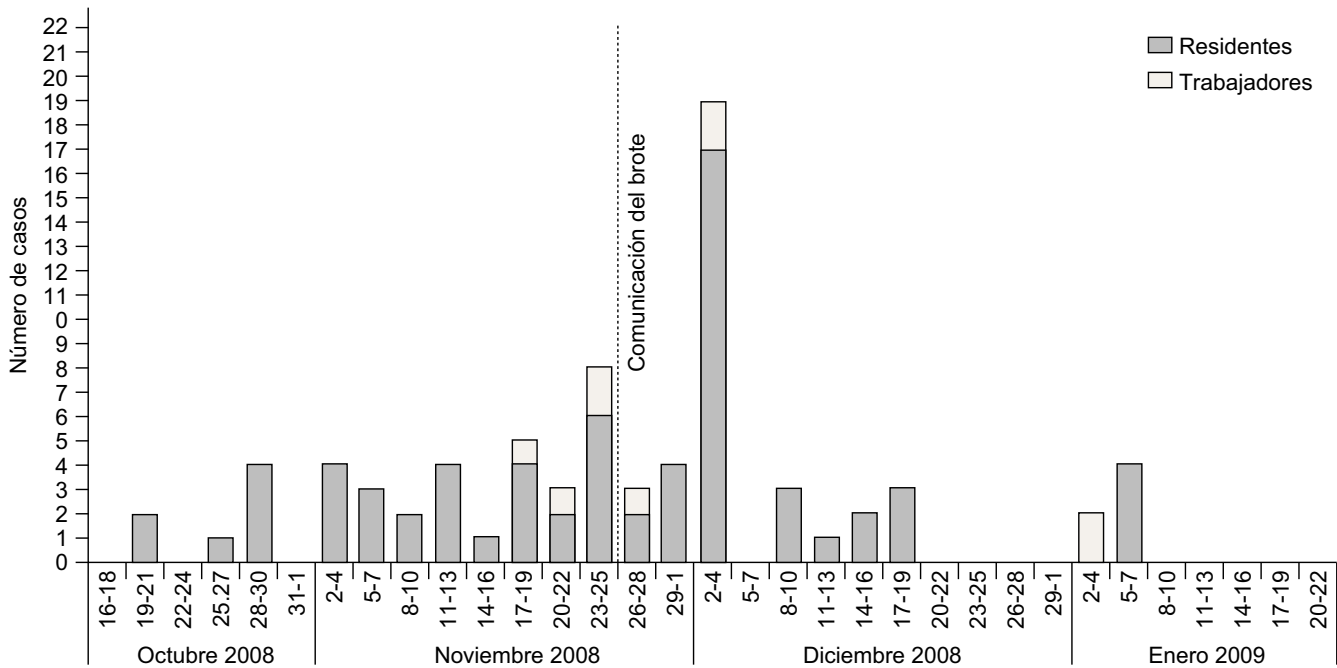


Figura 1. Casos de conjuntivitis folicular según fecha de inicio de los síntomas.

a la publicada por Domínguez-Berjón et al⁷ en un brote de características parecidas al aquí descrito. La tasa de ataque observada y la larga duración del brote (casi 3 meses), subrayan la elevada capacidad de transmisión de los adenovirus, que pueden afectar a una parte importante de la colectividad y ser difíciles de erradicar. El patrón de transmisión fue de persona a persona por la acumulación secuencial de casos, la cual es menos brusca que si el brote tuviera un origen común como alimentos o agua.

Una vez identificado el brote se establecieron las medidas de control referidas y se dieron a conocer a todos los trabajadores del centro (medidas higiénicas y separación del centro de trabajo de los trabajadores afectados), lo que permitió su control. En la transmisión de la enfermedad ocular por adenovirus son muy importantes los fómitemos y manos contaminadas. Por ello se hizo especial hincapié en las recomendaciones para la higiene de las manos publicadas por el Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee¹⁴. Siendo conocidos de que adenovirus son virus no envueltos, muy resistentes a los agentes físicos y químicos¹, lo que les permite mantenerse durante mucho tiempo en las superficies, se recomendó la desinfección con soluciones alcohólicas al 70% o con clorhexidina de todos los artículos e instrumentos de exploración oftalmológica que hubieran podido ser contaminados. A partir de la fecha de adopción de las medidas de control, se constató un importante descenso en el número de nuevos casos.

Basándonos en los hallazgos de Kaneko et al¹⁵, que publicaron la presencia de adenovirus en la conjuntiva de personas asintomáticas durante un brote nosocomial, en el brote que aquí describimos se analizaron muestras de residentes asintomáticos que compartían habitación con pacientes con conjuntivitis y en uno de ellos se detectó adenovirus del mismo serotipo que el causante del brote. Pensamos que será importante en el futuro realizar estudios que analicen si, en el contexto de este tipo de brotes, los portadores asintomáticos desempeñan un papel relevante en la cadena transmisora de la infección.

Conocer el agente causal de un brote facilita la implantación de las medidas de control adecuadas. Los avances obtenidos en los últimos años en las técnicas de diagnóstico molecular para la detección de virus^{13,16} permitieron conocer con rapidez el diagnóstico etiológico de este brote, así como el serotipo de adenovirus implicado. El brote aquí

descrito fue causado por adenovirus serotipo 4, lo cual puede explicar el bajo número de personas que desarrollaron queratitis (el 2,6% de los afectados). Adenovirus serotipo 4 es el único virus humano conocido de la especie E de adenovirus, y con frecuencia causa brotes con manifestaciones oculares y/o respiratorias de diversa gravedad^{6,17-19}. En Japón su circulación parece haber disminuido desde 1993¹⁷, mientras que ha sido el serotipo más frecuentemente detectado entre los reclutas de Estados Unidos desde que cesó la vacunación con los serotipos 4 y 7 en 1999^{18,19}. En nuestra área geográfica, en poco tiempo, hemos detectado 2 brotes causados por adenovirus serotipo 4a, uno de fiebre faringoconjuntival en una piscina de recreo⁶ y el aquí descrito de conjuntivitis folicular en un centro geriátrico. Recientemente, entre algunos serotipos específicos de adenovirus como el 4, 8, 11 y 19 se han descrito variantes genéticas que parecen tener diferente distribución geográfica y virulencia^{4,20,21}. Otros serotipos como el 8 y el 19 se asocian a mayor gravedad en el cuadro clínico, formando en la cornea infiltrados subepiteliales, que pueden persistir durante meses^{2,17,22}.

En conclusión, el impacto tanto en la salud como en coste económico de este tipo de brotes es elevado, como detallan Piednoir et al²³. Su rápida detección, identificación del agente causal e implantación de las medidas de control adecuadas pueden disminuir su duración de modo importante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Echavarría M. Adenoviruses. En: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, editores. Principles and practice of clinical virology, 5th edn. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004. p. 343–60.
- Rajaiya J, Chodosh J. New paradigms in infectious eye disease: adenoviral keratoconjunctivitis. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2006;81:493–8.
- Meléndez CP, Florentino MM, Martínez IL, López HM. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus in medical residents. Mol Vis. 2009;15:557–62.

4. Zhu Z, Zhang Y, Xu S, Yu P, Tian X, Wang L, et al. Outbreak of acute respiratory disease in China caused by B2 species of adenovirus type 11. *J Clin Microbiol.* 2009;47:697–703.
5. Tate JE, Bunning ML, Lott L, Lu X, Su J, Metzgar D, et al. Outbreak of severe respiratory disease associated with emergent human adenovirus serotype 14 at a US air force training facility in 2007. *J Infect Dis.* 2009;199:1419–26.
6. Artieda J, Pineiro L, González M, Muñoz M, Basterrechea M, Iturzaeta A, et al. A swimming pool-related outbreak of pharyngoconjunctival fever in children due to adenovirus type 4, Gipuzkoa, Spain, 2008. *Euro Surveill.* 2009;14:pii:19125.
7. Domínguez-Berjón MF, Hernando-Briangos P, Miguel-Arroyo PJ, Echevarría JE, Casas I. Adenovirus transmission in a nursing home: analysis of an epidemic outbreak of keratoconjunctivitis. *Gerontology.* 2007;53:250–4.
8. Asencio-Durán M, Romero-Martín R, García-Martínez JR, Peralta-Calvo JM, Pérez-Blanco V, García-Caballero J, et al. Brote nosocomial de queratoconjunctivitis epidémica en una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2007;82:73–80.
9. Metzgar D, Osuna M, Kajon AE, Hawksworth AW, Irvine M, Russell KL. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J Infect Dis.* 2007;196:1465–73.
10. Salcedo Miqueleiz MA, Goldaracena Tanco B, Ardanaz Aicua ME, Mazón Ramos A, Moreno Iribas C, Salvo Gonzalo S. Nosocomial and community outbreak of epidemic keratoconjunctivitis in Navarra in 1996. *Rev Esp Salud Pública.* 1997;71:383–90.
11. Yun HC, Prakash V. Transmission of adenovirus serotype 14 in the health care setting. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1935–6.
12. Azar MJ, Dhaliwal DK, Bower KS, Kowalski RP, Gordon YJ. Possible consequences of shaking hands with your patients with epidemic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:711–2.
13. Xu WH, McDonough MC, Erdman DD. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2000;38:4114–20.
14. Boyce JM, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Society for Healthcare Epidemiology of America. Association for Professionals in Infection Control. Infectious Diseases Society of America. Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(12 Suppl):S3–40.
15. Kaneko H, Maruko I, Iida T, Ohguchi T, Aoki K, Ohno S, et al. The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asymptomatic cases during nosocomial infection. *Cornea.* 2008;27:527–30.
16. Damen M, Minnaar R, Glasius P, Van der Ham A, Koen G, Wertheim P, et al. Real-time PCR with an internal control for detection of all known human adenovirus serotypes. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3997–4003. Erratum in: 2009;47:875.
17. Aoki K, Tagawa Y. A twenty-one year surveillance of adenoviral conjunctivitis in Sapporo, Japan. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:49–54.
18. Kajon AE, Moseley JM, Metzgar D, Huong HS, Wadleigh A, Ryan MA, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 4 infections in US military recruits in the postvaccination era (1997–2003). *J Infect Dis.* 2007;196:67–75.
19. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004–2006. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1120–31.
20. Ariga T, Shimada Y, Ohgami K, Tagawa Y, Ishiko H, Aoki K, et al. New genome type of adenovirus serotype 4 caused nosocomial infections associated with epidemic conjunctivitis in Japan. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3644–8.
21. Aoki K, Ishiko H, Konno T, Shimada Y, Hayashi A, Kaneko H, et al. Epidemic keratoconjunctivitis due to the novel hexon-chimeric-intermediate 22,37/H8 human adenovirus. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3259–69.
22. Matsui K, Shimizu H, Yoshida A, Nagaoka E, Nishio O, Okuda K. Monitoring of adenovirus from conjunctival scrapings in Japan during 2005–2006. *J Med Virol.* 2008;80:997–1003.
23. Piednoir E, Bureau-Chalot F, Merle C, Gotzamanis A, Wuibout J, Bajolet O. Direct costs associated with a nosocomial outbreak of adenoviral conjunctivitis infection in a long-term care institution. *Am J Infect Control.* 2002;30:407–10.