



---

---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES**  
**DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

**NÚMERO DE REGISTRO: 254.2017**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR  
CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN  
EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

**TESIS DE POSGRADO**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**INFECTOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DRA. MAYRA ALEJANDRA BONILLA REYNA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA.**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN**

---

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

**Subdirector de Enseñanza e Investigación del Centro Médico 20 de  
Noviembre**

---

**DR. ALFREDO MORAYTA RAMIREZ**

**Profesor titular del Curso de Infectología  
CMN 20 de Noviembre ISSSTE**

---

**DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA**

**Asesor y director de Tesis**

---

**DRA. SOFIA LIZETH ALCARAZ ESTRADA**

**Jefa de la División de Medicina Genómica  
CMN 20 de Noviembre-ISSSTE  
Investigador responsable y Asesor de Tesis**

---

**DR. ALFREDO MORAYTA RAMÍREZ**

**CMN 20 de Noviembre-ISSSTE  
Asesor Técnico de Tesis**

---

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

**AGRADECIMIENTOS**

**En agradecimiento a mis padres,**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

**ÍNDICE**

<b>TEMA</b>	<b>PÁGINAS</b>
<b>I. Título</b>	<b>6</b>
<b>II. Resumen</b>	<b>7</b>
<b>III. Abreviaturas</b>	<b>10</b>
<b>IV. Introducción</b>	<b>11</b>
<b>V. Antecedentes</b>	<b>13</b>
V a. Propiedades de los calicivirus.	
V b. Calicivirus que afectan al ser humano.	
V c. Estacionalidad.	
V d. Patogenia.	
V e. Inmunología.	
V f. Manifestaciones clínicas.	
<b>VI. Planteamiento del problema</b>	<b>31</b>
<b>VII. Justificación</b>	<b>32</b>
<b>VIII. Objetivos</b>	<b>34</b>
VIII a. General	
VIII b. Específicos	
<b>IX. Metodología</b>	<b>35</b>
IX a. Tipo de estudio.	
IX b. Material y métodos.	
IX c. Tamaño de la muestra.	
IX d. Análisis de datos.	
IX e. Descripción de variables.	
IX f. Criterios de inclusión.	
IX g. Criterios de exclusión.	
IX h. Técnicas y procedimiento a realizar	

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

<b>X.</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>41</b>
<b>XI.</b>	<b>Resultados</b>	<b>42</b>
<b>XII.</b>	<b>Discusión</b>	<b>56</b>
<b>XIII.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>60</b>
<b>XIV.</b>	<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>61</b>
<b>XV.</b>	<b>Anexos</b>	<b>63</b>

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

**I. TÍTULO**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

## **II. RESUMEN**

**Introducción** Las gastroenteritis virales representan un problema de salud pública en el país. Los Norovirus (NoVs) son la principal causa en epidemias de gastroenteritis ocasionando más del 90% de gastroenteritis no bacterianas y aproximadamente el 50% de todas las gastroenteritis a nivel mundial. Estos virus pertenecen a la familia *Caliciviridae*. Los pacientes inmunocomprometidos tienen riesgo de presentar episodios prolongados y recurrentes de gastroenteritis por calicivirus. En México no se ha determinado el papel que juegan los calicivirus en la población pediátrica inmunosuprimida.

**Objetivos.** Determinar la prevalencia de *calicivirus* en muestras fecales diarreicas de pacientes pediátricos hemato-oncológicos inmunosuprimidos.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo de cohorte dinámica. Se obtuvieron muestras fecales diarreicas de pacientes inmunocomprometidos y se almacenaron a -80 °C. Se realizó la determinación de muestras positivas a calicivirus, específicamente norovirus, primero por una transcripción reversa y reacción en cadena de polimerasa multiplex (RT-PCR) y posteriormente una reacción en cadena (PCR) multiplex en punto final.

**Resultados.** En nuestro estudio se obtuvieron como síntomas más frecuentes el dolor abdominal (90.5%), fiebre (47.6%), diarrea (100%) y ataque al estado general

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

(51.7%). La correlación entre la presencia de disentería en el cuadro agudo y la probabilidad de infección por Norovirus GII, dio como resultado que en 2 sujetos con detección positiva para calicivirus presentaron disentería, siendo un dato clínico no concluyente en este grupo de estudio al identificarse en uno de los casos coinfección con E. Histolytica; siendo equiparable a lo reportado en la literatura. El mínimo de evacuaciones por día registrados en el grupo fue de 1 y máximo de 10 con una media de 4.19; por otra parte la duración del evento fue entre 1 a 8 días con una media de 3.95 días, del total de sujetos analizados. Correlacionándose lo anterior con lo reportado en la literatura, con un promedio de duración del cuadro de 3 días. Sin embargo en los pacientes inmunocomprometidos se han descrito periodos sintomáticos por más de dos semanas e incluso se han reportado casos hasta de 1 año de duración. El 5% de los pacientes inmunocomprometidos han reportado complicaciones secundarias como deshidratación severa, choque hipovolémico, choque séptico, Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y arritmias cardíacas.

**Conclusiones.** Es limitado nuestro conocimiento actual de las infecciones en esta población por calicivirus en México. Los resultados concuerdan con hallazgos de otros países, donde se observa una alta prevalencia de este virus en población pediátrica con inmunosupresión.

**Palabras clave.** Cáncer, Calicivirus, Inmunosupresión, Gastroenteritis infecciosa,

## **SUMMARY**

**Introduction** Viral gastroenteritis represents a public health problem in the country. Norovirus (NoVs) are the leading cause of gastroenteritis epidemics causing more than 90% of non-bacterial gastroenteritis and approximately 50% of all gastroenteritis worldwide. These viruses belong to the family Caliciviridae. Immunocompromised patients are at risk for prolonged and recurrent episodes of calicivirus gastroenteritis. In Mexico, the role of calicivirus in the immunosuppressed pediatric population has not been determined.

**Goals.** To determine the prevalence of calicivirus in diarrheal fecal samples of immunosuppressed hemato-oncological pediatric patients.

**Material and methods.** Prospective cohort study. Diarrheal fecal samples were obtained from immunocompromised patients and stored at -80 ° C. Calicivirus positive samples, specifically norovirus, were determined first by a reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and second a final point multiplex polymerase chain reaction (PCR).

**Results.**

**Conclusions.** Our current knowledge of infections in this population by calicivirus in Mexico is limited. The results agree with findings from other countries, where a high prevalence of this virus is observed in immunosuppressed pediatric population.

**Keywords.** Cancer, Calicivirus, Immunosuppression, Infectious gastroenteritis

### **III. ABREVIATURAS**

- Norovirus (NoVs)
- Calicivurs Humanos (HuCa)
- Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR).
- Amortiguador de fosfato salino (PBS)
- Ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA)
- Ácido ribonucleico (RNA)
- Transcriptasa reversa (RT)
- Calicivirus Humanos (HuCVs)
- Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
- Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)
- Leucemia Linfoblástica aguda (LLA)
- Neutropenia febril (NF)
- Proteína C reactiva (PCR)
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)
- Horas (h)

#### **IV. INTRODUCCIÓN**

La gastroenteritis es una enfermedad que, a pesar de los controles en calidad de agua y comida así como las estrategias de prevención, sigue siendo un problema a nivel mundial, encontrándose dentro de las primeras causas de defunción infantil en países en vías de desarrollo. Esta enfermedad provoca alrededor de 1.8 millones de muertes infantiles al año. El control de estos padecimientos requiere un conocimiento dirigido específicamente a los agentes causales de la diarrea severa.

Para fines de este estudio se considera diarrea como un cambio en los hábitos intestinales presentando 3 o más evacuaciones no formadas con disminución en su consistencia habitual en un plazo de 24 h o documentación médica de la diarrea por el profesional de la salud tratante. La resolución de la diarrea fue considerada como un período mínimo de 48 h durante el cual se presentaron heces de características normales posterior a evento de diarrea.

Se define Diarrea recurrente como un episodio de diarrea que ocurre al menos 1 semana después pero menos de 4 semanas de haber presentado resolución de la diarrea inicial. Sujetos que experimentaron resolución de la diarrea, pero desarrollaron una recaída antes de cumplir 1 semana posterior al primer evento, se consideró que era la continuación de su episodio de diarrea inicial. La diarrea persistente se definió como duración de la diarrea mayor a 14 días y a diarrea con inicio en la comunidad o habiéndose presentado con 48 h tras el ingreso hospitalario

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

fue descrito como la diarrea asociada a la comunidad. Inicio de la diarrea > 48 h tras el ingreso hospitalario se consideró como la diarrea asociada a cuidados de la salud.

Virus Norwalk y virus Sapporo son virus pertenecientes a dos diferentes géneros (Norovirus y Sapovirus) ambos comprendidos dentro de la familia Caliciviridae un grupo de virus con genomas de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva. Estos virus son llamados comúnmente como Calicivirus humanos (HuCa). La utilización de técnicas de diagnóstico molecular ha permitido determinar que NoVs son la principal causa en epidemias de gastroenteritis en todos los grupos de edades ocasionando más del 90% de gastroenteritis no bacterianas y aproximadamente el 50% de todas las gastroenteritis a nivel mundial. A partir de la gran efectividad que ha tenido la vacuna de rotavirus humano, este agente ha dejado de ser la principal causa de gastroenteritis aguda en la población en general, dando paso a nuevos agentes como los Calicivirus.

Se ha observado previamente que en los pacientes inmunocomprometidos son los más susceptibles a presentar episodios prolongados y recurrentes de gastroenteritis por calicivirus. Las fuentes de infección incluyen familiares, trabajadores de la salud así como agua y alimentos contaminados. Varios estudios han demostrado que la terapia inmunosupresora es un factor de riesgo de infección con Calicivirus.

## **V. ANTECEDENTES**

*Caliciviridae* es una familia de virus que actualmente incluye cinco géneros que difieren entre su organización genómica y sus secuencias genéticas comparadas filogenéticamente. Son cinco géneros que conforman esta familia y se denominan Norovirus, Sapovirus, Vesivirus, Lagovirus y Nebovirus. La primera enfermedad asociada a calicivirus en animales fue descrita en animales en 1932, cuando los brotes de un exantema vesicular restringido a cerdos domésticos ocurrieron en California y se extendieron por los Estados Unidos (Exantema vesicular de la infección por virus del cerdo [VESV], prototipo del género Vesivirus). Aunque no se disponía de herramientas de diagnóstico para identificar el agente causal, las observaciones epidemiológicas sugirieron un origen infeccioso que se transmitió probablemente a través de alimentos contaminados. Los programas extensivos de la esterilización de la alimentación y de la restricción de los tipos del alimento finalmente pararon los brotes en los años 50.

En los años setenta, las cepas de VESV fueron visualizado por microscopía electrónica y se observaron rasgos distintivos en su forma de “cálices” con bordes puntiagudos que recuerdan también a la Estrella de David, lo cual llevo al nombre de Calicivirus (Figura 1). Se observaron calicivirus en muestras de humanos hasta 1972, cuando las partículas virales fueron aisladas de muestras de heces de pacientes con gastroenteritis involucrados en un brote que afectó a los escolares, los profesores y sus contactos en la población de Norwalk, Ohio.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Los estudios demostraron el papel causal de estas partículas redondas y de superficie rugosa visualizadas por la microscopía electrónica, que fueron nombrados agentes de Norwalk (prototipo del género Norovirus). A partir de brotes de gastroenteritis en todo el mundo, se describieron posteriormente muchos virus pequeños similares, de estructura redonda (SRSV). Paralelamente, los investigadores que usan microscopía electrónica para examinar especímenes de heces de los niños con gastroenteritis esporádica y visualizaron partículas pequeñas que no tenían apariencia de SRSVs sino que eran similares a los calicivirus previamente identificados. Estos calicivirus "típicos" ocurrieron en un pequeño porcentaje de muestras de heces de diarrea esporádica y en algunos brotes de gastroenteritis, incluyendo un brote en un orfanato en Sapporo, Japón (prototipo del género Sapovirus).

El análisis bioquímico y genómico de secuenciación confirmó posteriormente que los SRVS (norovirus) y los virus humanos con rasgos morfológicos típicos de calicivirus (sapovirus) pertenecen ambos a la familia Caliciviridae.

En 1984 se observó una hepatitis altamente contagiosa y mortal en conejos europeos criados en China. Este síndrome se propagó alrededor de 7,000 millas a través de Asia en Europa y alcanzó España dentro de 4 años, con una tasa de dispersión de aproximadamente 5 millas (8 kilómetros) por día en un huésped sedentario. En estas poblaciones europeas, experimentaron tasas de mortalidad superiores al 90 por ciento en los 3 días siguientes a la exposición en sus conejos.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Se visualizaron partículas típicas de calicivirus en biopsias de hígados de conejo infectados, de ahí el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV), prototipo del género Lagovirus). Recientemente, se aislaron partículas virales con características filogenéticas de calicivirus asociados a gastroenteritis en bovinos, y fueron reconocidos como un nuevo género, Nebovirus.

Estos resúmenes ilustran la diversidad de las relaciones ecológicas y el amplio espectro de enfermedades (de gastroenteritis leve a hepatitis mortal) asociadas a miembros de Caliciviridae.

## **V a. PROPIEDADES DE LOS CALICIVIRUS**

### Características estructurales del virión

Los Caliciviridae son una familia de virus icosaédricos sin envoltura con un sentido positivo, poliadenilado, con una cadena de ARN de aproximadamente 7,500 nucleótidos de longitud. La microscopía de Cryoelectron y la cristalografía de rayos X han resuelto la estructura tridimensional de miembros representativos de cuatro de los cinco géneros. Las partículas típicas de virión de calicivirus son de 40 nm de diámetro y tienen una simetría icosaédrica  $T = 3$ , conformada por 90 dímeros de la proteína estructural principal, VP1 (Fig 1) VP1, es una proteína de 60 kDa que tiene dos Dominios (S y P) unidos por una bisagra. El dominio S es responsable de la estructura de la cápside y el dominio P sobresale de la concha, generando picos que denotan las depresiones "cuplike" que dan el nombre a esta familia. El ARN

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

genómico está cubierto por la cápside y permanece covalente Unido por su extremo 5 'a la proteína ligada al genoma viral (VPg)

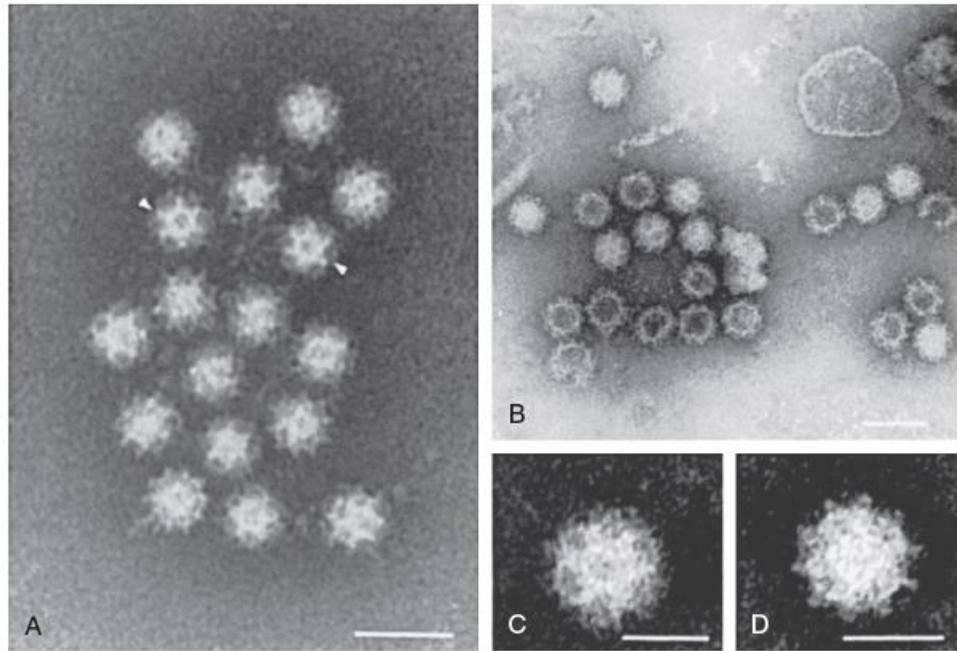


Fig. 1 Partículas de calicivirus humano visualizadas por microscopía electrónica. Las partículas de una preparación purificada de Sapporo / 1982 / Japón muestran copas de superficie distintas y el patrón de estrella de David es visible en algunas partículas (a, puntas de flecha). La tinción de partículas, el tipo de partículas y los desechos en muestras clínicas son variables, lo que frustra el reconocimiento de características estructurales distintas. B, Espécimen de un niño de Houston, Texas, infectado con un sapovirus antigénicamente distinto. Dos partículas de alta magnificación muestran el patrón de estrella de David (c) y las 10 proyecciones de superficie (d) características del calicivirus (especimen de un niño sintomático que asiste a una guardería en Phoenix, Arizona). Barra en a y b = 50 nm; Bar en c y d = 25 nm. *Cherry JD et al. Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious disease. 7a ed. 2014*

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

Relaciones Taxonómicas entre los Calicivirus

Los calicivirus se clasificaron como picornavirus cuando se identificaron inicialmente. Sin embargo, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus decidió separarlos, por lo que la familia caliciviridae fue creada en 1978. El virus de la hepatitis E fue incluido inicialmente en el *Caliciviridae* hasta 1999, cuando fue separado. La familia *Caliciviridae* actualmente comprende cinco géneros: Norovirus, Sapovirus, Vesivirus, Lagovirus y Nebovirus. Según el informe de 2011 del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus, se reconocen las siguientes especies dentro de cada género: virus Norwalk para Norovirus, virus Sapporo para Sapovirus, calicivirus felino y exantema vesicular de virus porcino para Vesivirus, Virus de la enfermedad hemorrágica del conejo para Lagovirus y virus Newbury-1 para Nebovirus (Tabla 1). Además, de acuerdo con la secuencia de todo el genoma y regiones de la cápside, múltiples genogrupos se han clasificado denominados como G con números árabes siguiendo al nombre del genogrupo (por ejemplo, GI.4 para el genotipo 4 del genogrupo I).

Tabla 1 GÉNEROS DE CALICIVIRUS HUMANOS Y ANIMALES		
Género	Huésped	Ejemplos
<b><i>Norovirus</i></b>	Humanos, bovinos, cerdos	Norwalk, Snow Montain y Lordsdale; Jena virus (bovinos)
<b><i>Sapovirus</i></b>	Humanos, cerdos	Sapporo calicivirus 82 / Japón, 86 / Houston, 90 / Houston;

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

		Virus de Manchester y Plymouth; Porcino entérico  Calicivirus
<b>Lagovirus</b>	Conejo, liebre, cerdo, perro, humano, zorro, ratón, pájaro	Virus de la enfermedad hemorrágica del conejo de Europa, Asia, Australia, Nueva Zelandia;  Virus del síndrome de liebres marrones europeas
<b>Vesivirus</b>	Cerdo, gato, chimpancé, león marino, delfín,  Mejillón, nutria de mar, mapache, Isla de Aruba  Serpiente de cascabel	A48; Calicivirus felinos F4, CF1, F65, F9; Pan - 1, Tur - 1;  San Miguel virus del león marino tipos 1 a 17; SMSV-5  Hom-1
<b>Nebovirus</b>	Virus Bovino	Newbury-1

Organización genómica

La organización genómica entre los géneros de calicivirus difieren en el número y el tamaño de los marcos de lectura abierta (ORFs), la presencia de ciertos genes, y la necesidad de escisión postraducciona para la función del producto génico. Los genomas de los norovirus y los vesivirus tienen tres ORFs. ORF1 codifica una poliproteína dividida por una proteasa viral durante la replicación en un conjunto de proteínas no estructurales, incluyendo la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), la nucleósido trifosfatasa, la proteasa y la VPg; ORF2 codifica la proteína de la cápside; Y ORF3 codifica una proteína que parece ser una proteína estructural menor.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Los genes de los ORF2 y ORF3 de estos géneros están incluidos en un ARN subgenómico que se puede transcribir independientemente al ARN genómico. Los sapovirus, lavavirus y nebovirus tienen dos ORFs. ORF1 es una fusión de los ORF1 y ORF2 correspondientes de norovirus y vesivirus, mientras que ORF2 codifica para una proteína estructural menor. En algunas cepas de sapovirus está presente un ORF adicional, en otro marco, en el extremo 5' del gen de la cápside. Los genomas de calicivirus tienen una secuencia de nucleótidos no transcrita altamente conservada en el extremo 5' del genoma completo y en el extremo 5' del gen de la cápside. Además, muchos calicivirus tienen una superposición entre el extremo 5' de ORF1 y el extremo 3' de el ORF2. Ambas características de la organización genómica eventualmente favorecen la recombinación (ver discusión posterior). Las secuencias conservadas de algunas regiones del gen de la cápside han sido blancos apropiados para el diseño del cebador usado en la reacción en cadena polimerasa de transcriptasa inversa RT-PCR. El análisis secuencial de estos fragmentos ha permitido una discriminación precisa entre géneros y genogrupos, equivalente al análisis de secuencias de todo el genoma.

#### **V b. CALICIVIRUS HUMANOS: NOROVIRUS Y SAPOVIRUS**

Las cepas de los virus llamados Calicivirus humanos que son comúnmente recuperadas de la enfermedad de gastroenteritis humana se dividen en dos géneros: Norovirus (principalmente GI y GII) y Sapovirus. Los norovirus y los sapovirus comparten una serie de propiedades.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Epidemiología

Los calicivirus humanos tienen distribución mundial, y los estudios serológicos indican que las infecciones por estos agentes ocurren comúnmente y temprano en la vida, con casi todos los individuos a los 5 años de edad teniendo anticuerpos. Los calicivirus humanos se describen como causantes de gastroenteritis aguda principalmente en dos situaciones distintas: casos esporádicos, endémicos que afectan a niños menores de 5 años de edad y como causa de brotes que afectan a individuos de todas las edades. El norovirus es la segunda causa de diarrea aguda endémica en niños después del rotavirus (antes de la introducción de la vacuna contra el rotavirus), causando entre el 10 y el 20 por ciento de los casos totales y cerca del 20 por ciento de las hospitalizaciones asociadas a diarrea. El sapovirus es comparativamente menos frecuentes, que representan del 1 al 10 por ciento de los casos de gastroenteritis.

Los norovirus son la principal causa de brotes de gastroenteritis, asociadas principalmente con agua y alimentos contaminados, en particular mariscos. Los norovirus representan aproximadamente el 50 por ciento de todos los brotes en países con saneamiento adecuado y más del 90 por ciento de brotes para los cuales no se puede encontrar ninguna causa bacteriana o parasitaria. A diferencia de los norovirus, Sapovirus se conocen principalmente de casos esporádicos de diarrea en niños, aunque los brotes en poblaciones cerradas ocurren.

La mayoría de los brotes de calicivirus humanos son reconocidos en entornos cercanos donde ocurre la exposición común, tales como viveros, guarderías

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

infantiles, escuelas, hospitales, campamentos, hoteles y barcos. En estos brotes, además de la fuente primaria (agua contaminada o alimentos), la propagación de persona a persona también juega un papel importante en la prolongación de la duración del brote. Se ha descrito una larga persistencia de brotes de gastroenteritis por norovirus y se ha asociado con secreción asintomática persistente en manipuladores de alimentos, contaminación continua de la superficie y re exposición a la misma cepa de alimentos contaminados. Las tasas de ataque primario en los brotes con frecuencia son altas, cercanas al 30 por ciento, y las tasas de ataque secundario oscilan entre 5 y 30 por ciento.

Aunque se ha sido descrito para los calicivirus humanos diversidad genética y antigénica, principalmente para el Norovirus, se ha descrito un claro predominio de genotipos específicos y se han producido grandes cambios en la prevalencia relativa de estos genotipos durante los últimos 40 años. Por ejemplo, el virus Norwalk, prototipo de las cepas GI.1 y las cepas estrechamente relacionadas parecen haber sido los norovirus predominantes en los años setenta en varias regiones estudiadas. Posteriormente, el virus de Snow Mountain (Prototipo de cepas GII.2) y cepas relacionadas predominaron, mientras que las cepas dentro del grupo que contiene el prototipo de virus de Norwalk (GI) se encontraron con poca frecuencia (<5%). Desde mediados de 1990, las cepas GII.4 han surgido y se han esparcido de forma global. Representando actualmente más del 80 por ciento de los norovirus identificados. La distribución de los linajes GII.4 difiere notablemente de una región

a otra y / o con el tiempo, lo que podría explicarse, al menos parcialmente, por la presión selectiva debida a la inmunidad adquirida por la población.

### **V c. PATRONES ESTACIONALES**

Tanto las infecciones esporádicas como las asociadas al estallido de Norovirus tienen tendencia a la estacionalidad en el invierno (Fig.2). Se observan excepciones a esta tendencia para la transmisión en algunas fuentes. Las infecciones relacionadas con ciertos alimentos se producirán cuando se cosechan y se ingieren frescos (frutas, ensaladas, mariscos) o se transforman, envían y consumen más tarde (frutas congeladas, hielo). Las infecciones asociadas con instalaciones de recreación como albercas, pueden tener un predominio estacional de verano. Además, la contaminación de los suministros de agua ocurre con mayor frecuencia en situaciones de inundación que resulta en la mezcla de aguas claras y aguas residuales y en situaciones asociadas con la cosecha de mariscos. Una clara prevalencia estacional de Sapovirus no es evidente, pero el predominio del invierno se sugiere de varios estudios.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

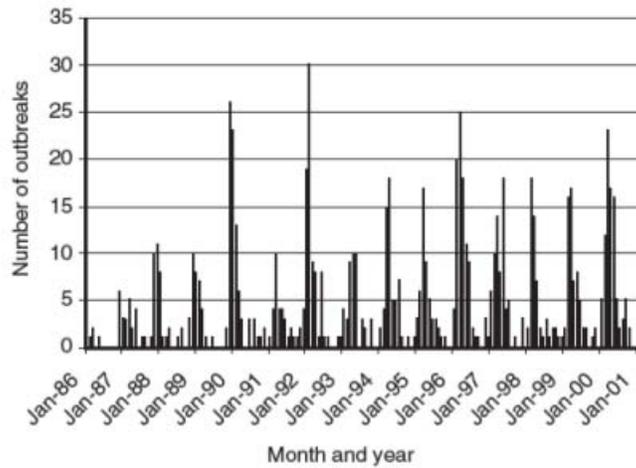


Fig 2. Estacionalidad de 840 brotes virales presuntos en hogares de ancianos en Maryland, 1986 a 2000. Análisis detallados de 20 brotes encontraron norovirus en 18. Green KY, Belliot G, Taylor JL, et al. A predominant role for Norwalk-like viruses as agents of epidemic gastroenteritis in Maryland nursing homes for the elderly. *J Infect Dis* 2002;185:133-46

#### **V d. PATOGENIA**

Los calicivirus humanos no han sido cultivados con éxito en líneas celulares hasta la fecha, y modelos animales todavía están en desarrollo, una situación que ha impedido el completo entendimiento de la patogénesis. La mayor parte de la información en esta área proviene de estudios de voluntarios humanos, ensayos *in vitro* con proteínas similares a virus (VLP) y modelos animales infectados con norovirus murino.

Los estudios de voluntarios humanos realizados en los años setenta mostraron un grupo de individuos que parecían resistentes a la infección por el virus Norwalk

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

después del desafío incluso con altas dosis víricas. El mecanismo propuesto para este riesgo diferencial era la ausencia o presencia de HBGAs en la mucosa digestiva que podría actuar como receptor del huésped. Los HBGA son oligosacáridos presentes en secreciones humanas y epitelios y son parte del sistema inmune innato. La expresión de HBGAs en la mucosa está controlada por la actividad de una fucosil transferasa (FUT2), que es responsable de la síntesis del antígeno H, el precursor de los antígenos A y B. Los individuos portadores de una mutación inactivante de FUT2 no expresan HBGAs en sus epitelios, son eventualmente resistentes a Norovirus, y se denominan no secretadores, mientras que sujetos con FUT2 activo normal expresan estos oligosacáridos y se denominan secretores.

Más recientemente, los estudios de desafío voluntario, las encuestas epidemiológicas y los ensayos *in vitro* han apoyado el papel de estas estructuras de azúcar en la fijación del virión de Norovirus. Se ha descrito un patrón de fijación de HBGA específico del genogrupo *in vitro* que podría estar relacionado con la susceptibilidad específica de la cepa. El estatus de “secretor” no explica completamente las diferencias observadas entre los individuos infectados y no infectados por todas las cepas de Norovirus. Es probable que se impliquen mecanismos adicionales y siguen siendo un campo de investigación en curso.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

## Patología

El conocimiento sobre los mecanismos patogénicos del calicivirus humano ha sido limitado por la falta de un modelo animal preciso. Las muestras de biopsia de intestino delgado obtenidas de voluntarios infectados con Norovirus en estudios de desafío que evaluaron principalmente el prototipo del virus de Norwalk han dado algunas pistas patológicas. La atrofia vellosa, el desorden del epitelio, la hiperplasia de la cripta, la vacuolización citoplasmática y el infiltrado inflamatorio de la lamina propia han sido descritas en muestras de biopsia duodenal / yeyunal obtenidas de individuos infectados con virus de Norwalk.

Estos cambios morfológicos se han evidenciado tanto en pacientes sintomáticos como en sujetos asintomáticos infectados y tan pronto como pocas horas antes de comenzar las manifestaciones clínicas. No se han descrito partículas virales ni efectos citopáticos específicos en enterocitos. Los cambios histológicos se resuelven después de 2 semanas en individuos inmunocompetentes, pero pueden tardar meses en pacientes inmunosuprimidos. Las actividades de sucrosa, trehalasa y fosfatasa alcalina del borde cepillado intestinal de pacientes sintomáticos disminuyen, induciendo un estado mal absorbivo transitorio. No se han determinado las características patogénicas de la infección por sapovirus en seres humanos y se supone que son las mismas que las de los calicivirus de Norovirus.

## **V e. INMUNOLOGÍA.**

La primera barrera contra el calicivirus humano es la inmunidad innata, representada principalmente por HBGA en la superficie del enterocito, que actúa como receptores del huésped. Las personas no detectables que carecen de HBGA en sus epitelios tienen un menor riesgo de infección por Norovirus y gastroenteritis asociada a Norovirus. HBGA presentes en la leche materna humana pueden inhibir la unión de norovirus VLPs a saliva y oligosacáridos sintéticos *in vitro*. Los bebés alimentados con leche materna de madres secretoras tienen un menor riesgo de gastroenteritis causada por Norovirus en comparación con otros patógenos entéricos. Aunque la infección por calicivirus humano desencadena respuestas adquiridas inmunológicas tanto humorales como celulares, la infección por estos agentes puede ocurrir muchas veces en el mismo individuo y a cualquier edad. La inmunidad protectora adquirida a los norovirus parece ser compleja y sigue siendo incompleta. Los voluntarios y los estudios clínicos han demostrado que entre 2 y 3 semanas después de la infección por Norovirus, los anticuerpos específicos del suero pueden ser detectados y persistir durante muchos meses. Los individuos adultos reinfectados por la misma cepa parecen estar protegidos poco después (6 a 14 semanas) Pero se puede infectar de nuevo cuando la exposición se produce entre 24 y 72 meses después del primer desafío. Se ha descrito la reactividad cruzada, pero parece estar restringida a cepas de los mismos genogrupos. No ha sido posible correlacionar los títulos de anticuerpos específicos con la protección, y los individuos con títulos altos de suero y duodeno desafiados con la misma cepa

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

de Norovirus pueden ser incluso más susceptibles que sujetos que tienen títulos más bajos o son seronegativos. Sin embargo, la dosis infecciosa viral dada a los voluntarios en estos estudios de desafío fue varias veces mayor que las dosis infecciosas naturales, y por lo tanto no puede representar el fenómeno de la inmunidad natural. Los ensayos de neutralización viral no han sido posibles, debido a la falta de un sistema de cultivo celular adecuado. Ensayos de bloqueo de HBGA e inhibición de hemaglutinación sugieren que las infecciones naturales son seguidas por la producción de anticuerpos.

#### **V f. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El período de incubación después de la exposición al Norovirus oscila entre 12 y 60 horas, con una media de 24 horas. La excreción de Norovirus en heces comienza tan pronto como 15 horas después del desarrollo de la infección, picos durante el segundo día y persiste por lo menos 7 días y hasta 2 meses en individuos inmunocompetentes. También se han detectado norovirus en vómitos, lo que sugiere la posibilidad de propagación por aerosol o dispersión de partículas de vómito. La enfermedad suele caracterizarse por un episodio autolimitado de diarrea no sangrienta, náuseas, vómitos y fiebre de bajo grado, de 1 a 2 días en el brote y de 5 a 6 días en los casos endémicos. En los niños mayores de 1 año predominan los vómitos, mientras que en los lactantes y adultos la diarrea tiende a predominar. Esta presentación clínica es indistinguible de la de otros patógenos entéricos. Un amplio espectro de enfermedades puede ocurrir que van desde pacientes

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALCIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

asintomáticos excretores a una enfermedad grave con deshidratación que requiere hospitalización. En general, los casos de gastroenteritis por calicivirus humano son más leves que los casos de infecciones por rotavirus, a pesar de que estos agentes pueden representar hasta el 20 por ciento de diarrea asociada hospitalizaciones en niños menores de 5 años.

Se han descrito infecciones crónicas sintomáticas en individuos inmunocomprometidos. Aunque la característica predominante de las infecciones por calicivirus humano principalmente gastrointestinal, algunos investigadores han descrito ARN viral en muestras de suero, lo que sugiere la posibilidad de infecciones sistémicas ocasionales; convulsiones febriles y no febriles durante gastroenteritis por norovirus. Los factores específicos asociados con la gravedad clínica no han sido claramente identificados; las cepas de norovirus GII.4 se asociaron con casos más graves en un estudio. Las enfermedades por sapovirus también son indistinguibles de otras gastroenteritis causadas por otro patógenos, en un estudio durante la hospitalización por una enfermedad de sapovirus se observó que tenían malabsorción prolongada, hemorragia rectal franca, deshidratación severa y acidosis, otros síntomas característicos de gastroenteritis, y leucopenia transitoria.

En casos esporádicos, los calicivirus humanos son casi indistinguibles por presentación clínica de otras causas virales y tóxicas de gastroenteritis. Las personas con infecciones asociadas a calicivirus tienden a tener menos fiebre y más vómitos que si estuvieran infectadas con otros agentes

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Es limitado nuestro conocimiento actual de las infecciones por calicivirus en niños inmunocomprometidos y hasta donde es nuestro conocimiento en México no se ha realizado tal estudio de prevalencia. Lee *et al.* (2008) reportaron a un niño de 10 años con diarrea crónica después de dos meses de recibir un trasplante de hígado, páncreas y de intestino delgado. Se detectaron NoVs y Adenovirus en las múltiples muestras tomadas durante un periodo de 114 días. En otro estudio Ludwig *et al.* (2008), reportaron 9 casos de niños con desordenes oncológicos y hematológicos. Todos los pacientes presentaron enfermedad diarreica y una excreción viral de norovirus prolongada. Sair *et al.* (2011), reporto 13 niños que recibieron trasplante de células madre hematopoyéticas y requirieron alimentación parenteral y enteral prolongada debido a que presentaron disfunción intestinal grave acompañada de secreción de NoVs que se monitorio por PCR. La secreción viral duro en promedio 150 días resolviendo la infección cuando se recuperó el recuento de las células T de los pacientes. Kundu *et al.* (2013), analizaron por secuenciación, 13 muestras de heces de 5 pacientes positivos por PCR a NoVs y el análisis filogenético mostro que los virus de 3 de los pacientes estaban relacionados lo que sugiere contaminación cruzada entre ellos lo cual permitió determinar la dirección de la transmisión nosocomial. Munir *et al.* (2014), realizaron un estudio en Atlanta, EU para determinar la prevalencia de NoVs en niños inmunocomprometidos. Analizaron 92 muestras de niños y 16.3% fueron positivas para NoVs. Los resultados reportados del estudio realizado por Ye *et al.* (2015) en Texas, EU, detectaron positividad a NoVs en un 22% de las muestras analizadas (116 pacientes pediátricos). De estos el 55%

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

requirió hospitalización debido a la diarrea y tres de los pacientes fallecieron por diarrea causada por norovirus.

## **VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las gastroenteritis virales siguen representando un problema de salud pública importante a nivel mundial, que impacta a la población en general y son causa de una elevada morbilidad y mortalidad en la población infantil.

Aunque los estudios de diagnóstico molecular en países desarrollados han permitido conocer la prevalencia y el impacto de los Calicivirus como generadores de infección en pacientes pediátricos inmunocomprometidos, su impacto en países en vías de desarrollo aun es poco conocido.

Actualmente en nuestro país no existe un estudio de prevalencia de las infecciones por éstos virus en población pediátrica inmunocomprometida, ni las características clínicas específicas con las que se presentan los cuadros de infección causados por éstos patógenos.

## **VII. JUSTIFICACIÓN**

A partir de la gran efectividad que ha tenido la vacuna de rotavirus humano, este agente ha dejado de ser la principal causa de gastroenteritis aguda en la población en general, dando paso a nuevos agentes como los Calicivirus encontrándose como el agente causal más importante de gastroenteritis por virus en todo mundo.

Es menester conocer las características clínicas y la prevalencia de éste virus en las infecciones de pacientes pediátricos inmunocomprometidos ya que mientras no contemos con los datos epidemiológicos característicos de estas infecciones en éste grupo etario de la población mexicana no se podrán tomar medidas de prevención, manejo, y vigilancia epidemiología respectiva para aminorar sintomatología, detener transmisión lineal y reducir los costos de ingreso y estancia intrahospitalaria en los pacientes onco-hematológicos de la coordinación de pediatría de nuestra institución.

Por lo que este estudio nos permitirá:

- 1.-Conocer la prevalencia de calicivirus como agentes causantes de diarrea infecciosa en pacientes inmunocomprometidos en nuestra institución
- 2.- Determinar los patrones de presentación clínica, factores de riesgo específicos y características genotípicas de aquellas gastroenteritis causadas por calicivirus.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

- 3.- Efectuar un plan de control epidemiológico particular para pacientes hospitalizados que presenten diarrea infecciosa por calicivirus, disminuyendo coinfecciones y tiempo de tratamiento con antimicrobianos no necesarios
- 4.- El análisis de los datos recolectados contribuirán para la mejora de la práctica médica.

## **VIII. OBJETIVOS**

### **VIII a. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de calicivirus como agentes causantes de diarrea infecciosa en pacientes pediátricos inmunocomprometidos adscritos a nuestro Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

### **VIII b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Determinar la frecuencia y prevalencia de calicivirus causantes de gastroenteritis en pacientes pediátricos con inmunosupresión.
- 2.- Determinar las características epidemiológicas particulares, los signos y los síntomas que acompañan los cuadros de diarrea infecciosa por calicivirus.
- 3.- Determinar las patologías de base en la población pediátrica inmunosuprimida que presentarán con mayor frecuencia infección por calicivirus.
- 4.- Determinar la prevalencia los distintos genotipos virales en las gastroenteritis por calicivirus en la población estudiada.

## **IX. METODOLOGÍA**

### **IX a. TIPO DE ESTUDIO**

- Estudio Prospectivo de cohorte dinámica

### **IX b. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se obtendrá información de expedientes de pacientes incluidos en el estudio en el período comprendido de Marzo del 2016 a Marzo del 2018, en los cuales se halla establecido el diagnóstico o la sospecha de gastroenteritis aguda por Norovirus genotipo II, en pacientes menores a 18 años de edad hospitalizados o adscritos al Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

### **IX c. UNIVERSO DE TRABAJO**

- Pacientes hospitalizados o adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con el diagnóstico de Cáncer, en el servicio de hematología pediátrica, oncología pediátrica, Infectología pediátrica y admisión continua pediátrica, los cuales presenten enfermedad diarreica.

### **IX d. ANÁLISIS DE DATOS**

Estadística descriptiva, se utilizarán medidas de tendencia central, proporciones y se presentarán en gráficas y tablas.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Análisis del porcentaje de pacientes con RT-PCR positiva en relación al total de pacientes analizados, así como evaluación sus características sanguíneas, edad y factores de riesgo; se analizarán los datos con el programa estadístico SPSS 24.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO**

- Pacientes menores de 18 años los cuales cuenten con el diagnóstico de cáncer dentro del servicio de hematología Pediátrica y oncología Pediátrica, que se encuentren recibiendo quimioterapia inmunosupresora y presenten un episodio agudo de diarrea.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

**IX e. DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala</b>	<b>Valor</b>
Edad	cualitativa	nominal	Años
Grupo Sanguíneo	Cualitativo	Nominal	A/B/O
Antígeno R/H de Lewis D	Cualitativa	nominal	+/-
Genero	cualitativa	nominal	Masculino /femenino
Vacunación contra rotavirus	cualitativa	nominal	Si/No
Fecha de inicio de tratamiento inmunosupresor	cualitativa	nominal	Día/mes/año
Fecha de terminación de tratamiento inmunosupresor	cualitativa	nominal	Día/mes/año
Fecha de Inicio de diarrea	cualitativa	nominal	Día /mes/año
Fecha de resolución de la diarrea	cualitativa	nominal	Día/mes/año
Número de evacuaciones al día	cuantitativa	continua	Número total de deposiciones/ día
Conteo total de Leucocitos	cuantitativa	continua	Miles/mm <sup>3</sup>
Cuenta absoluta de Neutrófilos	Cuantitativa	Continua	Miles /mm <sup>3</sup>
Cuenta absoluta de Monocitos	Cuantitativa	Continua	Miles/mm <sup>3</sup>
Cuenta absoluta de linfocitos	cuantitativa	Continua	Miles/mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva	Cuantitativa	Continua	Mg/L
Pro calcitonina	Cuantitativa	Continua	Ng/ml
Fiebre	cualitativa	Nominal	Si/No
Dolor abdominal	cualitativa	Nominal	Si/No
Vómito	Cualitativa	Nominal	Si/No
Mal estado general	Cualitativa	Nominal	Si/No
Mialgias	cualitativa	nominal	Si/No
Hospitalización por diarrea	cualitativa	nominal	Si/No
Alimentación parenteral	cualitativa	nominal	Si/No
Diarrea aguda	cualitativa	nominal	Si/No
Diarrea Recurrente	Cualitativa	Nominal	Si/No
Diarrea Crónica o persistente	Cualitativa	Nominal	Si/No

#### **IX f. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico de Cáncer.
3. Pacientes que se encuentren recibiendo quimioterapia inmunosupresora.

Pacientes que presenten enfermedad diarreica aguda estando hospitalizados o en su domicilio y que cuenten con al menos dos síntomas de enfermedad gastrointestinal como diarrea y/o vómito, dolor abdominal, fiebre, malestar general, dolor muscular.

#### **IX g. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Menores de 18 años que no cuenten con diagnóstico de cáncer.
2. Pacientes que no cuenten con quimioterapia inmunosupresora.
3. Pacientes que no acepten participar en el estudio o que no se cuente con consentimiento informado.
4. Pacientes que no presenten síntomas de enfermedad diarreica aguda.

#### **IX h. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO A REALIZAR**

Colecta de muestras. Muestras fecales de aproximadamente 1.5 ml, de menores de 18 años, que presenten un cuadro compatible con gastroenteritis. Las muestras colectadas serán enviadas al laboratorio de virología y se almacenarán a -80 °C.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Determinación de muestras positivas a calicivirus por RT-PCR y PCR multiplex en punto final.

Obtención de ácidos nucleicos con el kit Magna Pure LC Total Nucleic Acid Isolation. Una parte de las muestras fecales se diluyo en una proporción 1:10 con amortiguador de fosfato salino (PBS) y se mezclo suavemente mediante el uso de un vortex. El protocolo se siguió de acuerdo a lo recomendado por el fabricante y a continuación se describe brevemente la metodología. Se tomó 300 µl de la mezcla homogenizada, se le agrego 450 µl buffer de lisis y se agito a temperatura ambiente por 10 minutos. Luego se le agrego 100 µl de proteinasa K (proporcionada en el kit y previamente resuspendido con 5 ml de buffer de elusión) y se incubo a 60 °C por 10 minutos. Al tubo se le agrego 150 µl de perlas magnéticas y se agito 5 min a temperatura ambiente. Posteriormente se le agrego, a cada una de las muestras 700 µl de buffer de lavado 1 (tapón negro), se agitaron con vortex. Los tubos se colocaron en una gradilla con imanes y se les quito el sobrenandante. Se les agrego 700 µl de buffer de lavado 2 (tapón azul y se repitió el paso anterior. El ultimo lavado se realizó con el buffer de lavado 3 (tapón rojo) y finalmente se le agrego 50 µl de buffer de elusión previamente calentado 95 °C. Los ácidos nucleicos se cuantificaron por nanodrop.

2. Obtención de los amplicones. El DNA complementario (cDNA) se obtuvo utilizando la retrotranscriptasa MMLV (Promega) y siguiendo lo sugerido por el fabricante. Brevemente, aproximadamente 150 ng de los ácidos nucleico se utilizaron para realizar la RT-PCR. En un tubo se mezclaron los ácidos nucleicos

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALCIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

extraídos, 4  $\mu$ l del buffer 5x, 2  $\mu$ l de hexámeros, 1  $\mu$ l de nucleótidos trifosfatos, 0-5  $\mu$ l de inhibidores de RNAsas y 0.5  $\mu$ l de la retrotranscriptasa. La mezcla se incubo 1 h a 37 °C.

La PCR multiplex en punto final se realizó usando el Kit Diarrea-V ACE detection (Seeplex, Seegene) en donde se tomo 1.5  $\mu$ l de la mezcla de RT-PCR, 2  $\mu$ l del buffer 5x DVPM, 1.5  $\mu$ l de la solución 8-MOPS y 5  $\mu$ l de la mezcla 2x Multiplex. Esta mezcla se sometió a 40 ciclos de 94 °C por 30 s, 60 °C por 90 s y 72 °C por 90 s. Finalmente los amplicones se observaron en un gel de agarosa al 2% teñidos con SYBR safe. La fotografía del gel se tomó utilizando un foto documentador.

**X. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es prospectivo con riesgo mínimo.

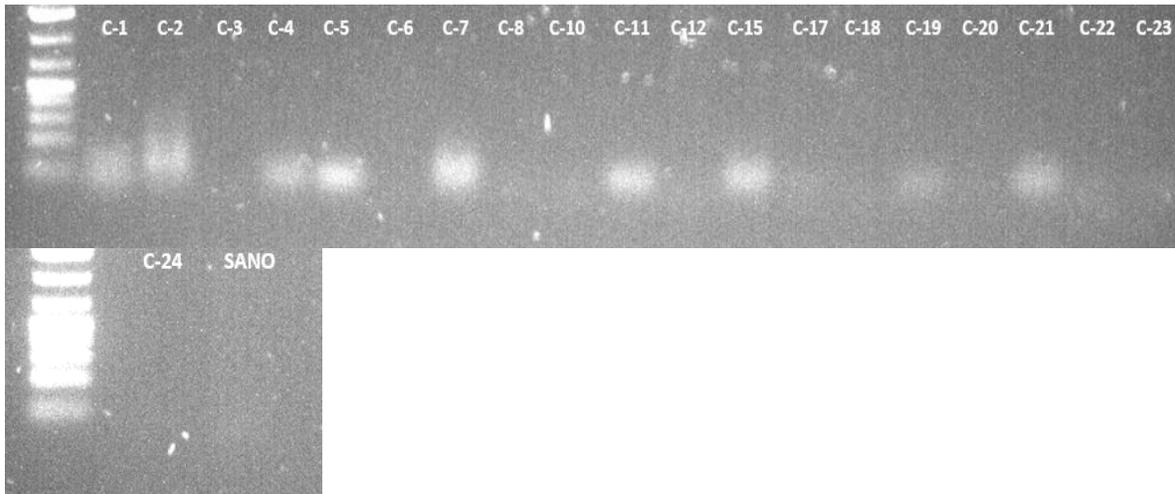
Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

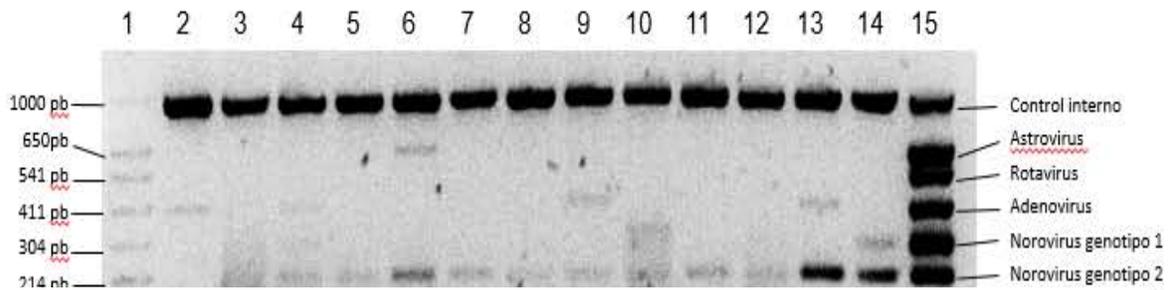
---

**XI. RESULTADOS**

En las imágenes 1 y 2, se muestran los resultados gráficos de las muestras analizadas mediante PCR multiplex punto final, obteniendo 12 muestras positivas para Norovirus genotipo II, de un total de 21 muestras procesadas.



**Fig 1.** Detección de Norovirus por PCR multiplex en punto final. Las muestras que se incluyeron en el protocolo, se les extrajo DNA y RNA, realizándose inicialmente una retro transcripción para generar cDNA. El cDNA se utilizó para realizar una amplificación por PCR multiplex en punto final. Los productos de la reacción se separaron en gel agarosa al 2%, y se tiñeron con colorante SYBR safe.



**Fig 2.** Detección de muestras positivas para otros virus, mediante PCR multiplex en punto final. El carril 1 corresponde al marcador de peso molecular, carril 2 como control negativo y carril 15, control positivo.

Carril 6, muestra positiva para Astrovirus. Carril 9 y 13 positivos para adenovirus.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

Se ejemplifica en la tabla 1, se resumen los 21 casos que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, de los cuales 12 resultaron positivos en la detección de Norovirus genotipo II por RT-PCR triplex; y su relación con hemotipo y género.

**Tabla 1. Resumen de casos**

				Norovirus GII		Otros virus identificados
Hemotipo	A Rh positivo	Género	MASCULINO	1	POSITIVO	NEGATIVO
				2	NEGATIVO	NEGATIVO
				3	NEGATIVO	NEGATIVO
			Total	N	3	3
			FEMENINO	1	POSITIVO	NEGATIVO
	2	NEGATIVO	NEGATIVO			
	Total	N	2	2		
	Total	N	5	5		
	O Rh positivo	Género	FEMENINO	1	POSITIVO	NEGATIVO
				2	NEGATIVO	NEGATIVO
3				NEGATIVO	NEGATIVO	
Total			N	3	3	
MASCULINO			1	NEGATIVO	NEGATIVO	
			2	POSITIVO	ADENOVIRUS	
		3	POSITIVO	ASTROVIRUS		
		4	POSITIVO	NEGATIVO		
		5	POSITIVO	ADENOVIRUS		
		6	POSITIVO	NEGATIVO		
		7	POSITIVO	NEGATIVO		
8		NEGATIVO	NEGATIVO			
9		POSITIVO	NEGATIVO			
10	POSITIVO	NEGATIVO				
11	POSITIVO	NEGATIVO				
12	NEGATIVO	NEGATIVO				
13	NEGATIVO	NEGATIVO				
Total	N	13	13			
Total	N	16	16			
Total	N	21	21			

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

Se ejemplifica en la tabla 2, la frecuencia de los casos positivos para calicivirus genotipo II, correspondiendo al 57.1% de las muestras analizadas. Así mismo expresa en porcentajes la relación de eventos de diarrea aguda con hospitalización, únicamente atribuyéndose como causa en el 14.3 % de los casos. El 95.2% de los sujetos incluidos en el estudio cuentan con el antecedente de tratamiento inmunosupresor.

**Tabla 2. Frecuencia de casos positivos, causa de hospitalización, clasificación del evento y antecedente de tratamiento inmunosupresor.**

		N	Porcentaje marginal
Norovirus GII	POSITIVO	12	57.1%
	NEGATIVO	9	42.9%
Hospitalización por gastroenteritis	SI	3	14.3%
	NO	18	85.7%
Clasificación evento	DIARREA AGUDA	21	100.0%
Recibió tratamiento inmunosupresor	SI	20	95.2%
	NO	1	4.8%
Válidos		21	100.0%
Perdidos		0	
Total		21	
Subpoblación		3 <sup>a</sup>	

a. La variable dependiente sólo tiene un valor observado en 1 (33.3%) subpoblaciones.

Figura 3, muestra el modelo realizado para la comprobación de la hipótesis nula en relación a la asociación de infección por calicivirus en pacientes y antecedente de inmunosupresión, con una P (0.092) estadísticamente no significativa, en consecuencia al tamaño de la muestra.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

**Fig 3. Resumen de pruebas de hipótesis.**

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de los diferentes valores entre Género y Norovirus GI tienen las mismas probabilidades.	Prueba de McNemar para muestras relacionadas	.092 <sup>1</sup>	Retener la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

<sup>1</sup>Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Se ejemplifica en la tabla 3 y gráfico 1, la frecuencia de edad en los sujetos incluidos en el estudio. Siendo el grupo etario más afectado el de 14 a 18 años con un total de 10 casos, que corresponden al 46.7%.

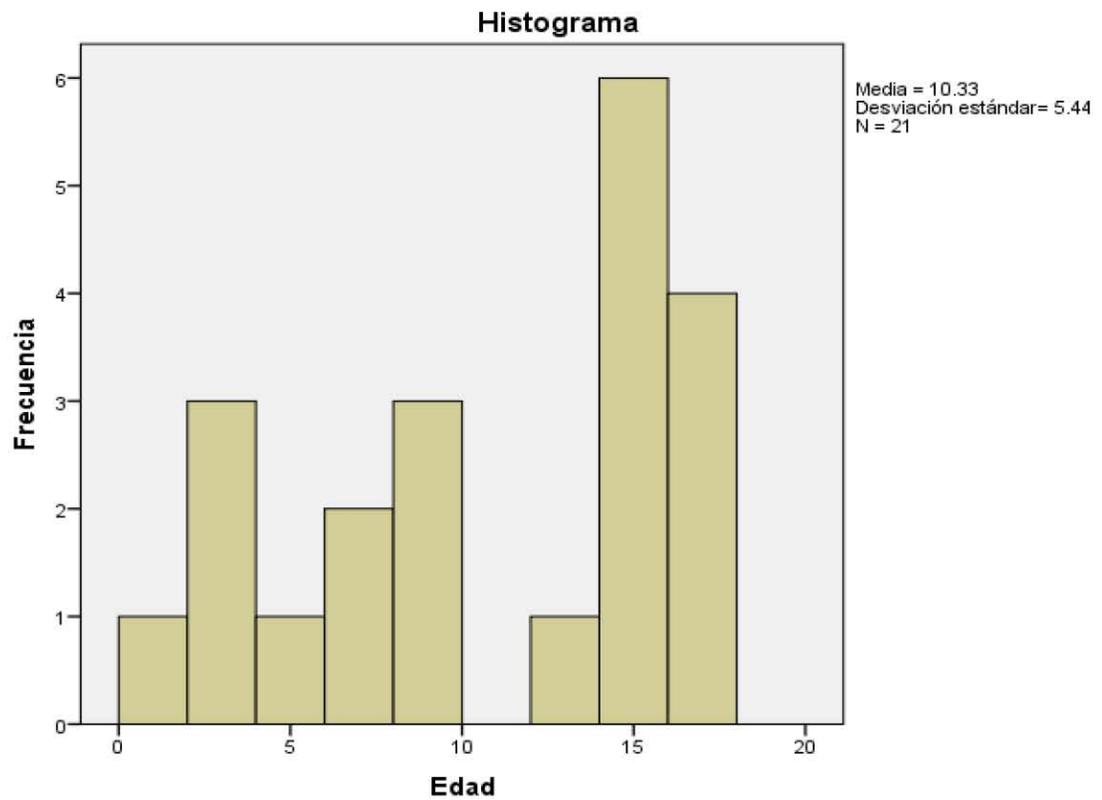
**Tabla 3. Frecuencia por edad**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válido	1	1	4.8	4.8	4.8	
	3	3	14.3	14.3	19.0	
	4	1	4.8	4.8	23.8	
	6	1	4.8	4.8	28.6	
	7	1	4.8	4.8	33.3	
	8	2	9.5	9.5	42.9	
	9	1	4.8	4.8	47.6	
	12	1	4.8	4.8	52.4	
	14	3	14.3	14.3	66.7	
	15	3	14.3	14.3	81.0	
	16	2	9.5	9.5	90.5	
	17	2	9.5	9.5	100.0	
	Total		21	100.0	100.0	

Gráfico 1. Histograma.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---



**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

La tabla 4, corresponde a la media de edad por género de los sujetos incluidos en el estudio, presentando el género masculino una media de 10 años en comparación con la población femenina en la que la media fue de 11.2 años, no presentando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

**Tabla 4. Media de edad por género.**

Género	Media	N	Desviación estándar
FEMENINO	11.20	5	7.497
MASCULINO	10.06	16	4.919
Total	10.33	21	5.444

Se ejemplifica en la tabla 5 y gráfico 2, la frecuencia de casos por género, siendo más frecuente el sexo masculino con 16 sujetos (76.2%).

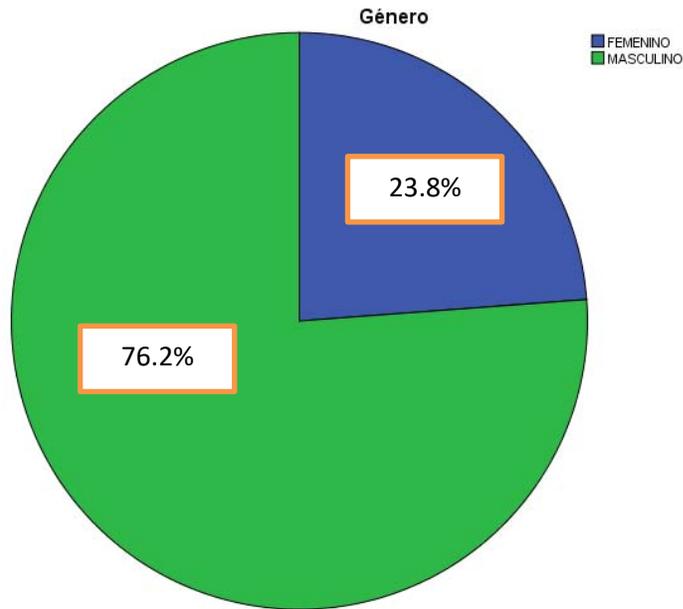
**Tabla 5. Medición de frecuencia de casos por género**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	5	23.8	23.8	23.8
	MASCULINO	16	76.2	76.2	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**Gráfico 2. Porcentaje de sujetos analizados por género.**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---



Se ejemplifica en la tabla 6 y gráfico 3, que el 71.4% de la población analizada tiene como padecimiento de base leucemia linfoblástica aguda, en segundo lugar con el 14.3% corresponde a linfoma no especificado. Así mismo muestra que el 100% de los sujetos incluidos presentan algún tipo de inmunodeficiencia.

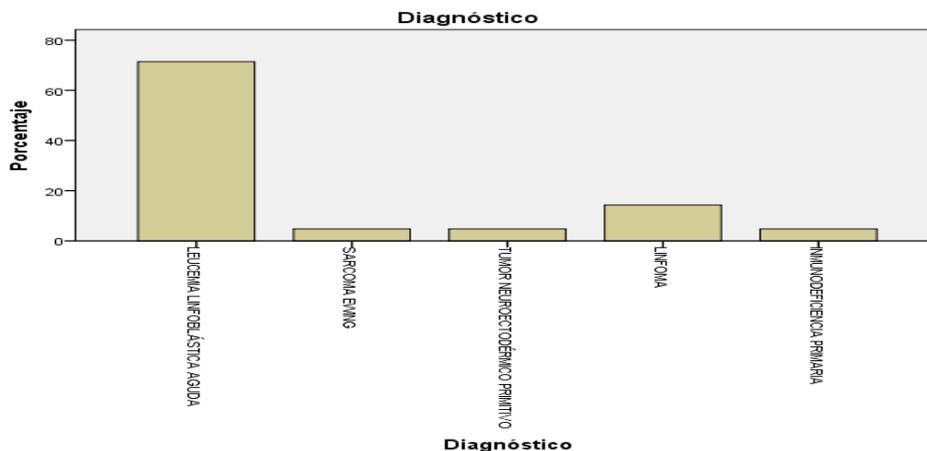
**Tabla 6. Medición de la frecuencia con base en el diagnóstico.**

Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
------------	------------	-------------------	----------------------

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

Válido	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	15	71.4	71.4	71.4
	SARCOMA EWING	1	4.8	4.8	76.2
	TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO	1	4.8	4.8	81.0
	LINFOMA	3	14.3	14.3	95.2
	INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	1	4.8	4.8	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**Gráfico 3. Frecuencia de grupos diagnósticos.**



Se ejemplifica en la tabla 7, el análisis cruzado de casos positivos para Norovirus GII y su relación con el hemotipo; lo cual demuestra una mayor incidencia en paciente con hemotipo O Rh positivo, correspondiendo al 83.33 %, de un total de 12 sujetos.

**Tabla 7. cruzada Hemotipo\*Norovirus GII**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

		Norovirus GII		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
Hemotipo	A Rh positivo	2	3	5
	O Rh positivo	10	6	16
Total		12	9	21

Se ejemplifica en la tabla 8, el modelo de análisis empleado (Chi- cuadrada), mediante la correlación de casos positivos y hemotipo O Rh positivo, siendo en este estudio estadísticamente no significativo ( $P=0.611$ ), por lo que se requiere de una muestra más grande para lograr un valor estadístico significativo.

**Tabla 8. Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.788 <sup>a</sup>	1	.375	.611	.353	
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	.137	1	.712			
Razón de verosimilitud	.782	1	.377	.611	.353	
Prueba exacta de Fisher				.611	.353	
Asociación lineal por lineal	.750 <sup>c</sup>	1	.386	.611	.353	.272
N de casos válidos	21					

a. 2 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.14.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. El estadístico estandarizado es -.866.

Se ejemplifica en la tabla 9, 10, el análisis por tablas cruzadas de sujetos positivos del total incluido (N=21) y estacionalidad, presentándose el mayor número de casos en otoño e invierno, lo cual corresponde al 75% de los sujetos; siendo este porcentaje estadísticamente significativo ( $P=0.044$ )

**Tabla 9. cruzada Estacionalidad\*Norovirus GII**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

		Norovirus GII		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
Estacionalidad	PRIMAVERA	1	3	4
	VERANO	2	5	7
	OTOÑO	6	1	7
	INVIERNO	3	0	3
Total		12	9	21

**Tabla 10. Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	8.604 <sup>a</sup>	3	.035	.034		
Razón de verosimilitud	10.066	3	.018	.055		
Prueba exacta de Fisher	7.804			.044		
Asociación lineal por lineal	6.969 <sup>b</sup>	1	.008	.010	.006	.005
N de casos válidos	21					

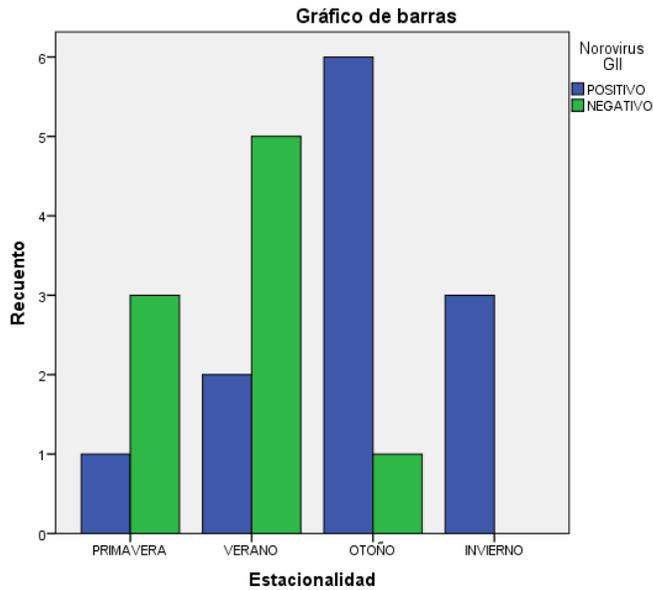
a. 8 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.29.

b. El estadístico estandarizado es -2.640.

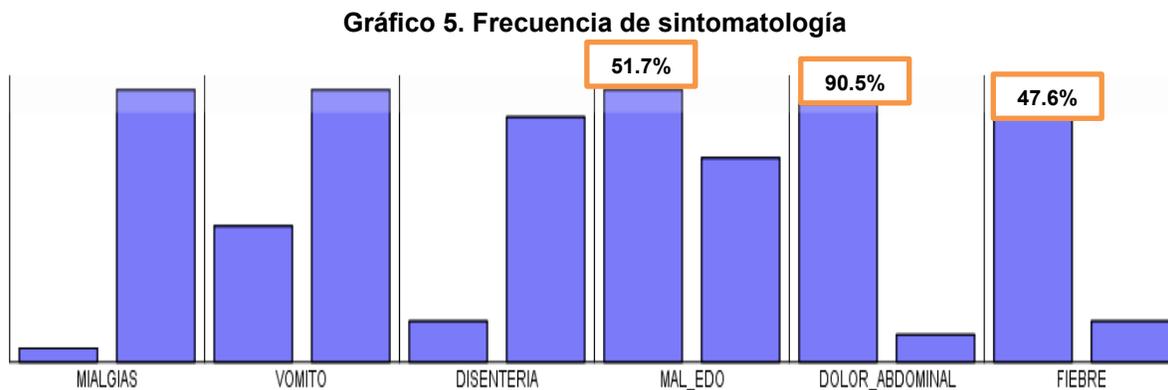
Se ejemplifica en el gráfico, el número de casos positivos por estación del año, presentándose la mayoría de los casos en otoño e invierno.

**Gráfico 4. Estacionalidad**

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**



Se ejemplifica en el gráfico 5 y la tabla 11, la frecuencia en relación a la sintomatología documentada en los sujetos incluidos en el estudio; siendo los síntomas más frecuentes el dolor abdominal (90.5%), fiebre (47.6%) y ataque al estado general (51.7%).



**Tabla 11. Medición de la frecuencia de sintomatología por casos.**

		MIALGIAS			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	1	4.8	4.8	4.8

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

	NO	20	95.2	95.2	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**VOMITO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	7	33.3	33.3	33.3
	NO	14	66.7	66.7	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**FIEBRE**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	18	85.7	85.7	85.7
	NO	3	14.3	14.3	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**MAL ESTADO GENERAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	12	57.1	57.1	57.1
	NO	9	42.9	42.9	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**DISENTERIA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	3	14.3	14.3	14.3
	NO	18	85.7	85.7	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**DOLOR ABDOMINAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	19	90.5	90.5	90.5
	NO	2	9.5	9.5	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

En la tabla 12 y gráfico 6 se ejemplifica la correlación entre la presencia de disentería en el cuadro agudo y la probabilidad de infección por Norovirus GII, obteniéndose como resultado que en 2 sujetos con detección positiva para calicivirus presentaron disentería, siendo un dato clínico no concluyente en este grupo de estudio al identificarse en uno de los casos coinfección con E. Histolytica (Tabla 13).

**Tabla 12. Correlación disentería-casos positivos.**

		Norovirus GII		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
DISENTERIA	SI	2	1	3
	NO	10	8	18
Total		12	9	21

**Tabla 13. Análisis cruzado de coproparasitoscópico-Norovirus GII**

		Norovirus GII		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
COPROPARASITOSCOPI O	NEGATIVO	11	8	19
	E. HISTOLYTICA	1	0	1
	CRYPTOSPORIDIUM	0	1	1
Total		12	9	21

La tabla 14, ejemplifica el mínimo de evacuaciones por día registrados en el grupo fue de 1 y máximo de 10 con una media de 4.19; por otra parte la duración del evento fue entre 1 a 8 días con una media de 3.95 días, del total de sujetos

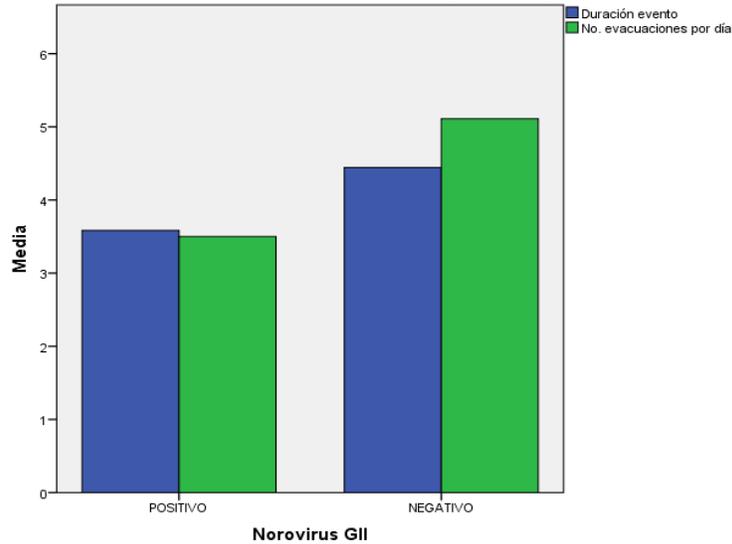
**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

analizados. Correlacionándose lo anterior con lo reportado en la literatura, con un promedio de duración del cuadro de 3 días.

**Tabla 14. Relación número de evacuaciones/día y duración del evento.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Duración evento	21	1	8	3.95	2.247
No. evacuaciones por día	21	2	10	4.19	2.136
N válido (por lista)	21				

**Gráfico 7. Media de No. De evacuaciones por día y duración del evento.**



## **XII. DISCUSIÓN**

Los norovirus constituyen la principal causa de gastroenteritis viral grave en nuestra población, no siendo causa de hospitalización desarrollándose en el 95.2% de los casos la sintomatología durante su hospitalización, siendo esto documentado en varios estudios que establecen a los norovirus como agente causal de infecciones nosocomiales. En una encuesta realizada a 289 hospitales de Estados Unidos que habían iniciado investigaciones de brotes en los 12 meses anteriores, los norovirus fueron los patógenos nosocomiales más frecuentemente detectados, lo que representó 53 de 291 (18,2%) de los brotes confirmados investigados y resultó en la tasa más alta de Unidad hospitalaria.

En nuestro estudio se obtuvieron como síntomas más frecuentes el dolor abdominal (90.5%), fiebre (47.6%), diarrea (100%) y ataque al estado general (51.7%). La correlación entre la presencia de disentería en el cuadro agudo y la probabilidad de infección por Norovirus GII, dio como resultado que en 2 sujetos con detección positiva para calicivirus presentaron disentería, siendo un dato clínico no concluyente en este grupo de estudio al identificarse en uno de los casos coinfección con *E. Histolytica*; siendo equiparable a lo reportado en la literatura.

El mínimo de evacuaciones por día registrados en el grupo fue de 1 y máximo de 10 con una media de 4.19; por otra parte la duración del evento fue entre 1 a 8 días con una media de 3.95 días, del total de sujetos analizados. Correlacionándose lo anterior con lo reportado en la literatura, con un promedio de duración del cuadro de 3 días. Sin embargo en los pacientes inmunocomprometidos se han descrito

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

---

periodos sintomáticos por más de dos semanas e incluso se han reportado casos hasta de 1 año de duración. El 5% de los pacientes inmunocomprometidos han reportado complicaciones secundarias como deshidratación severa, choque hipovolémico, choque séptico, Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y arritmias cardiacas.

Cierres et al. Realizó un análisis de los factores de riesgo para desarrollar enfermedad por norovirus en un hospital universitario y encontró que los pacientes inmunocomprometidos estaban en mayor riesgo de un resultado clínico grave después de la infección por norovirus. Lo cual se corrobora en nuestro estudio una asociación del 100% con inmunosupresión, de los cuales el 71.4% de la población analizada tiene como padecimiento base leucemia linfoblástica aguda, en segundo lugar con el 14.3% corresponde a linfoma no especificado. Ya que los pacientes sometidos a tratamiento quimioterapéutico, así como trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido tienen un alto riesgo para desarrollar infecciones secundario a la inmunosupresión, viéndose afectadas la inmunidad humoral y celular aumentando la susceptibilidad a la infección en el paciente, debido a la incapacidad del hospedero para montar una adecuada respuesta inmunológica contra el patógeno.

Nuestros pacientes presentaron un comportamiento similar a la población mundial, la frecuencia de los casos positivos para calicivirus genotipo II, correspondiendo al 57.1% de las muestras analizadas. Sin embargo en nuestro estudio no se logró establecer una relación entre el patógeno y la presencia de diarrea grave, únicamente atribuyéndose como causa en el 14.3 % de los casos a pesar de que

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

el 95.2% de los sujetos incluidos en el estudio cuentan con el antecedente de tratamiento inmunosupresor.

Existen reportes de casos y estudios pequeños retrospectivos donde se describen infecciones por norovirus con un curso crónico, caracterizados por fiebre, diarrea crónica y deshidratación, otros con datos de aislamiento del virus en heces durante meses posteriores a la primo infección con pérdida de peso, desnutrición que requirió manejo con nutrición parenteral así como datos de neumatosis intestinal, peritonitis y alteración en la barrera mucosa intestinal con evidencia de traslocación bacteriana y muerte. Sin embargo, estos estudios son más bien anecdóticos y no describen a fondo las características clínicas de los pacientes en los que se estudiaban evacuaciones diarreicas en busca de calicivirus. Se ha propuesto como indicador para discernir entre enfermedad por norovirus y una infección asintomática el conteo de cargas virales elevadas, sin embargo la mayoría de los estudios que evalúan la asociación entre concentración viral en heces y manifestaciones clínicas evalúan pacientes inmunocompetentes y reportan resultados heterogéneos.

El estudio comparativo demostró una persistencia del virus en heces que abarco desde 31 días hasta 238 días, sin embargo se requerirán mayor seguimiento posterior al evento diarreico y las características clínicas concomitantes en cada paciente para determinar los factores asociados a una excreción crónica del virus en heces.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

Por lo que en nuestro caso se citará a los pacientes evaluado después de un periodo de 3 meses de la primer prueba para determinar si el paciente persistió asintomático durante su egreso a comunidad o se mantuvo con síntomas gastrointestinales.

Algunas limitaciones de este estudio fue el enrolamiento pasivo de pacientes al estudio, puesto que únicamente los pacientes con los criterios de inclusión que progresivamente se iban presentando se incluían a la base de datos. La excreción del virus por las heces empieza incluso antes del inicio de los síntomas, con un pico máximo al 4º día del inicio de los síntomas y su excreción puede persistir por semanas en individuos inmunocompetentes y por meses en inmunocomprometidos. La rápida identificación y determinación de la etiología de esta enfermedad diarreica es de gran importancia para administrar la terapéutica adecuada y evitar complicaciones.

### **XIII. CONCLUSIONES**

Los norovirus se reconocen cada vez más como un factor de riesgo importante para la diarrea debilitante y la gastroenteritis crónica en pacientes inmunocomprometidos. No se sabe si estos individuos juegan un papel importante en la epidemiología del virus, o son responsables de la transmisión esporádica y ocasional. Existe una necesidad de un tratamiento eficaz en esta población especial de riesgo para eliminar la infección crónica por norovirus y restaurar la función intestinal normal.

La pronta identificación de estos virus en pacientes inmunocomprometidos dependerá de la sospecha diagnóstica y de la posibilidad de contar con herramientas de laboratorio molecular para discernir entre las distintas etiologías infecciosas que provocan diarrea en estos pacientes. Su identificación permitirá tomar las medidas de prevención y aislamiento epidemiológicas adecuadas que permitirá reducir costos de hospitalización producto de una prevención adecuada, un pronto manejo dirigido que disminuirá la probabilidad de complicaciones y reducirá la prescripción inapropiada de antibióticos, disminuyendo resistencias bacterianas y tiempos de estancia intrahospitalaria.

#### **XIV. REFERENCIAS**

1. Ye, X., et al. "Noroviruses as a cause of diarrhea in immunocompromised pediatric hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients
2. Moreno-Espinosa S, Farkas T Jiang X. Human caliciviruses and pediatric gastroenteritis. *Semin Pediatr Infect Dis*; (2014) 15:237-245
3. Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 69–74.
4. Saif, M. A., et al. "Chronic norovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: a cause of prolonged intestinal failure requiring intensive nutritional support." *Pediatric transplantation* 15.5 (2011): 505-509.
5. Munir, Naeemah, et al. "Norovirus infection in immunocompromised children and children with hospital-acquired acute gastroenteritis." *Journal of medical virology* 86.7 (2014): 1203-1209.
6. Ludwig, A., et al. "Quantitative detection of norovirus excretion in pediatric patients with cancer and prolonged gastroenteritis and shedding of norovirus." *Journal of medical virology* 80.8 (2008): 1461-1467.
7. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis* 2012; 205: 1374–1381.
8. Rhinehart E, Walker S, Murphy D, O'Reilly K, Leeman P. Frequency of outbreak investigations in US hospitals: results of a national survey of infection preventionists. *Am J Infect Control* 2012; 40: 2–8.
9. Sukhrie FH, Siebenga JJ, Beersma MF, Koopmans M. Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4303–4305.
10. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1198–1205.
11. Hall AJ, Curns AT, McDonald LC, Parashar UD, Lopman BA. The roles of *Clostridium difficile* and norovirus among gastroenteritis associated deaths in the United States, 1999–2007. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 216–223.
12. Payne DC, Vinje J, Szilagyi PG, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med* 2013; 368:1121–1130.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE”.**

---

13. Bull RA, Tu ET, McIver CJ, Rawlinson WD, White PA. Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 327–333.
14. Koo HL, Ajami NJ, Jiang ZD, et al. Noroviruses as a cause of diarrhea in travelers to Guatemala, India, and Mexico. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1673–1676.
15. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: A prospective study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398–1407.

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES POR CALICIVIRUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INMUNOCOMPROMETIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

**XV. ANEXOS**

**Tabla 1. Resumen de casos**

				Norovirus GII		Otros virus identificados
Hemotipo	A Rh positivo	Género	MASCULINO	1	POSITIVO	NEGATIVO
				2	NEGATIVO	NEGATIVO
				3	NEGATIVO	NEGATIVO
			Total	N	3	3
			FEMENINO	1	POSITIVO	NEGATIVO
		2	NEGATIVO	NEGATIVO		
		Total	N	2	2	
	Total	N	5	5		
	O Rh positivo	Género	FEMENINO	1	POSITIVO	NEGATIVO
				2	NEGATIVO	NEGATIVO
			3	NEGATIVO	NEGATIVO	
Total			N	3	3	
MASCULINO			1	NEGATIVO	NEGATIVO	
			2	POSITIVO	ADENOVIRUS	
		3	POSITIVO	ASTROVIRUS		
		4	POSITIVO	NEGATIVO		
		5	POSITIVO	ADENOVIRUS		
		6	POSITIVO	NEGATIVO		
		7	POSITIVO	NEGATIVO		
		8	NEGATIVO	NEGATIVO		
		9	POSITIVO	NEGATIVO		
	10	POSITIVO	NEGATIVO			
	11	POSITIVO	NEGATIVO			
	12	NEGATIVO	NEGATIVO			
	13	NEGATIVO	NEGATIVO			
	Total	N	13	13		
Total	N	16	16			
Total	N	21	21			

**Tabla 2. Frecuencia de casos positivos, causa de hospitalización, clasificación del evento y antecedente de tratamiento inmunosupresor.**

	N	Porcentaje marginal
--	---	---------------------











