

Editorial

**Infecciones gastrointestinales por Calicivirus en pacientes pediátricos.
Gastrointestinal infections for Calicivirus in pediatric patients.**

Dra. Diana Cristina Chicaiza Quishpe*

* Médico residente de la Especialidad de Pediatría. CMN 20 de Noviembre ISSSTE. México, DF.

dcristina006@hotmail.com

La gastroenteritis aguda (GEA) constituye una disminución de la consistencia de las deposiciones o un aumento en el número de estas (3 o más en 24 horas), que puede ir acompañada de vómitos, dolor abdominal y/o fiebre. Su duración suele ser menor de 7 días y para considerarla como aguda, siempre inferior a 2 semanas, para diferenciarlo de los episodios persistentes y/o crónicos. Es más significativo para su diagnóstico el cambio en la consistencia de las deposiciones con relación a las habituales, que el número de estas. La GEA es más frecuente y potencialmente más grave en menores de 5 años y en los primeros meses de vida. Su incidencia en Europa se estima 0,5-2 casos/año en menores de 3 años, siendo la segunda causa de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial. En los países desarrollados, esto no supone riesgo de mortalidad, aunque la enfermedad es más frecuente en Europa para los niños sanos, con una incidencia anual aproximada de 0,5-2 episodios/año para el grupo etareo menor de 3 años. Representa además la segunda causa de asistencia a un servicio de urgencias pediátrico, siguiendo a las infecciones respiratorias.

A nivel mundial, los calicivirus constituyen la causa principal de brotes de gastroenteritis no bacteriana. Son responsables del 18 % de los casos, cifra que se incrementa hasta 58 % cuando se asocia a intoxicación por alimentos. Entre ellos, los Norovirus (NoV) son los más frecuentemente aislados. Son virus ARN, contagiosos, resistentes, variables genéticamente. Aproximadamente uno de cada cinco casos de gastroenteritis aguda que provoca diarrea y vómitos, es causado por norovirus. La norovirus son el agente etiológico más común de gastroenteritis aguda en el mundo. Cerca de 200 millones de casos suceden en niños menores de 5 años y se estima que causan la muerte de unos 50 000 niños cada año, principalmente en los países en vías de desarrollo. Su costo anual es de 60 000 millones de dólares, en concepto de costos de atención médica y pérdida de productividad. Los casos de enfermedad y los brotes de norovirus son generalmente más comunes en los meses de invierno. La mitad de todos los casos se producen entre diciembre y febrero en los países que están al norte de la línea ecuatorial, y entre junio y agosto en los que están al sur. Sin embargo, en los lugares más cercanos a la línea ecuatorial, el norovirus podría comportarse menos estacionales. Desde el 2002, las cepas GII.4 (genogrupo II, genotipo 4) han causado la mayoría de los brotes de norovirus. Sin embargo, en los últimos años, otras cepas distintas a la GII.4 (como las cepas GII.17 y GII.2) la han reemplazado en varios países asiáticos. Surgen nuevas cepas GII.4 aproximadamente cada 2 a 4 años. Estas cepas nuevas, a veces, llevan a un aumento en la cantidad de brotes de norovirus en todo el mundo. En Latinoamérica, en los pacientes menores de 5 años, tiene una incidencia de 3-9 episodios de diarrea por año. Esto es contrastable con lo que acontece en los países desarrollados, por ejemplo, Estados Unidos, donde existe un promedio de 2 episodios de diarrea anual. El U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha estimado que el Norovirus es responsable del 60% de gastroenteritis aguda de causa conocida, 21 millones de casos son diagnosticados cada año a través de métodos moleculares. La detección de Norovirus por reverso transcriptasa PCR (RT-PCR) fue de 5 al 31% en casos hospitalizados por gastroenteritis y adicionalmente del 5 al 36% en pacientes ambulatorios. El Norovirus es responsable de 400,000 atenciones de emergencia, 71,000 hospitalizations anuales y además se considera existe un

subregistro. En México, a partir de la década de los 90's, la enfermedad diarreica mostró epidemiológicamente una desaceleración en la curva de morbi-mortalidad infantil, con una reducción del 70% en la mortalidad para los menores de un año. No obstante, en 1995 la diarrea representaba la cuarta causa de mortalidad infantil, exhibiendo una tasa de 127/100 000 nacidos vivos y además se consideró la tercera causa de mortalidad en preescolares, con una tasa de 15/ 1 00 000 niños de 1 a 4 años. En el 2005 la diarrea aguda constituía la tercera causa de mortalidad en niños de 1 a 4 años con una tasa de 127 por 100 000 representando entre el 9.3 y 9.7% del total de defunciones en el país. La Dirección General de Epidemiología, reportó a las infecciones gastrointestinales agudas como la 23 causa de enfermedad en el año 2008. Se observa una disminución significativa en la incidencia de la enfermedad diarreica, ya que si comparamos la tasa notificada en 1990 para menores de un año era de 133.30, disminuyendo a 43.70 por 1 00 000 en niños de 1 a 4 años en la actualidad. En el 2017 se estimó la incidencia de gastroenteritis aguda por Norovirus en Sonora del 4,4%. También se ha identificado un cambio en la estacionalidad con un franco predominio en la temporada de invierno, con un porcentaje entre 62-68% de los episodios de diarrea en esta temporada, comparado con el 6-12% de los episodios que se presentaban en el verano. Todo lo cual está relacionado con mejoras introducidas en el abastecimiento de agua y saneamiento, iniciados a partir de 1991, secundario a la epidemia de cólera que se inició en Perú. En la UNAM, Ana Lorena Gutiérrez, del Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), ha expresado que este padecimiento es típico en personas de grupos cerrados, es decir, barcos, hoteles, hospitales y guarderías, por ejemplo.

Los Norovirus humanos, miembros de la familia Caliciviridae, son resistentes a la limpieza; el cloro no es suficiente para erradicarlos y los contagiados representan un potencial foco de infección para otros individuos. En hospitales, los pacientes que han sido trasplantados e inmunosuprimidos en general son susceptibles a esta infección. Otros microorganismos causantes de diarreas son los parásitos como las giardias; bacterias como *E. coli* o salmonela, y virus reconocidos como agentes patógenos causantes de gastroenteritis como los rotavirus, que ocasionan una mortalidad elevada en la población infantil. Mientras que los Norovirus muestran un comportamiento “menos agresivo”. Con el advenimiento de la vacuna contra rotavirus y su inclusión en el esquema de vacunación, los casos graves de esta infección se han controlado mejor.

El Norovirus puede contraerse a través del consumo de alimentos, sin embargo, comúnmente se establece en la población, por medio del contacto entre personas. La sintomatología que provoca es similar a la de cualquier enfermedad gastrointestinal: diarrea y vómito, calambres abdominales, dolor muscular y de cabeza, náusea y fiebre de bajo grado.

Los Norovirus han sido clasificados como agente biológico categoría B por su alta efectividad, extrema estabilidad, resistencia a desinfectantes comunes y causante de un padecimiento incapacitante, lo cual destaca su relevancia clínica, mayor aún en la edad pediátrica. No existe terapia específica, a los pacientes con diarrea de esta etiología se les hidrata y proporciona un tratamiento de mantenimiento con analgésicos y antipiréticos. Norovirus (NoV).

Considerados patógenos emergentes, causan hospitalización e infecciones nosocomiales en niños y adultos y son responsables hasta de 95% de brotes de gastroenteritis viral aguda en el mundo. Se transmiten por agua o alimentos contaminados, o por contacto persona a persona, exposición a fómites y los brotes generalmente ocurren en comunidades semi-confinadas: hospitales, escuelas, cruceros y asilos. En Estados Unidos de América (E.U.A), entre 20 y 40% de las infecciones nosocomiales se deben a infección cruzada, vía manipulación por personal del hospital, contaminado a su vez, a través de contacto directo con el paciente o en forma indirecta tocando superficies contaminadas.

La infección es autolimitada, la enfermedad puede ser mucho más intensa en lactantes, ancianos e individuos inmunocomprometidos; por esto, el diagnóstico debe ser rápido, sensible y específico, para un mejor manejo de brotes de gastroenteritis. La contaminación ambiental también juega un rol en la transmisión nosocomial

de NoV debido a que es un patógeno que sobrevive por prolongados periodos en el ambiente. Los brotes de NoV nosocomial son una de las principales causas de cierre de salas en los hospitales de países desarrollados y cuarentena de navíos de cruceros.

Son virus ARN, pertenecientes a la familia Caliciviridae, de gran diversidad genética y aparición continua de nuevas variantes genéticas, lo que dificulta su diagnóstico. De los cinco genogrupos (G) de NoV, los GI, GII y GIV infectan a humanos; el GII es el más prevalente y ha causado brotes epidémicos en diferentes regiones del mundo, en tanto que el GI es de menor frecuencia y se ha encontrado principalmente asociado a brotes alimentarios y muestras ambientales.

El género Norovirus está dividido en cinco genogrupos (G): GI, GII, GIII, GIV y GV, basado en el análisis de la secuencia de aminoácidos que codifican para la proteína VP1 de la cápside. Los NoV identificados en humanos han sido clasificados filogenéticamente como pertenecientes a los GI, GII y GIV, pero dentro de estos genogrupos también han sido detectados NoV que infectan otros mamíferos como los porcinos, clasificados como GII/11, GII/18 y GII/19 [Zheng et al., 2006]. Su genoma está constituido por un ARN de cadena sencilla de polaridad positiva de aproximadamente 7700 nucleótidos (nt) organizado en tres ORFs, una región no traducible (UTR) en la extremidad 3' y 5' y una cola de Poli(A) en la extremidad 3'.

La técnica más ampliamente usada para la detección de norovirus a partir de muestras fecales derivadas de casos esporádicos o epidémicos es la PCR precedida de una transcripción reversa (RT-PCR). Sin embargo, en los últimos años se ha implementado la PCR en tiempo real, para el diagnóstico de norovirus [Kageyama et al., 2003; Nordgren et al., 2008]. La sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas de detección de los norovirus tales como la IME, EIE y la RT-PCR han sido evaluadas y en todos los casos la RT-PCR se presenta como la técnica más sensible y específica para la detección de los NoV, superada únicamente por la RT-PCR en tiempo real. Los EIE pueden ser utilizados para el tamizaje de casos de gastroenteritis agudas; sin embargo, la detección debe ser complementada con una RT-PCR para el análisis de las muestras negativas por los EIE [Castriciano et al., 2007; de Bruin et al., 2006]. Diferentes regiones del genoma viral han sido utilizadas en el diseño de iniciadores para realizar la detección mediante la amplificación genómica, siendo la región de la RpRd la más frecuentemente utilizada debido a la conservación de los nucleótidos entre las diferentes estirpes de los NoV [Beuret et al., 2002]. En este gen los pares de iniciadores más utilizados están dirigidos a las regiones denominadas A y B (Figura 5). Las regiones denominadas región C y D están localizadas en el gen VP1 que codifica para la proteína principal de la cápside y por ser una región hipervariable permite el genotipaje de la estirpe analizada a través de la secuenciación del amplicón obtenido en la reacción de RTPCR [Vinje et al., 2004].

La vía principal de transmisión del norovirus es la ruta la fecal-oral por la ingestión de agua o alimentos contaminados; también se observa transmisión por contacto de persona-persona, fómites o aerosoles [Marks et al., 2003]. La infección causada por la ingestión de agua ocurre por la contaminación de la fuente de agua de consumo o diferentes cuerpos de aguas recreacionales, originando brotes de gastroenteritis en individuos que entran en contacto con estas aguas [Patel et al., 2009].

Diferentes tipos de alimentos han sido identificados como fuentes de brotes de gastroenteritis causados por norovirus; los bivalvos, especialmente las ostras, son los principales alimentos involucrados en esos brotes debido al consumo crudo de estos organismos filtradores, pero también se han asociado ensaladas, algunas frutas y jamones [Boxman et al., 2006].

La enfermedad suele iniciar después de un periodo de incubación de 24-48 horas [Patel et al., 2009]. Los síntomas principales incluyen náuseas, vómitos y diarrea acuosa; se puede presentar también dolor abdominal, anorexia, malestar general y fiebre de bajo grado. Algunas personas experimentan únicamente vómitos y diarrea [Centers for Disease Control and Prevention, 2011]. La infección asintomática se expresa por la excreción fecal de Norovirus en individuos sin síntomas, especialmente en niños.

Las complicaciones están asociadas a un peor pronóstico, incluyendo la mortalidad. Se han identificado factores de riesgo relacionados con el desenlace fatal: edades extremas de la vida, aislamiento de nuevas variantes virales, coinfección *Clostridium difficile* en neonatos y recién nacidos pretérmino con edad gestacional menor de 28 semanas, el peor pronóstico se ha visto relacionado con el diagnóstico de enterocolitis necrotizante.

La infección por norovirus en pacientes inmunocomprometidos se caracteriza por ser más prolongada y grave, con una eliminación fecal del virus que se torna persistente.

En pacientes con enfermedad hematológica inmunocomprometidos es frecuente que la infección por Norovirus curse con fiebre elevada, vómitos y diarreas persistentes o crónicas, la coinfección por *Clostridium difficile* fue significativamente más frecuente.

Se han descrito manifestaciones clínicas infrecuentes de la infección por Norovirus: enfermedad influenza-like, síntomas respiratorios que anteceden las manifestaciones gastrointestinales, linfocitosis hemofagocítica, fiebre y granulocitopenia, síndrome Urémico Hemolítico, colitis isquémica, insuficiencia hepática transitoria, hipertransaminasemia, artritis, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, constipación, dispepsia, reflujo gastroesofágico, encefalopatía, convulsiones,

La caracterización molecular de norovirus ha detectado un grado importante de diversidad entre este grupo de virus. La norovirus utiliza las mutaciones y recombinación homóloga como mecanismos de variación [Bull and White, 2011]. Esta diversidad se ve más evidenciada en la cápside que en la región de la RdRp y es por esta razón que la caracterización molecular del ORF2 presenta mayor utilidad en la asignación del genotipo [Vidal et al., 2006]. La comparación entre análisis filogenéticos del ORF1 y ORF2 permite la identificación de la presencia de recombinación del ARN de norovirus lo que resulta importante en la asignación del genotipo del virus y en la caracterización de cepas zoonóticas [Bull et al., 2007; Siebenga et al., 2009].

A pesar de la reconocida importancia de norovirus como causante de brotes y casos esporádicos de gastroenteritis, la información acerca de norovirus en Latinoamérica y específicamente en Centro América es limitada. Los estudios realizados en niños con casos esporádicos de diarrea aguda revelan prevalencias de norovirus que oscilan entre el 8-17.4% con predominancia del genogrupo II y específicamente del genotipo GII.4 [Bucardo et al., 2008; Gonzalez et al., 2011; Rivera et al., 2011; Xavier et al., 2009].

Se han identificado factores de susceptibilidad a la infección por norovirus constituidos por grupos de antígenos histosanguíneos (ABO, Lewis y secretor) que están implicados en la unión de dichos virus a los enterocitos. Existe un gran polimorfismo genético en la expresión de estos antígenos en los seres humanos, lo cual, junto a la diversidad genética de la norovirus, hace que la interrelación entre estos virus y sus hospedadores humanos sea compleja.

Se hace evidente la necesidad de realizar estudios epidemiológicos en América Latina, fundamentalmente en países en vías de desarrollo para estimar la incidencia de la infección por Calicivirus en pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda con vistas a desarrollar estrategias de prevención costo efectivas.

Recibido: 15-7-2019

Revisado: 07-8-2019

Aceptado: 8-8-2019

Referencias bibliográficas

1. Ahmed, SM, Hall, AJ, Robinson, AE, Verhoef, L. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier; 2014

2. Azcona, OM, Gómez, LV, Sánchez, PB, Soto, RD. Gastroenteritis agudas y virus entéricos:

impacto de la detección de norovirus. *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2017

3. Salinas, RE-ZAVALA. Prevalencia de gastroenteritis de presunto origen infeccioso en lactantes. repositorio.ug.edu.ec; 2018
4. Quintero, JJ Ortiz. Epidemiología molecular de virus entéricos asociados con gastroenteritis en niños menores de cinco años en Tegucigalpa, Honduras. tzibalnaah.unah.edu.hn; 2017
5. Robilotti, E, Deresinski, S, Pinsky, BA. Norovirus. Clinical microbiology. Am Soc Microbiol; 2015
6. Vinjé, J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. Journal of clinical microbiology. Am Soc Microbiol; 2015
7. Thorne, LG, Goodfellow, IG. Norovirus gene expression and replication. Journal of General. jgv.microbiologyresearch.org; 2014
8. Bartsch, SM, Lopman, BA, Ozawa, S, Hall, AJ, Lee, BY. Global economic burden of norovirus gastroenteritis. PloS one. journals.plos.org; 2016
9. Karst, SM, Wobus, CE, Goodfellow, IG, Green, KY. Advances in norovirus biology. Cell host & Microbe. Elsevier; 2014
10. Jones, MK, Grau, KR, Costantini, V, Kolawole, AO. Human norovirus culture in B cells. Nature protocols. nature.com; 2015
11. White, PA. Evolution of norovirus. Clinical Microbiology and Infection. Elsevier; 2014
12. Sala, MR, Broner, S, Moreno, A, Arias, C. Cases of acute gastroenteritis due to calicivirus in outbreaks: clinical differences by age and aetiological agent. Clinical Microbiology and Infection. Wiley Online Library; 2014
13. Gao, Z, Li, X, Yan, H, Li, W, Jia, L, Hu, L. Human calicivirus occurrence among outpatients with diarrhea in Beijing, China, between April 2011 and March 2013. Journal of medical virology. Wiley Online Library; 2015
14. Lucero, AY. Etiología y manejo de la gastroenteritis aguda infecciosa en niños y adultos. Revista Médica Clínica Las Condes. Elsevier; 2014
15. Gutiérrez-Castrellón, P, Salazar-Lindo, E. sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA). Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años. Anales de Pediatría. 2014;
16. Mora, JJD, Echezuria, L, Molero, NP de. DIARREA AGUDA: EPIDEMIOLOGÍA, CONCEPTO, CLASIFICACIÓN, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, VACUNA CONTRAR OTAVIRUS. Puericultura y Pediatría. redalyc.org; 2014
17. Benítez, A, Durán, M. Gastroenteritis aguda. Pediatría integral. 2015
18. Pérez, C. Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en pediatría. Nutrición Hospitalaria. redalyc.org; 2015