

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades



ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE GASTROENTERITIS  
CAUSADA POR NOROVIRUS, EN QUETZALTENANGO Y  
SANTA ROSA, GUATEMALA DE 2016-2018

Trabajo de graduación en modalidad de tesis presentado por  
Diana Patricia Barrios Toledo  
para optar al grado académico de Licenciada en Bioquímica y Microbiología

Guatemala

2019







Análisis epidemiológico de gastroenteritis causada por norovirus,  
en Quetzaltenango y Santa Rosa, Guatemala de 2016-2018



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades



ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE GASTROENTERITIS  
CAUSADA POR NOROVIRUS, EN QUETZALTENANGO Y  
SANTA ROSA, GUATEMALA DE 2016-2018

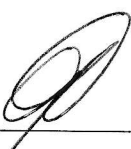
Trabajo de graduación en modalidad de tesis presentado por  
Diana Patricia Barrios Toledo  
para optar al grado académico de Licenciada en Bioquímica y Microbiología

Guatemala

2019

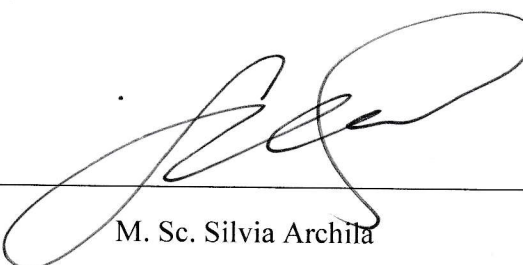


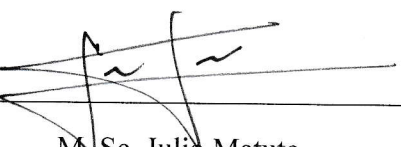
Vo. Bo.:

(f)   
Lic. María Reneé López

Tribunal examinador:

(f)   
Lic. María Reneé López

(f)   
M. Sc. Silvia Archila

(f)   
M. Sc. Julio Matute

Fecha de aprobación: Guatemala, 5 de diciembre de 2019



## PREFACIO

Quiero usar este espacio para agradecer a todas las personas que, de alguna forma, contribuyeron para que este trabajo se realizara, o bien, que fueron un apoyo importante durante este proceso. Agradezco especialmente a:

Dios, mi Señor y buen Padre, que me dio la fortaleza, las capacidades, la motivación y la paz cada día, durante mi trabajo de tesis y toda la universidad; gracias infinitas al único que merece toda la gloria.

Mi asesora, la Licda. María Reneé López, quien me abrió las puertas para que hiciera mis prácticas profesionales en el CES, me ayudó a delimitar mi tema de tesis y me asesoró durante todo el proceso

Mi directora de carrera, Dra. Pamela Pennington, quien me atendió, escuchó, aconsejó y brindó de su valioso tiempo para ayudarme a tomar decisiones importantes y terminar este trabajo en tiempo

Las personas de la Fundación Juan Bautista Gutiérrez, por la confianza depositada en mí al becarme para estudiar en esta universidad, y sustentarme tanto económica como emocionalmente desde el primero hasta el último día de mi carrera

Cada uno de mis catedráticos, quienes me dieron el regalo perdurable del conocimiento y amor a la ciencia y me permitieron subir a sus hombros para ver más lejos; siempre iré «a hombros de gigantes» a donde sea que vaya.

A mi mamá, quien ha estado presente celebrando hasta mi triunfo más pequeño y quien me ha mostrado toda mi vida lo que es un amor sacrificial, entregado y desinteresado, pues ha renunciado a mucho para darme a mí mucho más

A mi hermana y toda mi familia, que comprendieron cuando no pude ir a eventos familiares importantes, sino al contrario me animaron a no dejar de estudiar

A Pedro Joaquín, mi mejor amigo y el hombre que más amo, quien no dejó de orar por mí y me llevó helado para mis desvelos, flores para animarme y los abrazos más cálidos para reconfortarme

A mis amigos de la universidad, de la Fundación y de la iglesia, quienes me apoyaron escuchándome, enviándome palabras de ánimo, orando conmigo y por mí, o simplemente yendo juntos por «chocos» a media tarde



# ÍNDICE

	Página
Prefacio _____	xi
Lista de cuadros _____	xv
Lista de figuras _____	xvii
Resumen _____	xix
I. Introducción _____	1
II. Objetivos _____	3
III. Hipótesis _____	5
IV. Justificación _____	7
V. Marco teórico _____	9
A. Gastroenteritis _____	9
B. Norovirus _____	10
C. Epidemiología de norovirus _____	12
D. Diagnóstico de norovirus _____	13
E. Conceptos para el estudio epidemiológico de norovirus _____	15
VI. Antecedentes _____	17
VII. Metodología _____	19
VIII. Resultados _____	23
IX. Discusión _____	31
X. Conclusiones _____	35
XI. Recomendaciones _____	37
XII. Referencias _____	39
XIII. Anexos _____	44



## LISTA DE CUADROS

	Página
1. Variables a trabajar en el estudio _____	19
2. Perfil sociodemográfico de los casos positivos para norovirus en Santa Rosa, 2016-2018 _____	25
3. Perfil sociodemográfico de los casos positivos para norovirus en Quetzaltenango, 2016-2018 _____	26
4. Distribución de síntomas de acuerdo a grupos de edad _____	27
5. Distribución de síntomas de acuerdo a sexo _____	27
6. Comparación de incidencias de norovirus para Nueva Santa Rosa según variables de estudio _____	28
7. Comparación de incidencias de norovirus para San Martín Sacatepéquez según variables de estudio _____	29
8. Poblaciones estimadas, censadas y corregidas para municipios de Nueva Santa Rosa y San Martín Sacatepéquez _____	46



## LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Microscopía inmunoelectrónica de partícula de 27 nm asociada con una gastroenteritis aguda no bacteriana _____	11
2. Comparación por año de distribución de casos positivos para NoV desde enero 2016 hasta mayo 2018, en Santa Rosa y Quetzaltenango _____	23
3. Distribución mensual de infecciones por NoV en muestras de pacientes enrolados a VICo por síndrome diarreico y analizadas para NoV desde enero 2016 hasta mayo 2018, en Santa Rosa y Quetzaltenango _____	24



## RESUMEN

Guatemala es un país en vías de desarrollo y con altos índices de pobreza y desnutrición, lo cual hace necesaria la vigilancia para enfermedades diarreicas con el fin de poder determinar los patógenos circulantes en el país y establecer medidas de control y prevención apropiadas. Por ello, este estudio tuvo como objetivo caracterizar epidemiológicamente norovirus en pacientes ingresados a la Vigilancia Integrada colaborativa (VICO) en Quetzaltenango y Santa Rosa, del Centro de Estudios en Salud (CES) de la Universidad del Valle de Guatemala, en el periodo 2016-2018. Los norovirus (NoV) son reconocidos como una de las causas principales de gastroenteritis viral aguda a nivel mundial, provocando más de 200,000 muertes anualmente, y siendo GI y GII dos de los genogrupos más infecciosos en humanos a nivel mundial. Se contó con una base de datos proporcionada por el CES, con información de pacientes enrolados a VICO durante este periodo. Estos datos fueron tomados después de un consentimiento verbal y escrito y después de verificar que el paciente cumplía con la definición de caso de síndrome diarreico agudo. Las muestras de heces fueron procesadas para determinar presencia de norovirus GI o GII. Los datos se analizaron y se detectó norovirus en el 30% de los pacientes evaluados, de los cuales un 13% correspondió a GI, el 82% correspondió a GII, y el 5% presentó infección por ambos genogrupos. La incidencia de norovirus total fue 1.7 veces mayor en San Martín Sacatepéquez que en Nueva Santa Rosa y hasta 32 veces más grande en niños de 0-4 años que en el resto de personas. Los síntomas más frecuentes fueron diarreas (98.2%), vómitos (75.0%), fiebres (58.0%) y dolor abdominal (35.7%), y se encontraron diferencias significativas en estas proporciones según grupos de edad y sexo. Este estudio provee información importante sobre la situación actual de gastroenteritis causada por norovirus en Santa Rosa y Quetzaltenango, y para el desarrollo de medidas de tratamiento y prevención de la enfermedad.



# I. INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis consiste en una inflamación del tracto gastrointestinal, transmitida por ingesta de alimentos o agua contaminada (Elliott, 2007). En enfermedades infecciosas, la gastroenteritis representa la segunda carga viral más grande a nivel mundial, causando alrededor de 2 millones de muertes anuales (Eckardt & Baumgart, 2011). Los norovirus son causantes del 50% de los casos de gastroenteritis y causan la muerte de más de 200,000 personas al año en países en desarrollo (Ahmed *et al.*, 2014). Infechan a personas de cualquier edad y se transmiten a través de la ruta feco-oral, vómitos y agua (Caul, 1994).

Norovirus comprende un género de virus de ARN monocatenario de la familia *Caliciviridae*. Son icosaedros, no envueltos y de 27-35 nm de diámetro, su genoma está compuesto por tres marcos de lectura abiertos (ORFs por sus siglas en inglés) y su tamaño es de 7.7-8 kb y de polaridad positiva (Kim, Chen, Jiang, Green, & Samal, 2014). Tienen una alta tasa de mutación, por lo que a lo largo del tiempo se han diversificado y clasificado en 5 genogrupos, de los cuales únicamente se han detectado infecciones en humanos por parte de tres: GI, GII y GIV. Cada uno de ellos tiene hasta la fecha, 9, 22 y 2 genotipos, respectivamente (Zheng *et al.*, 2006a).

Dentro del Programa de Enfermedades Infecciosas Emergentes (PEIE) del Centro de Estudios en Salud (CES) de la Universidad del Valle de Guatemala (UVG), en colaboración con los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), existe la Vigilancia Integrada Colaborativa (VICo). VICo es un sistema de vigilancia para varias enfermedades, entre las cuales se monitorea norovirus en servicios públicos de salud en los departamentos de Santa Rosa desde 2007 y Quetzaltenango 2009, por facilidades logísticas y políticas.

Este estudio tuvo como objetivo realizar un análisis retrospectivo de la epidemiología de norovirus a partir de datos recopilados en VICo durante los años 2016-2018 en los dos departamentos mencionados. Se determinaron proporciones e incidencias de norovirus según variables como tipo de sitio (hospitales o centros de salud), genogrupos, sexo, grupos de edad y municipios, lo cual brindó información útil para direccionar programas de prevención y tratamiento para infecciones por norovirus.



## II. OBJETIVOS

- *General*
  - Caracterizar epidemiológicamente norovirus en pacientes ingresados a la Vigilancia Integrada colaborativa (VICO) en Quetzaltenango y Santa Rosa, del Centro de Estudios en Salud (CES) de la Universidad del Valle de Guatemala, durante los años 2016-2018.
  
- *Específicos*
  - Determinar la proporción de casos diarreicos causados por norovirus en hospitales y centros de salud.
  - Determinar el perfil clínico de los casos positivos a norovirus.
  - Determinar la incidencia de infecciones de gastroenteritis causada por norovirus GI y GII.
  - Establecer si existe diferencia en la incidencia de norovirus de acuerdo al sexo, grupos de edad, y municipio.



### III. HIPÓTESIS

- El 60% de casos de norovirus es causado por el genogrupo II.
- Hay una mayor proporción de casos positivos para norovirus en casos captados en hospitales que en centros de salud.
- Un 87% de los casos positivos para norovirus están en niños de 6-12 meses.
- Los síntomas más frecuentes son diarreas, náuseas y dolor abdominal.
- No hay diferencias entre las proporciones de infecciones de norovirus según sexo.



## IV. JUSTIFICACIÓN

La gastroenteritis aguda puede ser ocasionada por uno o varios patógenos como bacterias, virus y otros microorganismos. Los síntomas comunes de esta patología son diarreas, vómitos, dolor abdominal y calambres, y muchas veces puede ir acompañada por fiebre y anorexia (Elliott, 2007). Esto es un problema, ya que las frecuentes diarreas en niños están asociadas con un aumento en la desnutrición, debido a que se acompaña por una disminución en el consumo de alimentos, mala absorción de nutrientes, y un aumento en el catabolismo (Brown, 2003).

Los norovirus (NoV) son reconocidos como una de las causas principales de gastroenteritis viral aguda. De hecho, son la causa de casi un 50% de los brotes de este tipo de patología a nivel mundial (Patel *et al.*, 2009). En países en vías de desarrollo, los NoVs causan la muerte de más de 200,000 personas anualmente, principalmente a niños menores a 5 años (Ahmed *et al.*, 2014).

Los NoVs pueden infectar a personas de cualquier edad y se transmiten típicamente a través de la ruta fecal-oral, vómitos y agua, por lo que los brotes comúnmente ocurren en áreas cerradas con muchas personas como guarderías, colegios, hospitales y viajes en grupo (Hall, Wikswo, *et al.*, 2013).

Considerando que Guatemala es un país en vías de desarrollo y con altos índices de pobreza y desnutrición (Marini & Gragnolati, 2003), la vigilancia para enfermedad diarreica es necesaria para determinar los patógenos circulantes en el país y así poder establecer medidas de control y prevención apropiadas.



## V. MARCO TEÓRICO

### A. Gastroenteritis

La gastroenteritis es una infección o inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal, incluyendo el estómago y el intestino, ocasionada por uno o varios patógenos: bacterias, virus y otros microorganismos (Elliott, 2007).

#### 1. Manifestaciones clínicas.

Esta patología se manifiesta mediante diarreas, vómitos, dolor abdominal y calambres, y muchas veces puede ir acompañada por fiebre y anorexia (Elliott, 2007). En caso de complicaciones, la gastroenteritis aguda puede llevar a acidosis metabólica, intolerancia a carbohidratos, susceptibilidad a reinfección, síndrome hemolítico urémico, trastornos hidroelectrolíticos y hasta la muerte (Canpolat, 2015). La diarrea es uno de los síntomas con consecuencias más graves, ya que en niños están asociadas con un aumento en la desnutrición, debido a que la diarrea va acompañada por una disminución en el consumo de alimentos, mala absorción de nutrientes, y un aumento en el catabolismo (Brown, 2003).

#### 2. Tratamientos.

Los tratamientos, aunque dependen del agente etiológico causante del trastorno, suelen tratarse únicamente con reposición de líquidos y electrolitos, principalmente cuando las diarreas han sido agudas. Si la deshidratación es extrema, la cual podría llevar a la muerte, se requiere rehidratación intravenosa (Guerrant *et al.*, 2001). No se recomienda el uso rutinario de antibióticos y agentes antidiarreicos y antieméticos, ya que podría causar más daños (King *et al.*, 2003). Actualmente se recomienda la prevención mediante vacunación, aunque solo se han desarrollado y aprobado dos vacunas orales contra rotavirus (Ruiz-Palacios *et al.*, 2006).

#### 3. Epidemiología a nivel mundial.

La gastroenteritis aguda es una de las enfermedades más comunes en humanos a nivel mundial, representando la segunda carga más grande entre todas las enfermedades infecciosas (Eckardt & Baumgart, 2011). Se registran alrededor de 3-5 miles de millones de casos de gastroenteritis aguda y cerca de 2 millones de muertes a causa de esta en niños menores a 5 años (King *et al.*, 2003).

#### 4. Etiología.

La causa mundial principal de gastroenteritis son infecciones virales, que representan el 70% de todos los casos. Los rotavirus, norovirus y adenovirus los más comunes, mientras que otros virus importantes son calicivirus, astrovirus y enterovirus (Ahmed *et al.*, 2014). Este tipo de infecciones dañan los enterocitos del intestino delgado y causan leves fiebres y fuertes diarreas sin sangre (Elliott, 2007). Otras causas importantes de casos infecciosos severos, representando un 10-20% de los casos, son bacterias como *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli* enterotoxigénica, entre otras (Sattar & Singh, 2019). Otro porcentaje más bajo de casos tiene como agentes etiológicos microorganismos no bacterianos ni virales como *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Strongyloides stercoralis* (Gómez *et al.*, n.d.; Kwaga, Umoh, & Odoba, 1988; Martínez-Vázquez *et al.*, 2003; Rumsey & Waseem, 2019).

#### 5. Transmisión.

La gastroenteritis se transmite de persona a persona o mediante la ingesta de comida o bebidas contaminadas (Ahmed *et al.*, 2014). Los patógenos bacterianos suelen venir de carnes medio crudas, mal almacenadas o procesadas inapropiadamente, o mariscos. También puede ocurrir por la presencia de toxinas bacterianas (Castaño-Rodríguez *et al.*, 2018). Por el otro lado, la transmisión de rotavirus y norovirus se da principalmente mediante las rutas fecal-oral y respiratoria por aerosoles de vómitos de personas infectadas (Caul, 1994). Los brotes de norovirus comúnmente ocurren en áreas cerradas con muchas personas como guarderías, colegios, hospitales y viajes en grupo (Caul, 1994; Hall, Wikswo, *et al.*, 2013; Tu *et al.*, 2008; Turcios, Widdowson, Sulka, Mead, & Glass, 2006).

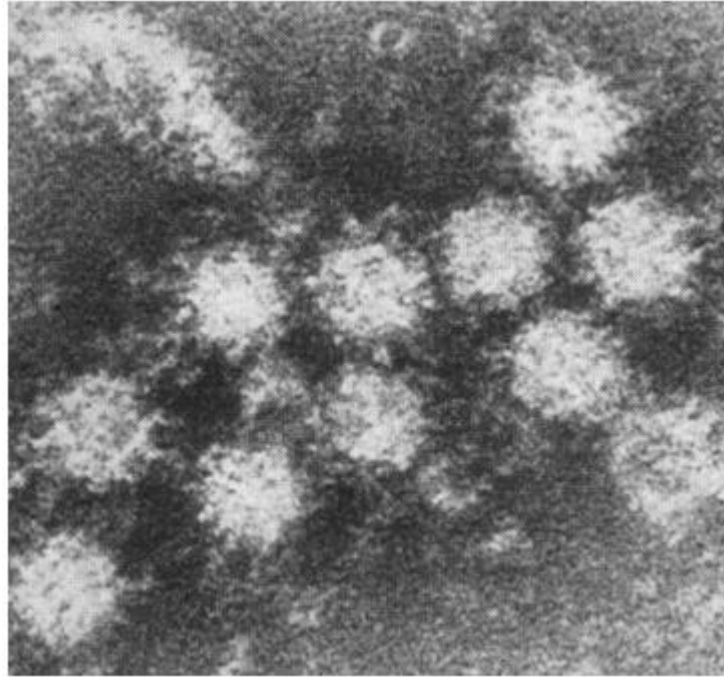
### B. Norovirus

Los norovirus (NoV) son reconocidos como una de las causas principales de gastroenteritis viral aguda. De hecho, son la causa de casi un 50% de los brotes de este tipo de patología a nivel mundial (Patel *et al.*, 2009). Se ha estimado que en países en vías de desarrollo, los NoVs puedan causar anualmente la muerte de más de 200,000 personas, principalmente a niños menores a 5 años (Ahmed *et al.*, 2014).

En 1929 se describió como la “enfermedad del vómito de invierno”, a la patología causante de una frecuente preponderancia de pacientes con vómitos durante ciertas épocas del año (Robilotti, Deresinski, & Pinsky, 2015). Posteriormente, se sugirió que se trataba del mismo virus que fue descrito a partir de un brote de gastroenteritis que ocurrió en un centro escolar en Norwalk, Ohio, Estados Unidos, en 1968, donde el 50% de los estudiantes fueron afectados, manifestando síntomas como náusea, vómitos, diarrea y fiebre.

A este virus se le denominó Virus Norwalk, y en 2002 se aprobó que fuera llamado norovirus, por el género *Norovirus* al que pertenece (Kapikian *et al.*, 1972).

Figura 1. Microscopía inmuno electrónica de partícula de 27 nm asociada con una gastroenteritis aguda no bacteriana



(Robilotti, Deresinski, & Pinsky, 2015b)

## 1. Características generales de NoVs y taxonomía.

*Norovirus* es un género de virus monocatenario de ARN sin envoltura e icosaédrico, perteneciente a la familia *Caliciviridae*, dentro de la cual además se incluyen *Sapovirus*, *Lagovirus*, *Nebovirus* y *Vesivirus* (Kim *et al.*, 2014). Los viriones son icosaédricos, no recubiertos de 27-35 nm de diámetro. En el género hay únicamente una especie llamada virus tipo Norwalk, entre la cual hay diferentes genogrupos, posteriormente divididos entre genotipos o clusters genéticos (Zheng *et al.*, 2006b). Los genogrupos se designan con una “G” mayúscula y un numeral romano. De todos los genogrupos, GI, GII y GIV son los que se sabe que actualmente infectan humanos, con 9, 19 y 2 genotipos, respectivamente (Elliott, 2007).

La base para la clasificación de norovirus dentro de los genogrupos es la agrupación filogenética del ORF2 (marco abierto de lectura 2) que codifica una proteína de cápside viral (Kroneman *et al.*, 2013).

## C. Epidemiología de norovirus

### 1. Epidemiología de norovirus en el mundo.

Mundialmente, alrededor del 20% de los casos de gastroenteritis aguda es provocado por norovirus, causando 685 millones de casos y un estimado de 50,000 muertes infantiles al año, principalmente en países en vías de desarrollo. Sin embargo, las tasas de morbilidad y mortalidad son altas también en países desarrollados (Glass, Parashar, & Estes, 2009). En Estados Unidos, los norovirus causan por lo menos 20 millones de infecciones al año, llevando a 56,000-71,000 hospitalizaciones y 570-800 muertes (Hall, Lopman, *et al.*, 2013). En Europa, se reportaron alrededor de 5.7 millones de infecciones, 53,000 hospitalizaciones y 102 muertes en niños entre 2003 y 2013 (Kowalzik, Riera-Montes, Verstraeten, & Zepp, 2015).

Generalmente, se ha indicado que los brotes de norovirus ocurren en los meses más fríos o de invierno, que en países por encima del Ecuador esta época suele ser entre diciembre y febrero, y en países por debajo del Ecuador entre junio y agosto (Ahmed, Lopman, & Levy, 2013).

Las cepas que han causado mayor número de brotes a nivel mundial son GII.4 (Allen *et al.*, 2016), aunque también se han reportado algunos brotes de GII.17 y GII.2 principalmente en Asia (Iritani *et al.*, 2019).

### 2. Epidemiología de norovirus en Latinoamérica.

La alta diversidad de condiciones climáticas, demográficas étnicas, económicas y de desarrollo médico y sanitario en Latinoamérica hace que sea posible encontrar rasgos epidemiológicos diferentes. Los patrones epidemiológicos pueden estar estrechamente relacionados con el tipo de comunidad, es decir, la densidad poblacional (da Silva Poló *et al.*, 2016a).

Los tres genogrupos infectivos en humanos, GI, GII y GIV han sido descritos en Latinoamérica, habiendo sido GIV detectado por primera vez en un brote en Argentina y luego en Brasil (Blanco Fernández *et al.*, 2011). Sin embargo, en concordancia con el resto del mundo, GII.4 sigue siendo el genotipo más circulante (Robilotti *et al.*, 2015a).

Para Centroamérica, la información sobre circulación de norovirus es escasa por falta de programas de vigilancia. Además de Guatemala, Nicaragua es el único país que cuenta con un programa de vigilancia de norovirus, a partir del cual se ha determinado que los genotipos circulantes son GI.4, GII.2, GII.7, GII.17, y predominantemente, GII.4 (Filemón Bucardo, Reyes, Svensson, & Nordgren, 2014).

### 3. Epidemiología de norovirus en Guatemala.

En Guatemala, el único brote de norovirus confirmado en 2012 fue causado por el genogrupo I (GI.7) y genogrupo II (GII.12 y GII.17), en un 89% y 11%, respectivamente (Arvelo *et al.*, 2012). Más recientemente, se ha detectado principalmente norovirus del genogrupo GII, específicamente GII.4, y también GII.3 y GII.17 en menores proporciones (da Silva Poló *et al.*, 2016b).

Aunque se sabe que norovirus fue el responsable de 1293 muertes en 2016, hace falta conocimiento de la epidemiología de norovirus en Guatemala debido principalmente a la falta de disponibilidad de diagnóstico de laboratorio (Bierhoff *et al.*, 2018).

En 2018 se estimó una incidencia total de norovirus de 609-1639 por cada 100,000 personas al año, en Santa Rosa y Quetzaltenango, departamentos de Guatemala. La incidencia total de norovirus fue 10 veces más grande en niños menores de 5 años que en niños mayores (Bierhoff *et al.*, 2018).

## D. Diagnóstico de norovirus

### 1. Diagnóstico clínico.

En 1982 se desarrollaron criterios clínicos y epidemiológicos para identificar rápidamente brotes de norovirus, llamados criterios de Kaplan. Hubo una reevaluación del método en 2006 y se verificó la utilidad de este cuando no hay disponible diagnósticos moleculares (Kaplan, Feldman, Campbell, Lookabaugh, & Gary, 1982; Turcios *et al.*, 2006). Los criterios incluyen la presencia de vómitos en más de la mitad de casos sintomáticos, un periodo de incubación promedio de 24-48 horas, un periodo de duración de enfermedad promedio de 12-60 y ausencia de patógenos bacterianos o parasitarios en cultivos de heces (Robilotti *et al.*, 2015b).

Además existen disponibles varios inmunoensayos enzimáticos (EIAs) para la detección de antígenos de GI y GII de norovirus. (Costantini *et al.*, 2010). También se han usado ensayos inmunocromatográficos rápidos empleando heces (Robilotti *et al.*, 2015b). Para muchos de estos ensayos los resultados positivos son confiables, aunque los resultados negativos en las pruebas pueden requerir seguimiento con una prueba de amplificación de ácidos nucleicos con mayor sensibilidad (Robilotti *et al.*, 2015b).

## 2. RT-PCR en tiempo real.

RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa) es una técnica molecular que combina la transcripción reversa de ARN a ADN (ADNc) y la amplificación de determinadas regiones de ADN (Orita, Suzuki, Sekiya, & Hayashi, 1989).

La alta especificidad de las pruebas es un requisito para este tipo de análisis, por lo que uno de los retos es el diseño de cebadores ampliamente reactivos adecuados para la diversidad de norovirus. Otro problema de este tipo de ensayos es que existen problemas con la complejidad de los ensayos y el manejo de las muestras post-amplificación (O'Neill, McCaughey, Wyatt, Mitchell, & Coyle, 2001; Vennema, de Bruin, & Koopmans, 2002).

Las limitaciones del RT-PCR convencional para norovirus han sido abordadas mediante la implementación de RT-PCR en tiempo real (qRT-PCR) junto con el empleo de tintes fluorescentes como SYBR Green, TaqMan para hidrólisis y otras sondas de hibridación. Una ventaja importante del empleo de qRT-PCR es que estos ensayos no requieren una reacción separada para la transcripción reversa, en comparación con RT-PCR convencional (Höhne & Schreier, 2004; Kageyama *et al.*, 2003), además que no requieren un manejo de muestra post-reacción y permiten hacer ensayos múltiplex con alta exactitud (Yoo, Lee, Park, & Ko, 2017).

## E. Conceptos para el estudio epidemiológico de norovirus

### 1. Incidencia.

En epidemiología, la incidencia es la medida de la probabilidad de que cierta condición se dé en una población en un periodo de tiempo especificado, o bien el número de nuevos casos que ocurren durante ese tiempo (Moreno-Altamirano, López-Moreno, & Corcho-Berdugo, 2000). La incidencia contrasta con la prevalencia en que esta última determina la proporción de casos en una población en un solo tiempo específico, no separando los casos nuevos de los casos que ya existían. Es por ello que la incidencia provee más información acerca del riesgo de contraer la enfermedad, pues permite evaluar en qué puntos del periodo de tiempo hubo más casos nuevos (Kleinbaum, Kupper, & Morgenstern, 1982).

### 2. Medidas de asociación o de efecto.

Este tipo de medidas evalúan el grado al que cierta patología se asocia con un factor determinado. Son comparaciones de incidencias entre las personas que sí se expusieron al factor estudiado contra los que no lo fueron. En ciertas ocasiones estas medidas permiten hacer inferencias causales (Moreno-Altamirano *et al.*, 2000). Un tipo de medida de asociación son las medidas de razón, que son el cociente entre la medida de la frecuencia en un grupo expuesto y la del grupo no expuesto. Si el valor es igual a 1, esto quiere decir que no hay asociación entre la enfermedad y el factor evaluado, ya que ambas medidas son iguales. Si el valor es menor a 1, esto indica que el factor es protector, mientras que si es mayor a 1 se dice que es una asociación positiva y que la variable representa un factor de riesgo (MacMahon & Pugh, 1970).

### 3. Proporción.

Las proporciones expresan la frecuencia con la que la enfermedad ocurre dentro de la población total estudiada. El cálculo de esta medida es una división y se hace empleando como numerador el número de eventos y como denominador la población total en la que ocurrieron. Este tipo de medida no incluye el tiempo, solo expresan la relación que hay entre el número de veces que se registró el evento y el número total de veces en que pudo haberse registrado (Ahlbom, 2007).



## VI. ANTECEDENTES

En 2019 se publicaron los resultados del estudio de prevalencia y distribución genotípica de diarrea aguda causada por norovirus y otros virus en niños de Quetzaltenango y Santa Rosa, durante los años 2014-2015 (Diez-Valcarce *et al.*, 2019). Se detectó norovirus en un 18.5% de las 471 muestras procesadas. De estas, un 87.4% de las infecciones fueron detectadas en niños de 6-12 meses. También se detectó una proporción mayor de infección por norovirus en pacientes hospitalizados que en pacientes ambulatorios.

Otro resultado importante, es que hasta el momento en Guatemala se han detectado principalmente norovirus del genogrupo GII, en especial GII.4. En menores proporciones también se ha encontrado GII.3 y GII.17 (da Silva Poló *et al.*, 2016b).



## VII. METODOLOGÍA

### A. Sitio de estudio

El sitio de estudio consistió de 2 hospitales y 2 centros de salud localizados en 2 departamentos de Guatemala. En Quetzaltenango se estudió el Hospital Regional de Occidente y el Centro de Salud del municipio San Martín Sacatepéquez, y en Santa Rosa se estudió el Hospital Regional de Cuilapa y el Centro de Salud del municipio de Nueva Santa Rosa. El procesamiento de muestras se llevó a cabo en el Centro de Estudios en Salud (CES) de la Universidad del Valle de Guatemala en colaboración del CDC, como parte de la Vigilancia integrada colaborativa (VICo), haciendo uso únicamente de las instalaciones del área de Enfermedades Infecciosas Emergentes (EIE).

### B. Sujetos de estudio

Se estudiaron sujetos humanos de todas las edades de Quetzaltenango y Santa Rosa, que cumplieron la definición de caso de enfermedad diarreica aguda que es: “La aparición aguda de 3 o más deposiciones no formadas o líquidas en un período de 24 horas durante los últimos 14 días antes de estar hospitalizado o visitar al centro/puesto de salud” y que fueron admitidos a la vigilancia comunitaria luego de un consentimiento informado. A los centros de salud solo se admitieron personas pertenecientes al municipio donde estos se localizan. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del CES y el Comité de Ética del Ministerio de Salud.

### C. Diseño, enfoque y tipo de investigación

El diseño del estudio fue de tipo no experimental, con un enfoque cuantitativo y de tipo longitudinal.

### D. Variables

Cuadro 1. Variables trabajadas en el estudio

Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Interrelación	Unidades de medición
Presencia de infección por norovirus	Amplificación positiva de algún genogrupo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Independiente	Presente/ausente (cierto número de copias)

Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Interrelación	Unidades de medición
Genogrupo de norovirus	Amplificación diferencial de algún genogrupo de NoV	Cualitativa dicotómica	Nominal	Independiente	Número de copias por genogrupo
Edad	Grupo al que pertenecen los individuos según su edad	Cualitativa politómica	Nominal	Independiente	Años
Sexo	Sexo de la persona	Cualitativa dicotómica	Nominal	Independiente	Femenino o masculino
Distribución geográfica	Departamento y municipio de captación de caso	Cualitativa dicotómica	Ordinal	Independiente	Santa Rosa y Quetzaltenang o y respectivos municipios
Sitio de captación de casos	Lugar donde se ha tomado la muestra	Cualitativa dicotómica	Nominal	Independiente	Hospital o centro de salud
Síntomas	Síntomas que presenta el paciente	Cualitativa politómica	Nominal	Independiente	Diarrea, dolor abdominal, vómitos y debilidad general
Incidencia	Número de casos existentes	Cuantitativa	Razón	Dependiente	/10,000 persona año
Incidencia según genogrupo	Incidencia según variable definida como “genogrupo de norovirus”	Cuantitativa	Razón	Dependiente	/10,000 persona año
Incidencia según edad	Incidencia según variable “edad”	Cuantitativa	Razón	Dependiente	/10,000 persona año
Incidencia según sexo	Incidencia según variable “sexo”	Cuantitativa	Razón	Dependiente	/10,000 persona año
Proporción de casos según sitio de captación	Frecuencia de casos según variable “sitio de toma de muestra”	Cuantitativa	Razón	Dependiente	%
Proporción de síntomas	Frecuencia de cada uno de los síntomas	Cuantitativa	Razón	Dependiente	%

## E. Instrumentos de medición

Cuestionario de VICo para la recopilación de información demográfica y clínica de los pacientes.

## F. Metodología

### 1. Obtención de datos.

Los datos analizados se obtuvieron de la base de datos de VICo la cual estaba conformada con la información de pacientes de todas las edades de Quetzaltenango y Santa Rosa, que cumplieron la definición de caso de enfermedad diarreica aguda (la aparición aguda de 3 o más deposiciones no formadas o líquidas en un período de 24 horas durante los últimos 14 días antes de estar hospitalizado o visitar al centro/puesto de salud) y que fueron admitidos a la vigilancia comunitaria de enero de 2016 a mayo de 2018. En el caso del Centro de Salud de San Martín, solo se tamizaron pacientes de junio de 2017 a mayo de 2018. Toda la información para el tamizaje de los casos fue tomada después de un consentimiento verbal y después se hizo una entrevista para verificar que cumplía con la definición de caso de síndrome diarreico agudo y se solicitó un consentimiento informado escrito para continuar con la entrevista y tomar la muestra de heces.

### 2. Procesamiento de muestras.

Se solicitaron muestras de heces de los pacientes enrolados con gastroenteritis aguda, y fueron almacenadas a 4°C hasta su procesamiento en los laboratorios del CES en la UVG, empleando PCR cuantitativo de transcripción reversa (RT-qPCR) para norovirus, según la metodología descrita en estudios previos (Estévez *et al.*, 2013).

### 3. Análisis estadístico.

Los datos se procesaron y analizaron usando RStudio y las gráficas se elaboraron con GraphPad Prism 8. Para el análisis estadístico de independencia, se empleó la prueba de chi cuadrado con una confianza del 95%. Para determinar las incidencias, la ecuación utilizada fue la Ecuación 1.

Ecuación 1. Cálculo de incidencias

$$\frac{\# \text{ de casos positivos en población en 1 año}}{\text{población total}} \times 10,000 = \text{incidencia por } 10,000 \text{ persona/año}$$

Se determinó las incidencias de norovirus solo para los municipios de Nueva Santa Rosa y de San Martín Sacatepéquez que son donde están los centros de salud de Santa Rosa y Quetzaltenango, respectivamente. Se usaron como poblaciones totales los datos indicados según el censo de 2018 para número de personas en todo el municipio, por sexos y por grupos de edad.

Para las poblaciones en 2016 y 2017, se partió de proyecciones de INE, SIGSA (son proyecciones del 2002), y se obtuvo la proporción de la población que sí fue estimada por la proyección de SIGSA, en función de la población real para 2018 según censo. Se empleó la Ecuación 2.

Ecuación 2. Proporción de población estimada por proyección

$$\frac{\text{Población estimada SIGSA para 2018}}{\text{Población real según censo 2018}} = \text{proporción sí estimada por SIGSA}$$

Para corregir las poblaciones de 2016 y 2017 se usó esta proporción y las poblaciones estimadas, como se muestra en la Ecuación 3.

Ecuación 3. Cálculo de poblaciones reales

$$\frac{\text{población estimada}}{\text{proporción sí estimada por SIGSA}} = \text{población real}$$

## VIII. RESULTADOS

Se tamizaron en total 19,867 casos desde enero de 2016 a mayo de 2018, de los cuales 6,920 (35%) pacientes fueron elegibles para participar en ViCo bajo la categoría de síndrome diarreico., y De estos, 1,124 (16%) personas fueron enroladas para su evaluación para norovirus. Se detectó norovirus en 341 (30%) de las muestras, de las cuales 44 (13%) correspondieron al genogrupo I, 280 (82%) correspondieron a genogrupo II, y 17 (5%) presentaron ambos genogrupos. De los 341 pacientes positivos para Norovirus, 94 (28%) ingresaron en 2016, 152 (45%) en 2017 y los otros 95 (28%) en 2018.

El mayor número de infecciones por norovirus ocurrió durante los meses de mayo a agosto, como se observa en la Figura 2 (51% de todos los casos de esos años). Se observa en la Figura 3 que en 2016 y 2017 también se presentaron altos números de casos de gastroenteritis, no necesariamente asociada a norovirus, entre estos meses (50% de todos los pacientes enrolados). La cantidad de casos de gastroenteritis se mantuvo alta durante los últimos meses del 2017, así como durante los primeros meses del 2018, aunque esto no necesariamente estuvo asociado con una mayor de detección de norovirus.

Figura 2. Comparación por año de distribución de casos positivos para NoV desde enero 2016 hasta mayo 2018, en Santa Rosa y Quetzaltenango

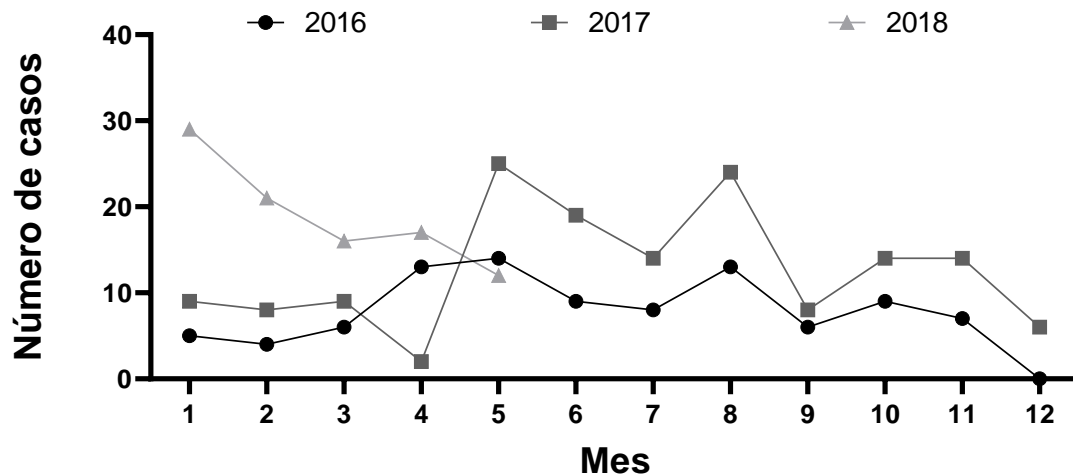
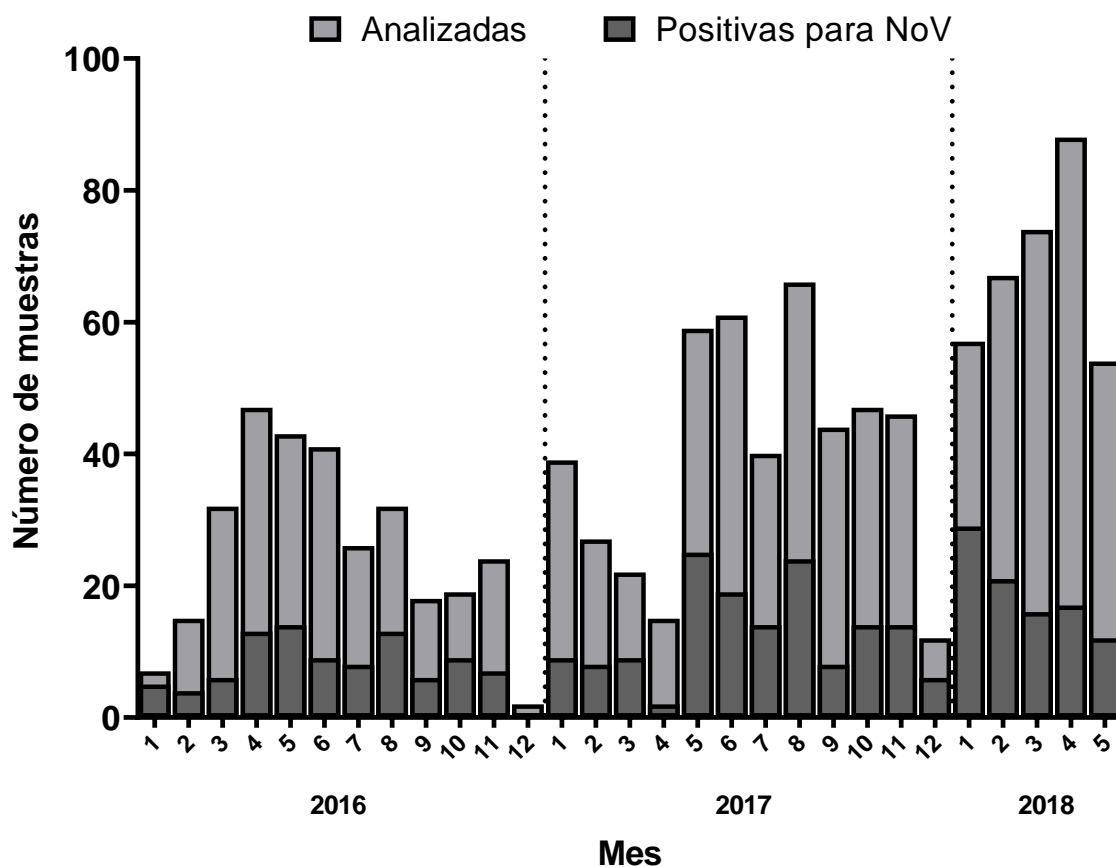


Figura 3. Distribución mensual de infecciones por NoV en muestras de pacientes enrolados a VICo por síndrome diarreico y analizadas para NoV desde enero 2016 hasta mayo 2018, en Santa Rosa y Quetzaltenango



### A. Proporción de casos diarreicos causados por norovirus en hospitales y centros de salud

El 60% de los casos positivos para norovirus se encontraron en hospitales y 40% en centros de salud. De todos los pacientes positivos para norovirus durante los tres años, 242 (71%) fueron enrolados en Santa Rosa, dentro de los cuales hubo 153 (63%) pacientes del Hospital Regional de Cuilapa y 89 (37%) pacientes en el Centro de Salud de Nueva Santa Rosa. Los otros 99 (29%) pacientes fueron enrolados en Quetzaltenango, 51 (52%) correspondientes al Hospital Regional de Occidente y 48 (48%) fueron enrolados en el Centro de Salud de San Martín. El resumen de los casos positivos para norovirus según servicios de salud se presenta detallado por años en el Cuadro 2 para Santa Rosa y en el Cuadro 3 para Quetzaltenango.

## B. Perfil clínico y demográfico de los casos positivos a norovirus

El 51.6% de los casos positivos para norovirus fueron hombres (176 casos de 0 a 77 años), lo cual no representa una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.5514$ ) respecto al número de casos en mujeres (165 casos de 0 a 83 años, media de 16 años). En cuanto a edad, 225 (66.0%) de los casos positivos fueron niños menores de 5 años entre los cuales 104 (46.2%) corresponden solo a niños menores a 1 año. Los otros 116 (34.0%) casos fueron personas de entre 6 y 83 años de edad. El resumen de los casos positivos para norovirus según características demográficas se presenta detallado por años en el Cuadro 2 para Santa Rosa y en el Cuadro 3 para Quetzaltenango.

Cuadro 2. Perfil sociodemográfico de los casos positivos para norovirus en Santa Rosa, 2016-2018

Variables de estudio	2016		2017		2018	
	No. de casos positivos (n=70)	% de casos	No. de casos positivos (n=103)	% de casos	No. de casos positivos (n=59)	% de casos
<b>Grupos de edad (años)</b>						
Menor a 1	39	48.8	34	33.0	7	11.9
1 a 5	24	30.0	26	25.2	21	35.6
Mayor a 5	17	21.2	43	41.7	31	52.5
<b>Sexo</b>						
Masculino	46	57.5	58	56.3	28	45.5
Femenino	34	42.5	45	43.7	31	52.5
<b>Municipio</b>						
Barberena	9	11.3	7	6.8	12	20.3
Casillas	1	1.2	1	1.0	1	1.7
Chiquimulilla	6	7.5	2	1.9	1	1.7
Cuilapa	12	15.0	22	21.4	21	35.6
Guazacapán	0	0	0	0.0	1	1.7
Nueva Santa Rosa	29	36.3	54	52.4	19	32.2
Oratorio	1	1.2	5	4.9	0	0.0
Pueblo Nuevo Viñas	1	1.2	4	3.9	2	3.4
San Rafael Las Flores	1	1.2	0	0.0	0	0.0
Santa Cruz Naranjo	6	7.5	4	3.9	0	0.0
Santa María Ixhuatán	7	8.8	3	2.9	2	3.4
Santa Rosa de Lima	5	6.3	1	1.0	0	0.0
Taxisco	2	2.5	0	0.0	0	0.0
<b>Tipo de sitio</b>						
Hospital	54	67.5	57	55.3	42	71.2
Centro de salud	26	32.5	46	44.7	17	28.8

Cuadro 3. Perfil sociodemográfico de los casos positivos para norovirus en Quetzaltenango, 2016-2018

Variables de estudio	2016		2017		2018	
	No. de casos positivos (n=14)	% de casos	No. de casos positivos (n=49)	% de casos	No. de casos positivos (n=36)	% de casos
<b>Grupos de edad (años)</b>						
Menor a 1	6	42.9	12	24.5	6	16.7
1 a 5	7	50.0	22	44.9	21	58.3
Mayor a 5	1	7.1	15	30.6	9	25.0
<b>Sexo</b>						
Masculino	10	71.4	22	44.9	12	33.3
Femenino	4	28.6	27	55.1	24	66.7
<b>Municipio</b>						
Cabricán	0	0.0	0	0.0	1	2.8
Coatepeque	1	7.1	1	2.0	0	0.0
Colomba Costa Cuca	0	0.0	1	2.0	0	0.0
Concepción Chiquirichapa	1	7.1	1	2.0	1	2.8
El Palmar	1	7.1	0	0.0	0	0.0
Genova	0	0.0	1	2.0	0	0.0
Huitán	1	7.1	1	2.0	0	0.0
La Esperanza	0	0.0	1	2.0	2	5.6
Olintepeque	0	0.0	0	0.0	2	5.6
Ostuncalco	3	21.4	5	10.2	3	8.3
Palestina de los Altos	1	7.1	0	0.0	0	0.0
Quetzaltenango	4	28.6	8	16.3	5	13.9
Salcajá	0	0.0	1	2.0	0	0.0
San Martín Sacatepéquez	0	0.0	29	59.2	21	58.3
San Mateo	1	7.1	0	0.0	0	0.0
Sibilia	1	7.1	0	0.0	0	0.0
Zunil	0	0.0	0	0.0	1	2.8
<b>Tipo de sitio</b>						
Hospital	14	100.0	21	42.9	16	44.4
Centro de salud	N/A	N/A	28	57.1	20	55.6

Un total de 214 (63%) casos positivos para norovirus indicaron haber presentado dolor abdominal, 209 (61%) indicaron que presentaron vómitos, 159 (47%) presentaron fiebres y 52 (15%) indicaron tener debilidad general. La media en el número de deposiciones máximas en 24 h fue de 8 (SD  $\pm$  4.4) y de vómitos fue de 5 (SD  $\pm$  4.2). El resumen de los síntomas presentados en los casos positivos para norovirus se encuentra detallado según grupos de edad en el Cuadro 3 y según sexo en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Distribución de síntomas de acuerdo a grupos de edad

Síntoma	Grupo de edad							
	Menor a 1		1 a 5		6 a 15		Mayor a 15	
	No. de casos positivos (n=104)	% de casos	No. de casos positivos (n=121)	% de casos	No. de casos positivos (n=27)	% de casos	No. de casos positivos (n=89)	% de casos
Dolor abdominal	38	36.5	77	63.6	23	85.2	76	85.4
Vómitos	74	71.2	79	65.3	9	33.3	47	52.8
Fiebre	66	63.5	63	52.1	8	29.6	22	24.7
Debilidad general	N/A	N/A	19	15.7	9	33.3	24	27.0

Cuadro 5. Distribución de síntomas de acuerdo a sexo

Síntoma	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	No. de casos positivos (n=176)	% de casos	No. de casos positivos (n=165)	% de casos
Dolor abdominal	104	59.1	110	66.7
Vómitos	108	61.4	101	61.2
Fiebre	92	52.3	67	40.6
Debilidad general	20	11.4	32	19.4

Debido a que la definición de caso utilizada como criterio de inclusión a la vigilancia indica que el paciente ha sufrido de 3 o más deposiciones, el 100% de los pacientes presentaron diarreas. Las frecuencias de fiebres y vómitos fueron significativamente mayores en niños de 0 a 5 años, que en niños mayores a 5 y adultos ( $p < 0.05$  para ambos síntomas). Por el otro lado, el dolor abdominal y la debilidad general se dieron con más frecuencia en personas mayores a 5 años ( $p < 0.05$  para ambos síntomas).

En cuanto a diferencias entre sexos, también se encontró una diferencia significativa en las frecuencias de fiebre y debilidad general ( $p=0.031$  y  $p=0.039$ , respectivamente), siendo la fiebre más frecuente en hombres y la debilidad general mayor en mujeres. No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de vómitos y dolor abdominal ( $p=0.308$  y  $p=0.148$ , respectivamente).

### C. Incidencia de norovirus global y según genogrupo, servicio de salud, sexo y edad

Se determinaron las incidencias de norovirus por año para el municipio de Nueva Santa Rosa. La incidencia de norovirus no se calculó para hospitales, dado que aunque los casos positivos fueron de personas provenientes únicamente de los departamentos de Santa Rosa y Quetzaltenango, los hospitales estaban abiertos a cualquier persona que pudiera asistir y, de hecho, hubo pacientes enrolados a VICo provenientes de varios departamentos de Guatemala.

En cuanto al centro de Salud de San Martín, Quetzaltenango debido a que este solo estuvo abierto de junio de 2017 hasta mayo de 2018, no fue posible determinar la incidencia de norovirus por cada uno de los años, por lo que se determinó la incidencia según el promedio de la población del municipio de San Martín Sacatepéquez entre los años 2017 y 2018.

Cuadro 6. Comparación de incidencias de norovirus para Nueva Santa Rosa según variables de estudio

Variables de estudio	2016		2017		2018 <sup>a</sup>	
	Tasa de incidencia por 10,000 personas-año	Razón de tasas de incidencia	Tasa de incidencia por 10,000 personas-año	Razón de tasas de incidencia	Tasa de incidencia por 10,000 personas-año	Razón de tasas de incidencia
<b>Global</b>						
Población total	7.4	-	12.8	-	4.7	-
<b>Genogrupo</b>						
GI	1.4	Ref	2.5	Ref	3.0	Ref
GII	7.4	5.29	12.8	5.12	2.2	0.73
<b>Grupos de edad (años)</b>						
0 a 4	61.0	32.10	74.2	9.16	13.2	3.07
Mayor a 4	1.9	Ref	8.1	Ref	4.3	Ref
<b>Sexo</b>						
Masculino	7.2	0.96	15.2	1.48	2.7	0.40
Femenino	7.5	Ref	10.3	Ref	6.8	Ref

<sup>a</sup> Solo se presenta la incidencia calculada para las muestras tomadas desde enero hasta mayo de 2018; los valores de incidencia están subestimados para este año.

Ref = valor de referencia

Cuadro 7. Comparación de incidencias de norovirus para San Martín Sacatepéquez según variables de estudio

Variables de estudio	2017-2018	
	Tasa de incidencia por 10,000 personas-año	Razón de tasas de incidencia
<b>Global</b>		
Población total	17.2	-
<b>Genogrupo</b>		
GI	3.8	Ref
GII	15.1	3.97
<b>Grupos de edad (años)</b>		
0 a 4	100.6	21.40
Mayor a 4	4.7	Ref
<b>Sexo</b>		
Masculino	12.6	Ref
Femenino	22.6	1.79

Ref = valor de referencia

Las razones entre las incidencias calculadas indican qué tanto más incidente es norovirus para un determinado grupo en una variable. La incidencia de norovirus total fue 1.7 veces mayor en San Martín Sacatepéquez que en Nueva Santa Rosa. Norovirus GII fue de 4 a 5 veces más incidente que GI, exceptuando en 2018 en Nueva Santa Rosa donde la incidencia de GI fue levemente mayor a la de GII. Entre grupos de edades, las incidencias más grandes se encontraron para niños de 0 a 4 años, siendo estas de 3 a 21 veces más grandes que para personas mayores a los 4 años en la mayoría de años y para ambos municipios estudiados. La mayor incidencia de norovirus se encontró en niños de 0 a 4 años de Nueva Santa Rosa en 2016, siendo 32 veces más grande que la incidencia para personas mayores a 4 años. Los valores de incidencia no fueron muy diferentes entre sexos, presentándose razones entre incidencias cercanas a 1, a excepción de San Martín Sacatepéquez, donde en mujeres la incidencia fue 1.79 veces mayor.



## IX. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo caracterizar epidemiológicamente norovirus en pacientes ingresados a la Vigilancia Integrada colaborativa (VICo) en Quetzaltenango y Santa Rosa, del Centro de Estudios en Salud (CES) de la Universidad del Valle de Guatemala, desde enero de 2016 hasta mayo de 2018.

Entre el 2016 y 2017 se pudo observar un patrón en cuanto al número de casos detectados mensualmente, en ambos años se presentó la mayor proporción entre mayo y agosto (51%). Estos meses coinciden con la época lluviosa del país, pero no es consistente con lo encontrado en estudios previos correspondientes al mismo programa de vigilancia; se reportó que en Santa Rosa y Quetzaltenango de 2007 a 2010 hubo significativamente más casos de NoV entre noviembre y enero, justo después de la época lluviosa (Estévez *et al.*, 2013), y que en 2014 y 2015 el mayor número de casos se encontró de enero a marzo, durante la época seca (Diez-Valcarce *et al.*, 2019). Sin embargo, en otros países de regiones tropicales de Latinoamérica sí se ha reportado infecciones por NoV en asociación con la época lluviosa como en Nicaragua (Filemon Bucardo *et al.*, 2010; Filemón Bucardo *et al.*, 2014), Venezuela (González, Liprandi, & Ludert, 2011) y Perú (Parashar *et al.*, 2004). Es necesario continuar con la vigilancia por más años para poder hacer conclusiones más robustas sobre la estacionalidad de NoV en estas dos regiones de Guatemala.

La mayoría de los casos positivos para norovirus en la vigilancia fueron pacientes enrolados en hospitales (60% en general; 63% en Santa Rosa y 52% en Quetzaltenango), lo cual concuerda con lo esperado y es similar a lo anteriormente reportado. Se ha determinado que en estos dos departamentos fue más común encontrar niños infectados con norovirus en hospitales que de manera ambulatoria (53% vs. 47%) (Diez-Valcarce *et al.*, 2019). Sin embargo, el estudio mencionado se enfocaba únicamente en niños menores de 5 años, por lo que los resultados no son totalmente comparables con lo obtenido en esta ocasión.

Por el otro lado, en un estudio realizado en 2013 en el mismo sitio de estudio, aunque la mayoría de pacientes enrolados eran ambulatorios, se detectó más proporción de positivos para norovirus en hospitales que en clínicas (22% vs. 12%) (Estévez *et al.*, 2013). Esto es contrario a lo que se encontró en esta investigación, tanto para Santa Rosa como para Quetzaltenango, donde hubo más enrolamiento de pacientes con gastroenteritis aguda en hospitales pero las proporciones de casos positivos fueron significativamente más altos en centros de salud que en hospitales (33.6% vs. 26.5% en Santa Rosa,  $p<0.05$ ; 45.7% vs. 28.8% en Quetzaltenango,  $p<0.05$ ). Esto brinda información tanto sobre el uso de servicios de salud, como de la alta proporción de casos de gastroenteritis aguda con agentes etiológicos distintos a norovirus que ocurren principalmente en hospitales. Recientemente se reportó que menos del

25% de personas con gastroenteritis aguda en estos dos departamentos acuden a servicios de salud estatales (Arvelo *et al.*, 2019), por lo que una gran proporción de casos de infección por norovirus podrían no estarse detectando. Algo importante que hay que considerar también es el hecho de que para Quetzaltenango solo se enrolaron pacientes ambulatorios durante un año, por lo que además hay una subdetección de casos tanto enrolados como positivos para este departamento.

El genogrupo II de norovirus fue detectado en la gran mayoría de las muestras (87%), presentando similitudes con las proporciones de GII para estas regiones de Guatemala de 84% y 95% reportadas por Estévez *et al.* (2013) y Díez-Valcarce *et al.* (2019), respectivamente. La incidencia de GII fue, en la mayoría de años, 5 veces mayor a la de GI, lo cual es lo esperado porque tanto en Guatemala como en otros países del mundo se ha reportado una mayor circulación del genogrupo II de NoV respecto a otros genogrupos (Hoa Tran, Trainor, Nakagomi, Cunliffe, & Nakagomi, 2013). Es importante considerar que, en general, es posible que las incidencias reales sean mayores que las estimadas en este estudio, tomando en cuenta los casos asintomáticos que puedan ocurrir y que no se estén detectando. En pocos casos, las infecciones por norovirus no provocan diarreas sino solo otros de los síntomas como vómitos o fiebres (Arias *et al.*, 2010), por lo que también es posible que a partir del criterio de inclusión de este estudio se hayan dejado fuera pacientes que sí estaban infectados pero que no cumplían con la definición de caso, alterando así la estimación de la incidencia.

Los síntomas evaluados en este estudio fueron dolor abdominal, vómitos, fiebre y debilidad general. Los vómitos se presentaron más frecuentemente en niños menores de 5 años que en el resto de la población, lo cual también había sido reportado en otros estudios (Arias *et al.*, 2010; Götz *et al.*, 2001). Se ha sugerido que las fibras nerviosas aferentes de los niños estimulan respuestas menos específicas, haciendo que varios estímulos físicos diferentes, no necesariamente del tracto gastrointestinal, puedan dar como resultado vómitos (Babic & Browning, 2014), lo cual podría explicar la alta frecuencia de este síntoma en niños menores a 5 años.

También fue indicado por Gotz *et al.* (2001) que la razón entre la frecuencia de vómitos y la frecuencia de fiebres era más grande a mayores edades de los pacientes (1.42 en niños vs. 2.29 en adultos), lo cual fue parecido a lo encontrado en el presente estudio (1.18 en niños de 0 a 15 años vs. 2.14 en personas mayores a 15). Algo importante es que se ha visto en otros estudios que en niños los vómitos son más comunes que las diarreas, mientras que en adultos ocurre lo contrario (Götz *et al.*, 2001; Hedberg & Osterholm, 1993; “Viral Agents of Gastroenteritis Public Health Importance and Outbreak Management,” n.d.), lo cual disminuye la probabilidad de detección de norovirus en niños por ausencia de diarrea o bajo número de deposiciones.

Se encontró que el 66% de los casos positivos para norovirus estuvo en niños menores a 5 años, con el 46% correspondiendo específicamente a los niños menores a 1 año. Aunque el porcentaje es menor al que se esperaba (87% en niños entre 6-12 meses según Diez-Valcarce *et al.*, (2019)) la tendencia a encontrar la mayoría de infecciones en niños menores a 5 años sigue presentándose. Además, la incidencia de norovirus en niños menores a 4 años fue de hasta 32 veces más grande que la incidencia de niños mayores y adultos. Esto habla de la importancia de la búsqueda de maneras de prevenir y tratar este tipo de infecciones, ya que este grupo de edad no solo es el más susceptible de adquirir la infección, sino también presentan alta mortalidad a causa de gastroenteritis (Ahmed *et al.*, 2014; Brown, 2003).

Las proporciones de infecciones por norovirus no fueron estadísticamente distintas entre sexos ( $p=0.5514$ ). De la misma forma, la incidencia de norovirus no fue muy diferente entre sexos, a excepción de la incidencia encontrada en San Martín Sacatepéquez, donde fue 1.8 veces mayor en mujeres que en hombres. Se ha sugerido que factores hormonales pueden afectar la fisiología del sistema digestivo y hacer a las mujeres más susceptibles de sufrir infecciones (Mcmichael & Potter, 1983). Por el otro lado, también se ha sugerido que las mujeres podrían llegar a montar respuestas inmunes más fuertes ante infecciones virales debido a diferencias en las respuestas de citoquinas, pero que estas varían con cambios hormonales como ciclos menstruales, ciclos estrales y embarazos (Klein & Huber, 2010). Sin embargo las diferencias reportadas en esta investigación no fueron tan grandes, por lo que el efecto hormonal podría no ser siempre significativo.

En conclusión, este estudio demuestra la importancia de contar con diagnósticos para norovirus en Guatemala, para poder no solo evaluar si existen tendencias según distintas variables y factores de riesgo, sino también sentar las bases para el desarrollo de tratamientos adecuados o medidas de prevención. Los niños menores de 5 años siguen siendo los más susceptibles a padecer gastroenteritis aguda asociada a norovirus y el genogrupo II sigue siendo el más incidente en toda la población estudiada, hechos que pueden ayudar a enfocar y direccionar de manera más adecuada los programas de prevención por parte de los servicios de salud.



## X. CONCLUSIONES

- El 60% de los casos diarreicos causados por norovirus detectados de enero de 2016 a mayo de 2018 en Quetzaltenango y Santa Rosa se encontraron en hospitales, mientras que el otro 40% se encontró en centros de salud de ambos departamentos; la proporción de positivos respecto a enrolados fue mayor en centros de salud.
- El síntoma más frecuente en los pacientes positivos para norovirus fue dolor abdominal (63%), seguido por vómitos 209 (61%), fiebres (47%) y debilidad general (15%); hubo diferencias significativas en las frecuencias de síntomas según grupos de edad y sexo.
- La incidencia de NoV GII fue 4-5 veces mayor que la de GI en Nueva Santa Rosa y en San Martín Sacatepéquez.
- La incidencia de NoV fue 1.7 veces mayor en San Martín Sacatepéquez que en Nueva Santa Rosa; se encontró diferencia en las incidencias de norovirus según edad, siendo las de niños de 0 a 4 años hasta 32 veces más grandes que las del resto de personas; los valores de incidencia no fueron muy diferentes entre sexos, presentándose razones entre incidencias cercanas a 1.



## XI. RECOMENDACIONES

- Enfocar los programas de prevención y tratamiento a niños menores de 5 años, que son los más susceptibles a sufrir gastroenteritis aguda causada por NoV.
- Continuar con el programa de VICo durante más tiempo para poder hacer estudios de mayor alcance y que permitan determinar patrones y factores de riesgo para gastroenteritis causada por norovirus, así como extender la vigilancia a otros departamentos de Guatemala.
- Secuenciar las muestras positivas para norovirus y hacer el análisis bioinformático correspondiente para determinar los genotipos de norovirus específicos circulantes en Santa Rosa y Quetzaltenango.



## XII. REFERENCIAS

- Ahlbom, A. (2007). *Fundamentos de epidemiología*. Siglo XXI. Retrieved from [https://www.sigloxxieditores.com/libro/fundamentos-de-epidemiologia\\_17665/](https://www.sigloxxieditores.com/libro/fundamentos-de-epidemiologia_17665/)
- Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., ... Lopman, B. A. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, *14*(8), 725–730. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4)
- Ahmed, S. M., Lopman, B. A., & Levy, K. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS ONE*, *8*(10), e75922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075922>
- Allen, D. J., Trainor, E., Callaghan, A., O'Brien, S. J., Cunliffe, N. A., & Iturriza-Gómara, M. (2016). Early Detection of Epidemic GII-4 Norovirus Strains in UK and Malawi: Role of Surveillance of Sporadic Acute Gastroenteritis in Anticipating Global Epidemics. *PLOS ONE*, *11*(4), e0146972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146972>
- Arias, C., Sala, M. R., Domínguez, A., Torner, N., Ruíz, L., Martínez, A., ... Buesa, J. (2010). Epidemiological and clinical features of norovirus gastroenteritis in outbreaks: A population-based study. *Clinical Microbiology and Infection*, *16*(1), 39–44. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02831.x>
- Arvelo, W., Hall, A. J., Henao, O., Lopez, B., Bernart, C., Moir, J. C., ... Lindblade, K. A. (2019). Incidence and etiology of infectious diarrhea from a facility-based surveillance system in Guatemala, 2008-2012. *BMC Public Health*, *19*(1), 1340. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7720-2>
- Arvelo, W., Sosa, S. M., Juliao, P., López, M. R., Estevéz, A., López, B., ... Lindblade, K. A. (2012). Norovirus outbreak of probable waterborne transmission with high attack rate in a Guatemalan resort. *Journal of Clinical Virology*, *55*(1), 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.02.018>
- Babic, T., & Browning, K. N. (2014, February 5). The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.047>
- Bierhoff, M., Arvelo, W., Estevez, A., Bryan, J., McCracken, J. P., López, M. R., ... Hall, A. J. (2018). Incidence and Clinical Profile of Norovirus Disease in Guatemala, 2008–2013. *Clinical Infectious Diseases*, *67*(3), 430–436. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy091>
- Blanco Fernández, M. D., Torres, C., Martínez, L. C., Giordano, M. O., Masachessi, G., Barril, P. A., ... Mbayed, V. A. (2011). Genetic and evolutionary characterization of norovirus from sewage and surface waters in Córdoba City, Argentina. *Infection, Genetics and Evolution*, *11*(7), 1631–1637. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.06.005>
- Brown, K. H. (2003). Diarrhea and Malnutrition. *The Journal of Nutrition*, *133*(1), 328S–332S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.328S>
- Bucardo, F., Nordgren, J., Carlsson, B., Kindberg, E., Paniagua, M., Möllby, R., & Svensson, L. (2010). Asymptomatic norovirus infections in nicaraguan children and its association with viral properties and histo-blood group antigens. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *29*(10), 934–939. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ed9f2f>
- Bucardo, F., Reyes, Y., Svensson, L., & Nordgren, J. (2014). Predominance of Norovirus and Sapovirus in Nicaragua after Implementation of Universal Rotavirus Vaccination. *PLoS ONE*, *9*(5), e98201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098201>
- Canpolat, N. (2015). Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatri Arsivi*, *50*(2), 73–82.

<https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2297>

- Castaña-Rodríguez, N., Underwood, A. P., Merif, J., Riordan, S. M., Rawlinson, W. D., Mitchell, H. M., & Kaakoush, N. O. (2018). Gut Microbiome Analysis Identifies Potential Etiological Factors in Acute Gastroenteritis. *Infection and Immunity*, *86*(7), e00060-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00060-18>
- Caul, E. O. (1994). Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control. *Lancet (London, England)*, *343*(8908), 1240–1242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92146-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92146-6)
- Costantini, V., Grenz, L., Fritzing, A., Lewis, D., Biggs, C., Hale, A., & Vinjé, J. (2010). Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, *48*(8), 2770–2778. <https://doi.org/10.1128/JCM.00654-10>
- da Silva Poló, T., Peiró, J. R., Mendes, L. C. N., Ludwig, L. F., de Oliveira-Filho, E. F., Bucardo, F., ... Mauroy, A. (2016a). Human norovirus infection in Latin America. *Journal of Clinical Virology*, *78*, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.03.016>
- da Silva Poló, T., Peiró, J. R., Mendes, L. C. N., Ludwig, L. F., de Oliveira-Filho, E. F., Bucardo, F., ... Mauroy, A. (2016b). Human norovirus infection in Latin America. *Journal of Clinical Virology*, *78*, 111–119. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2016.03.016>
- Diez-Valcarce, M., Lopez, M. R., Lopez, B., Morales, O., Sagastume, M., Cadena, L., ... Vinjé, J. (2019). Prevalence and genetic diversity of viral gastroenteritis viruses in children younger than 5 years of age in Guatemala, 2014–2015. *Journal of Clinical Virology*, *114*, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.03.006>
- Eckardt, A. J., & Baumgart, D. C. (2011). Viral gastroenteritis in adults. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, *6*(1), 54–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210762>
- Elliott, E. J. (2007). Acute gastroenteritis in children. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *334*(7583), 35–40. <https://doi.org/10.1136/bmj.39036.406169.80>
- Estévez, A., Arvelo, W., Hall, A. J., López, M. R., López, B., Reyes, L., ... Lindblade, K. A. (2013). Prevalence and genetic diversity of norovirus among patients with acute diarrhea in Guatemala. *Journal of Medical Virology*, *85*(7), 1293–1298. <https://doi.org/10.1002/jmv.23578>
- Glass, R. I., Parashar, U. D., & Estes, M. K. (2009). Norovirus Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, *361*(18), 1776–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804575>
- Gómez, J. C., Al Revisión, E. T., Tema, D. E., César Gómez, J., Cortés, J. A., Cuervo, S. I., & López, M. C. (n.d.). *36 ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA Amebiasis intestinal*. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a06.pdf>
- González, G. G., Liprandi, F., & Ludert, J. E. (2011). Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela. *Journal of Medical Virology*, *83*(11), 1972–1982. <https://doi.org/10.1002/jmv.22185>
- Götz, H., Ekdahl, K., Lindbäck, J., de Jong, B., Hedlund, K. O., & Giesecke, J. (2001). Clinical Spectrum and Transmission Characteristics of Infection with Norwalk-Like Virus: Findings from a Large Community Outbreak in Sweden. *Clinical Infectious Diseases*, *33*(5), 622–628. <https://doi.org/10.1086/322608>
- Guerrant, R. L., Van Gilder, T., Steiner, T. S., Thielman, N. M., Slutsker, L., Tauxe, R. V., ... Infectious Diseases Society of America. (2001). Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, *32*(3), 331–351. <https://doi.org/10.1086/318514>
- Hall, A. J., Lopman, B. A., Payne, D. C., Patel, M. M., Gastañaduy, P. A., Vinjé, J., & Parashar, U. D. (2013). Norovirus Disease in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(8), 1198–1205. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130465>

- Hall, A. J., Wikswa, M. E., Manikonda, K., Roberts, V. A., Yoder, J. S., & Gould, L. H. (2013). Acute Gastroenteritis Surveillance through the National Outbreak Reporting System, United States. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(8), 1305–1309. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130482>
- Hedberg, C. W., & Osterholm, M. T. (1993). Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. *Clinical Microbiology Reviews*, *6*(3), 199–210. <https://doi.org/10.1128/cmr.6.3.199>
- Hoa Tran, T. N., Trainor, E., Nakagomi, T., Cunliffe, N. A., & Nakagomi, O. (2013). Molecular epidemiology of noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: Global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants. *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.11.011>
- Höhne, M., & Schreier, E. (2004). Detection and characterization of norovirus outbreaks in Germany: Application of a one-tube RT-PCR using a fluorogenic real-time detection system. *Journal of Medical Virology*, *72*(2), 312–319. <https://doi.org/10.1002/jmv.10573>
- Iritani, N., Yamamoto, S. P., Abe, N., Kanbayashi, D., Kubo, H., Uema, M., ... Kaida, A. (2019). GII.17 norovirus infections in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis in Osaka City, Japan during two decades. *Journal of Medical Virology*, *jmv.25560*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25560>
- Kageyama, T., Kojima, S., Shinohara, M., Uchida, K., Fukushi, S., Hoshino, F. B., ... Katayama, K. (2003). Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, *41*(4), 1548–1557. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682144>
- Kapikian, A. Z., Wyatt, R. G., Dolin, R., Thornhill, T. S., Kalica, A. R., & Chanock, R. M. (1972). Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Journal of Virology*, *10*(5), 1075–1081. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4117963>
- Kaplan, J. E., Feldman, R., Campbell, D. S., Lookabaugh, C., & Gary, G. W. (1982). The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *American Journal of Public Health*, *72*(12), 1329–1332. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6291414>
- Kim, S.-H., Chen, S., Jiang, X., Green, K. Y., & Samal, S. K. (2014). Newcastle disease virus vector producing human norovirus-like particles induces serum, cellular, and mucosal immune responses in mice. *Journal of Virology*, *88*(17), 9718–9727. <https://doi.org/10.1128/JVI.01570-14>
- King, C. K., Glass, R., Bresee, J. S., Duggan, C., & Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, *52*(RR-16), 1–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627948>
- Klein, S. L., & Huber, S. (2010). Sex Differences in Susceptibility to Viral Infection. In *Sex Hormones and Immunity to Infection* (pp. 93–122). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-02155-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-02155-8_4)
- Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L., & Morgenstern, H. (1982). *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. Lifetime Learning Publications.
- Kowalzik, F., Riera-Montes, M., Verstraeten, T., & Zepp, F. (2015). The Burden of Norovirus Disease in Children in the European Union. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *34*(3), 229–234. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000546>
- Kroneman, A., Vega, E., Vennema, H., Vinjé, J., White, P. A., Hansman, G., ... Koopmans, M. (2013). Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Archives of Virology*, *158*(10), 2059–2068. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1708-5>
- Kwaga, J. K., Umoh, J. U., & Odoaba, M. B. (1988). Cryptosporidium infections in humans with

- gastroenteritis in Zaria, Nigeria. *Epidemiology and Infection*, 101(1), 93–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3402549>
- MacMahon, B., & Pugh, T. F. (1970). *Epidemiology: principles and methods*. Little, Brown. Retrieved from <https://cmc.marmot.org/Record/b21632133>
- Marini, A., & Gragnolati, M. (2003). *Malnutrition and Poverty in Guatemala*. The World Bank. <https://doi.org/10.1596/1813-9450-2967>
- Martínez-Vázquez, C., González Mediero, G., Núñez, M., Pérez, S., García-Fernández, J. M., & Gimena, B. (2003). *Anales de medicina interna. Anales de Medicina Interna* (Vol. 20). Arán Ediciones, S.A. Retrieved from [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992003000900008](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000900008)
- McMichael, A. J., & Potter, J. D. (1983). Do intrinsic sex differences in lower alimentary tract physiology influence the sex-specific risks of bowel cancer and other biliary and intestinal diseases? *American Journal of Epidemiology*, 118(5), 620–627. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113672>
- Moreno-Altamirano, A., López-Moreno, S., & Corcho-Berdugo, A. (2000). Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública de México*, 42(4), 337–348. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342000000400009>
- O'Neill, H. J., McCaughey, C., Wyatt, D. E., Mitchell, F., & Coyle, P. V. (2001). Gastroenteritis outbreaks associated with Norwalk-like viruses and their investigation by nested RT-PCR. *BMC Microbiology*, 1(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-1-14>
- Orita, M., Suzuki, Y., Sekiya, T., & Hayashi, K. (1989). Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics*, 5(4), 874–879. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(89\)90129-8](https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90129-8)
- Parashar, U. D., Li, J., Cama, R., DeZalia, M., Monroe, S. S., Taylor, D. N., ... Glass, R. I. (2004). Human Caliciviruses as a Cause of Severe Gastroenteritis in Peruvian Children. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(6), 1088–1092. <https://doi.org/10.1086/423324>
- Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015a). Norovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), 134–164. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>
- Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015b). Norovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), 134–164. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>
- Ruiz-Palacios, G. M., Pérez-Schael, I., Velázquez, F. R., Abate, H., Breuer, T., Clemens, S. C., ... Human Rotavirus Vaccine Study Group. (2006). Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 354(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052434>
- Rumsey, P., & Waseem, M. (2019). *Giardia Lamblia Enteritis*. StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285390>
- Sattar, S. B. A., & Singh, S. (2019). *Bacterial Gastroenteritis*. StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020667>
- Tu, E. T.-V., Bull, R. A., Kim, M.-J., McIver, C. J., Heron, L., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2008). Norovirus Excretion in an Aged-Care Setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(6), 2119–2121. <https://doi.org/10.1128/JCM.02198-07>
- Turcios, R. M., Widdowson, M.-A., Sulka, A. C., Mead, P. S., & Glass, R. I. (2006). Reevaluation of Epidemiological Criteria for Identifying Outbreaks of Acute Gastroenteritis Due to Norovirus: United States, 1998-2000. *Clinical Infectious Diseases*, 42(7), 964–969. <https://doi.org/10.1086/500940>
- Vennema, H., de Bruin, E., & Koopmans, M. (2002). Rational optimization of generic primers used for Norwalk-like virus detection by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 25(2), 233–

235. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12367660>

Viral Agents of Gastroenteritis Public Health Importance and Outbreak Management. (n.d.). Retrieved November 22, 2019, from <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001625.htm>

Yoo, J. E., Lee, C., Park, S. J., & Ko, G. (2017). Evaluation of various real-time reverse transcription quantitative pcr assays for norovirus detection. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27(4), 816–824. <https://doi.org/10.4014/jmb.1612.12026>

Zheng, D.-P., Ando, T., Fankhauser, R. L., Beard, R. S., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2006a). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 346(2), 312–323. <https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2005.11.015>

Zheng, D.-P., Ando, T., Fankhauser, R. L., Beard, R. S., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2006b). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 346(2), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.11.015>



### XIII. ANEXOS

#### A. Cálculo de incidencias

##### 1. Ejemplo de cálculo de incidencias.

Para Nueva Santa Rosa estas fueron las poblaciones estimadas según SIGSA y censo por año:

Año	Población según SIGSA	Población según censo
2016	34,033	-
2017	34,588	-
2018	35,152	36,454

Proporción sí estimada por SIGSA:

$$\frac{35,152}{36,454} = 0.964$$

Las poblaciones corregidas para los otros años en este municipio son entonces:

$$2016 \rightarrow \frac{34,033}{0.964} = 35,294$$

$$2017 \rightarrow \frac{34,588}{0.964} = 35,869$$

Entonces las incidencias de Norovirus para el municipio de Nueva Santa Rosa de 2016 a 2018 fueron de:

$$2016 \rightarrow \frac{26}{35,294} \times 10,000 = 7.37 \text{ por } 10,000 \text{ persona/año}$$

$$2017 \rightarrow \frac{46}{35,869} \times 10,000 = 12.8 \text{ por } 10,000 \text{ persona/año}$$

$$2018 \rightarrow \frac{17}{36,454} \times 10,000 = 4.7 \text{ por } 10,000 \text{ persona/año}$$

Esto se hizo para ambos municipios y según sexos y grupos de edades. Las poblaciones estimadas y censadas se muestran en el Cuadro 8.

Cuadro 8. Poblaciones estimadas, censadas y corregidas para municipios de Nueva Santa Rosa y San Martín Sacatepéquez

Municipio	Tipo de población	Año	Población según SIGSA	Población según censo	Población corregida	No. casos positivos
Nueva Santa Rosa	Total	2016	34,033	-	35,294	26
		2017	34,588	-	35,869	46
		2018	35,152	36,454	36,454	17
	Mujeres	2016	18,537	-	18,055	13
		2017	18,913	-	18,421	28
		2018	19,295	18,793	18,793	5
	Hombres	2016	15,496	-	17,259	13
		2017	15,675	-	17,458	18
		2018	15,857	17,661	17,661	12
	0-4 años	2016	4,683	-	3,768	23
		2017	4,689	-	3,772	28
		2018	4,712	3,791	3,791	5
	>4 años	2016	29,350	-	31,493	6
		2017	29,899	-	32,082	26
		2018	30,440	32,663	32,663	14
San Martín Sacatepéquez*	Total	2017	28,965	-	28,843	50
		2018	29,497	29,373	29,373	20
	Mujeres	2017	16,014	-	15,677	20
		2018	16,343	16,000	16,000	30
	Hombres	2017	12,951	-	13,167	38
		2018	13,154	13,373	13,373	12
	0-4 años	2017	3,868	-	3,779	38
		2018	3,861	3,772	3,772	12
	>4 años	2017	25,097	-	25,097	12
		2018	25,636	25,601	25,601	

\*Debido a que en el centro de salud de San Martín Sacatepéquez solo se tomaron muestras de junio de 2017 a julio de 2018, se obtuvo un promedio de las poblaciones totales corregidas para ambos años y se usó ese dato para calcular la incidencia.

## B. Cálculo de chi cuadrado:

Se trabajó con una confianza del 95%. Se empleó la función `chisq.test` de RStudio para determinar independencia entre frecuencias de síntomas y sexos o grupos de edad. Se elaboraron tablas de contingencia y se analizaron de la siguiente manera:

### 1. Ejemplo de cálculo de chi cuadrado.

Determinar si la frecuencia del síntoma “dolor abdominal” es independiente del sexo

Ho: la frecuencia del síntoma “dolor abdominal” es independiente del sexo

Ha: la frecuencia del síntoma “dolor abdominal” no es independiente del sexo

P crítico = 0.05

```
> sexodolor <- matrix(c(104,72,110,55),ncol=2,byrow=TRUE)
> colnames(sexodolor) <- c("pos","neg")
> rownames(sexodolor) <- c("fem","masc")
> sexodolor <- as.table(sexodolor)
> sexodolor
  pos neg
fem 104 72
masc 110 55
> print(chisq.test(sexodolor, correct = FALSE))
```

Pearson's Chi-squared test

```
data: sexodolor
X-squared = 2.0912, df = 1, p-value = 0.1482
```

Ya que  $p$  es mayor al  $p$  crítico, no se rechaza la hipótesis nula, por lo que la presencia de dolor abdominal es independiente del sexo; no existe diferencia significativa en la frecuencia de este síntoma entre hombres y mujeres.

## C. Cuestionario de ViCo

Se presentan únicamente las preguntas de interés para esta investigación

### HOSPITAL

#### 1. Cuestionario H1

##### Tamizaje

	Pregunta	Valores
1.	Enfermera: anote en que servicio encontró al paciente	
2.	Anotar el departamento del paciente	Listar departamentos Guatemala
3.	Anotar el municipio del paciente	Listar municipios Quetzaltenango y opción de otro
6.	Anotar el sexo del paciente	1=masculino 2= femenino
7.	Enfermera: Anote la edad del paciente en meses al momento de la admisión. Si es menor de un año ponga 0	Número
7.1	Si la edad en años es igual a 0, anote la edad en meses al momento de la admisión	Número
7.2	Si edad en meses es igual a 0, anote la edad en días al momento de la admisión	Número
9.	¿El paciente presenta indicaciones de diarrea?	1=Sí 0=No
11.	¿El paciente está actualmente admitido o el medico ha dicho que será admitido al hospital?	1=Sí 0=No
11.2.1	Si el paciente fue transferido, ¿a cuál hospital fue transferido?	
	Si el paciente no está admitido en el hospital, no tiene ninguna indicación de enfermedad respiratoria, diarreica o febril y si no viene del área de captación, NO puede participar en el estudio.	

## 2. Cuestionario H2.

### Consentimiento verbal

1.	Enfermera: ¿Recibió consentimiento verbal del paciente o tutor?	1=Sí 0=No
----	---	--------------

### Común

	Enfermera: Ahora va a entrevistar al paciente, o a su padre/tutor si es menor de edad. Por favor diga al paciente o a su padre/tutor que quiere hacerle varias preguntas que servirán para ver si es elegible para participar en este estudio	
1.	Enfermera: verifique los nombres del paciente	
2.	Verifique los apellidos del paciente	
3.	Verifique la edad en años al momento de la admisión	Número
3.1	Si edad en años es igual a 0, Enfermera: Verifique la edad en meses al momento de la admisión	Número
3.2	Si edad en meses es igual a 0, verifique la edad en días al momento de la admisión	Número
4.	¿Cuál es su fecha de nacimiento?	Fecha
6.	Enfermera, verifique el sexo del paciente	1=masculino 2= femenino
7.	Verifique el departamento del paciente	
8.	Verifique el municipio del paciente	
9.	Pregunte: ¿Durante esta enfermedad, ha tenido o tiene fiebre o calentura?	1=Sí 0=No 2=No sabe
10.	Si el paciente tiene menos de 5 años, pregunte:	
11.	Si no anotó una temperatura en las primeras 24 horas de admisión y el paciente fue admitido hace menos de 24 horas, enfermera tome la temperatura del paciente	Número

## Tamizaje Enfermedad diarreica y respiratoria

1.	¿Ha tenido diarrea o asientos líquidos en los últimos 14 días?	1=Sí 0=No
1.2	En su peor día, ¿cuántas deposiciones o asientos líquidos tuvo en un periodo de 24 horas (1 día)?	Número
3.6.2	OBSERVE: ¿Se le hunden las costillas cuando respira?	1=Sí 0=No 2=No sabe
3.7	Si el paciente es menor de 2 años	
3.7.1	Pregunte: ¿Su hijo/hija para de respirar cuando está mamando o bebiendo?	1=Sí 0=No 2=No sabe
3.7.2	OBSERVE: ¿Tiene aleteo nasal?	1=Sí 0=No 2=No sabe
3.8	Enfermera: ¿Se pudo medir la tasa de respiración por minuto?	1=Sí 0=No
3.8.1	Si 3.8=1, Enfermera: Anote la tasa de respiración calculada. (Utilice cronometro para esta medición)	Número

## Consentimiento y enrolamiento

2.	Enfermedad diarreica aguda solamente	El paciente es elegible para el estudio de enfermedad diarreica aguda
5.	Enfermedad febril aguda y enfermedad diarreica aguda	El paciente es elegible para los estudios de enfermedad febril y enfermedad diarreica aguda
7.	Si el paciente es elegible para al menos uno de los estudios	
7.1	El paciente CUMPLE con los criterios de inclusión. En este momento debe proporcionarle al paciente el consentimiento escrito (y asentimiento si aplica) para que lo lean y lo firmen si están de acuerdo	

7.2	Enfermera: Anote si el paciente o su padre/tutor dio su consentimiento escrito	1=Sí 0=No
7.3	Si el paciente tiene entre 7 y 17 años, anote si el paciente dio su asentimiento escrito	1=Sí 0=No 3=No aplica
7.5	Si el paciente dio consentimiento escrito (y asentimiento cuando aplica), enfermera anote si el paciente quedó inscrito en el estudio	1=Sí 0=No
7.5.2	Si 7.5=Sí, ingrese el código que identificará al paciente y sus muestras	Código

### 3. Cuestionario H3.

Informe de caso.

#### A. Historia común

1.	Durante esta enfermedad ¿ha tenido o tiene vómitos?	1=Sí 0=No 2=No sabe
1.1	Si 1=Sí, pregunte ¿en su peor día, cuantas veces vomitó?	Número
1.2	De los últimos 8 días, ¿cuántos días tuvo vómitos?	Número
1.3	¿Actualmente tiene vómitos?	1=Sí 0=No
3.	Si tiene 2 años o mas	
3.1	Durante esta enfermedad ¿ha tenido o tiene calambres, retortijón, dolor abdominal o dolor de estómago?	1=Sí 0=No 2=No sabe
3.2	Durante esta enfermedad ¿ha tenido o tiene nausea?	1=Sí 0=No 2=No sabe
3.5	Durante esta enfermedad ¿ha tenido o tiene debilidad generalizada?	1=Sí 0=No 2=No sabe

## B. Historia de enfermedad diarreica aguda

1.	Dígale al paciente: Gracias por su paciencia. Voy a hacerle algunas preguntas sobre los síntomas de su enfermedad actual de diarrea	
2.	¿Actualmente tiene diarrea o asientos líquidos?	1=Sí 0=No 2=No sabe
2.1	Si 2=No, pregunte ¿hace cuantos días la tuvo?	Número
5.	Durante esta enfermedad ¿ha tenido o tiene calambres, retortijón, dolor abdominal o del estómago?	1=Sí 0=No 2=No sabe

## C. Toma de muestra

	Las muestras de sangre entera deben colectarse en tubos vacutainer de tapa morada., las muestras de orina en recipientes estériles empaquetados individualmente, los hisopados nasofaríngeos en tubos cónicos con medio de transporte universal y las muestras de heces en recipientes plásticos de tapa roja.	
4.	Si el paciente está inscrito en el síndrome diarreico, ¿la muestra de heces fue colectada?	1=Sí 0=No
5.	Si el paciente está inscrito en el síndrome diarreico febril	
5.1	¿La muestra de heces fue colectada?	1=Sí 0=No
5.1.1	Si 5.1=Sí, ¿cuál fue la fecha de colecta?	Fecha
5.2	¿La muestra de sangre fue colectada?	1=Sí 0=No
5.2.1	Si 5.2=Sí, ¿cuál fue la fecha de colecta?	Fecha