

## TEMA DE REVISIÓN

### *Infección por Norovirus.*

#### *Norovirus Infection.*

Eduardo Salazar Lindo<sup>1</sup>, Roger Hernández Díaz<sup>2</sup>.

#### RESUMEN

Norovirus (NoV) es la causa más común de gastroenteritis aguda esporádica o epidémica en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. En lactantes y niños pequeños, es la segunda más frecuente después de rotavirus. La diversidad entre los NoV es muy grande. Se distinguen 5 genogrupos (G) y 29 genotipos; las cepas humanas se agrupan en tres genogrupos (GI, GII y GIV), siendo los genogrupos I y II los más frecuentes causantes de enfermedad. Los NoV del genogrupo II, genotipo 4 (GII.4) son los más prevalentes y los responsables de la mayoría de los brotes de gastroenteritis en todo el mundo. El genotipo GII.4 sufre un proceso de evolución secuencial, similar al que ocurre con los virus influenza, permitiendo al NoV escapar del reconocimiento por los anticuerpos y originando variantes del virus que dificultan la creación de una vacuna contra este agente. Los brotes de NoV involucran todos los grupos etáreos siendo más prevalente en los niños, pudiendo ocurrir en una variedad de escenarios como hospitales, guarderías, restaurantes, cruceros, colegios, hoteles y otros. El virus se propaga a partir de vómitos, contacto de persona a persona y contaminación ambiental. La propagación fecal oral es el principal modo de transmisión. El NoV explica gran cantidad de brotes tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. En los Estados Unidos, es la causa más común de los brotes de gastroenteritis y de enfermedad transmitida por alimentos. En estudios de gastroenteritis en Perú, hechos en población pediátrica, se encontró una frecuencia de infección por NoV que va desde 16% a 35%. La infección por NoV se caracteriza por el corto periodo de incubación, un periodo sintomático que se resuelve rápidamente y una tasa de ataque secundario bastante alta. La enfermedad suele comenzar de manera abrupta generalmente primero con vómitos y horas después diarreas. El diagnóstico de NoV se basa en la detección del virus en muestras fecales por alguno de los tres métodos siguientes: 1) microscopía electrónica de transmisión; 2) ELISA, preferentemente con anticuerpos monoclonales para aumentar la especificidad; o 3) reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), preferentemente en tiempo real para acortar el tiempo de entrega de resultados. Como en toda gastroenteritis, el elemento principal e ineludible del tratamiento es la reposición de las pérdidas para evitar la deshidratación. No obstante la intensidad y persistencia del vómito en la infección por NoV, se debe intentar la reposición de pérdidas mediante un suero administrado por vía oral y recurrir a la hidratación intravenosa solo si se ha hecho un buen intento de hidratación oral y no ha funcionado. El control de un brote de NoV constituye un reto por la rápida diseminación de la infección. La transmisión es favorecida por la gran cantidad de partículas virales que excretan los enfermos y porque la excreción del virus puede persistir por varias semanas luego de la desaparición de síntomas. Para disminuir la propagación deberán emplearse las medidas estándar para el control de diarreas, implementación de una adecuada higiene de manos, capacitación de los cuidadores de niños y ancianos y de los que manipulan alimentos, adecuada limpieza de las áreas donde se preparan alimentos, adecuada eliminación de excretas y uso adecuado de desinfectantes aprobados para este fin. El lavado de manos con soluciones que contengan alcohol puede ser de utilidad.

**Palabras claves:** Norovirus, gastroenteritis, control de brotes, deshidratación.

#### SUMMARY

Norovirus (NoV) is the most common cause of sporadic or epidemic acute gastroenteritis in school-age children, teenagers and adults. In infants and young children, is the most frequent second

after rotavirus. The diversity between the NoV is very large. Distinguished 5 genotypes (G) and 29 genotypes; the human strains are grouped into three genotypes (GI, GII and GIV), the genotypes

1. Médico - Pediatra. Profesor Principal de Pediatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima - Perú.

Correo electrónico: esalazar@gastrolabperu.com

2. Médico - Pediatra Infectólogo. Profesor Auxiliar de Pediatría. Universidad Peruana Cayetano Heredia Lima - Perú.

Correo electrónico: rogerahd@gmail.com

Recibido: 26 de Agosto del 2014.

Aceptado: 15 de Setiembre del 2014.

I and II being the most frequent cause of disease. The NoV of genogroup II, genotype 4 (GII.4) are the most prevalent and responsible for the majority of outbreaks of gastroenteritis worldwide. Genotype GII.4 undergoes a process of evolution sequence, similar to what happens with influenza viruses, allowing the NoV to escape recognition by antibodies and originating variants of the virus that hinder the creation of a vaccine against this agent. NoV outbreaks involving all age groups being most prevalent in children, and can occur in a variety of settings such as hospitals, day care, restaurants, cruises, schools, hotels and others. The virus spreads from vomiting, contact from person to person and environmental pollution. The fecal-oral spread is the primary mode of transmission. On NoV explains lots of outbreaks both in the developed and the developing countries. In the United States, is the most common cause of outbreaks of gastroenteritis and food-borne disease. Studies of gastroenteritis in Peru, made in pediatric population, found a frequency of infection NoV ranging from 16% to 35%. NoV infection is characterized by short period of incubation, a symptomatic period which is resolved quickly and a secondary attack rate very high. The disease often starts abruptly usually first with vomiting and hours after diarrhea. NoV diagnosis is based on detection of the virus in fecal specimens by any of the following three methods: 1) transmission electron microscopy; (2) ELISA, preferably with monoclonal antibodies to increase specificity; or (3) PCR polymerase with reverse transcription (RT-PCR), preferably in real time to shorten the time of delivery of results. As in all gastroenteritis, the main and unavoidable element of the treatment is the replacement of losses to avoid dehydration. But the intensity and persistence of vomiting in NoV infection do try to replacement of losses by a serum administered orally and resort to intravenous hydration only if a good attempt of oral hydration has been done and it did not work. Control of an outbreak of NoV is a challenge by the rapid spread of the infection. Transmission is facilitated by the large amount of viral particles excreted by patients and because the excretion of virus may persist for several weeks after the disappearance of symptoms. To decrease the spread, the standard measures for the control of diarrhea, implementation of a proper hygiene of hands, training of caregivers of children and the elderly should be used which handled food, proper cleaning of the areas where prepared foods, proper disposal of excreta and use appropriate disinfectants approved for this purpose. The washing of hands with solutions that contain alcohol can be of utility.

**Keywords:** Norovirus, gastroenteritis, outbreak control, dehydration.

## INTRODUCCIÓN

Norovirus es la causa más común de gastroenteritis aguda esporádica o epidémica en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. En lactantes y niños pequeños, es la segunda más frecuente después de rotavirus. Norovirus se descubrió y caracterizó morfológicamente antes que rotavirus. De hecho, su descubrimiento fue un hito de la medicina en la aplicación de la microscopía electrónica al examen fecal, un método que se le ocurrió al Dr. Albert Kapikian del NIH hace más de 40 años<sup>(1)</sup> y que se usó un año después para descubrir el rotavirus casi simultáneamente en Australia por la Dra. Ruth Bishop<sup>(2)</sup> y en el Reino Unido por el Dr. Thomas Flewett<sup>(3)</sup>. Originalmente denominado Virus Norwalk porque se descubrió en muestras de una epidemia que ocurrió en Norwalk, Ohio o virus estructurado redondo pequeño (SRSV) por su apariencia en el microscopio electrónico, su clasificación definitiva como calicivirus fue posible cuando se clonó y caracterizó su genoma en 1990<sup>(4)</sup>.

En este artículo presentamos una breve reseña de la taxonomía, características epidemiológicas y clínicas de este interesante virus y los avances más recientes sobre su patogénesis que permitirán desarrollar tratamientos antivirales específicos y vacunas efectivas y seguras en los próximos años.

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

Los Norovirus (NoV) son virus de la familia Caliciviridae que tienen un ARN de cadena única de aproximadamente 7.7 kb de tamaño. El virus tiene una forma icosaédrica con un diámetro aproximado de 38 nm.

La diversidad entre los NoV es muy grande. Se distinguen 5 genogrupos (G) y 29 genotipos; las cepas humanas se agrupan en tres genogrupos (GI, GII y GIV), siendo los genogrupos I y II los más frecuentes causantes de enfermedad. El GI se divide en 7 genotipos y el GII en 12 genotipos, sin embargo se han descrito 9 tipos recombinantes (la célula infectada tiene el material genético de más de un virus de la cepa). Los NoV del genogrupo II, genotipo 4 (GII.4) son los más prevalentes y los responsables de la mayoría de los brotes de gastroenteritis en todo el mundo<sup>(5-7)</sup>.

El estudio de los mecanismos moleculares de la patogenia de la infección por NoV se dificulta por

la falta de modelos experimentales animales y por la dificultad del NoV para replicarse *in vitro*. La infección depende de la presencia de antígenos de grupo histosanguíneo (HBGA) que se encuentran en las vellosidades intestinales que actúan como receptores para el virus en el intestino de los hospedadores susceptibles. Sin embargo, parecen existir otros receptores adicionales a los que el NoV podría unirse aunque estos receptores no se han identificado plenamente todavía<sup>(8)</sup>. La combinación de la unión de cada cepa de NoV a receptores HBGA específicos y la expresión variable de los mismos puede explicar la distinta susceptibilidad a la infección, tanto en el contexto de brotes como en la infección en voluntarios sanos. Se ha encontrado en estudios con voluntarios expuestos a NoV que 60% a 87% se infectan y únicamente 57 % desarrollan la enfermedad<sup>(9,10)</sup>.

El NoV se une a los receptores celulares a través de un dominio específico de la proteína de la cápside (estructura proteica que protege el ácido nucleico del virus). Esta posee dos dominios funcionales: el dominio S y el dominio P. El dominio P se divide en los subdominios P1 y P2 (que se une al receptor celular y es la región más externa de la cápside). La secuencia génica que codifica P2 es la región más variable del genoma de norovirus y expresa determinantes de su unión al receptor<sup>(9)</sup>.

El estudio de los mecanismos de persistencia evolutiva de NoV se ha realizado con el genotipo GII.4 porque es el predominante a nivel mundial en los últimos 20 años. Se ha propuesto que el genotipo GII.4 sufre un proceso de evolución secuencial, similar al que ocurre con los virus influenza. La mayor parte de las variaciones ocurren cerca del dominio de unión al receptor y consisten en cambios de aminoácidos en la región P2 y en zonas adyacentes de la región P1. Estos cambios permitirían a los virus escapar del reconocimiento por los anticuerpos y originarían nuevos patrones de unión a los receptores HBGA. Estas variaciones en general ayudan a la sobrevivencia del virus y dificultan la creación de una vacuna contra este agente<sup>(11)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La mejora en la capacidad de hacer el diagnóstico de NoV ha cambiado nuestra percepción de la epidemiología de este virus. El NoV tiene distribución mundial y en una misma

región pueden circular a la vez múltiples tipos antigénicos. Actualmente se reconoce que el NoV es uno de los principales agentes causantes de gastroenteritis<sup>(12,13)</sup>. Los brotes de NoV involucran todos los grupos etáreos siendo más prevalente en los niños, pudiendo ocurrir en una variedad de escenarios como hospitales, guarderías, restaurantes, cruceros, colegios, hoteles y otros. En general, las personas en mayor riesgo son las que viven en comunidades cerradas<sup>(12-16)</sup>.

El virus se propaga a partir de vómitos, contacto de persona a persona y contaminación ambiental. La propagación fecal oral es el principal modo de transmisión. Su transmisión se facilita por varios factores que se mencionan a continuación:

- La pequeña cantidad de virus necesaria para la infección ya que podría ser suficiente 18 a 1000 partículas virales.
- La diseminación viral precede la aparición de la enfermedad clínica hasta en un 30% de las personas expuestas y puede continuar por mucho tiempo después que cesan los síntomas.
- El virus puede soportar un amplio rango de temperaturas (desde temperatura de congelación hasta 60 °C).
- El virus puede resistir un pH ácido; además, es relativamente resistente a desinfectantes como etanol y cloro.
- El virus puede persistir en las superficies ambientales, en el agua y en una gran variedad de alimentos como frutas y verduras
- El virus tiene diversidad de cepas y además gran capacidad de recombinación antigénica que da lugar a la emergencia de nuevas cepas que son capaces de infectar a huéspedes susceptibles.

Se han descrito brotes de fuente común luego de la ingesta de hielo, ensaladas, mariscos y una variedad de otros alimentos contaminados. Los principales alimentos que transmiten NoV son las comidas preparadas y listas para consumir, especialmente aquellas que requieren manipulación pero no cocción.

Luego de un periodo de incubación de 12 a 48 horas, la excreción viral alcanza su pico a los cuatro días pudiendo persistir hasta por tres semanas. Los primeros casos de un brote aparecen frecuentemente tras la exposición al agua o alimentos contaminados y los casos posteriores se propagan principalmente por contacto de persona a persona vía fecal oral. El

NoV a nivel comunitario tiene una tasa de ataque secundario por encima del 30% (razón entre el número de nuevos casos surgidos por el contacto con el caso índice y el número total de contactos). A nivel hospitalario, se ha documentado que el NoV explica del 5% al 31% de los pacientes hospitalizados por gastroenteritis<sup>(13,15,16)</sup>.

El NoV explica gran cantidad de brotes tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. En los Estados Unidos, el NoV es la causa más común de los brotes de gastroenteritis y de enfermedad transmitida por alimentos<sup>(16)</sup>. En estudios de gastroenteritis en Perú, hechos en población pediátrica, se encontró una frecuencia de infección por NoV que va desde 16% a 35%. Este amplio rango podría explicarse por la diferente metodología de diagnóstico empleada en cada estudio porque no se hicieron durante todo el año sino en meses puntuales<sup>(17-20)</sup>. En forma interesante se halló que la frecuencia varía según grupo etáreo, así en uno de los estudios se encontró una frecuencia del 8% en niños de 2 a 5 meses, 9% en niños de 6 a 11 meses, 33% en niños de 12 a 17 meses y 34% en niños de 18 a 24 meses. En general, dentro de la población pediátrica de Perú se encuentra que a mayor edad mayor es la frecuencia de infección por NoV. En los trabajos realizados en Perú, al igual de lo encontrado en otras partes del mundo, el NoV GII es el más frecuente. Cabe resaltar, además, que los estudios en el Perú son principalmente estudios de frecuencia y fueron realizados en áreas puntuales por lo que se hace necesario estudios con otro tipo de diseño para tener en forma más precisa una idea de la carga de enfermedad que representa este virus para nuestro país<sup>(17-20)</sup>.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La infección por NoV se caracteriza por el corto periodo de incubación, un periodo sintomático que se resuelve rápidamente y una tasa de ataque secundario bastante alta. El periodo de incubación desde la exposición al virus hasta la aparición de los primeros síntomas es de 1 día, que resulta un tanto más corto que el periodo de incubación en la infección por rotavirus (2 días) y astrovirus (4-5 días). La enfermedad suele comenzar de manera abrupta generalmente primero con vómitos y horas después diarreas. Náusea, dolor abdominal y fiebre también se presentan aunque estos síntomas no son tan intensos como los vómitos y las diarreas. La diarrea es acuosa y suele terminar después de 1-2 días a diferencia de la gastroenteritis por

rotavirus que puede durar 4-5 días<sup>(21)</sup>. Como en toda gastroenteritis la complicación más común es la deshidratación, sobre todo cuando el vómito es muy intenso y no permite mantener la hidratación con suero oral. La recuperación de la enfermedad suele ser completa y sin secuelas.

Este cuadro relativamente benigno está cambiando, sin embargo, con la emergencia de nuevas variantes del virus. Por ejemplo, en una epidemia registrada durante el invierno del 2012-13 en China, causada por el NoV GII.4 Sydney, una variante que empezó a circular el 2004 en Australia<sup>(22)</sup> y se extendió por todo el mundo, la intensidad de la fiebre, vómitos, diarrea y dolor abdominal fue significativamente mayor que la causada por las variantes más clásicas del virus en esa misma región<sup>(23)</sup>. En recién nacidos la infección por NoV puede ser muy grave y presentarse con enteritis hemorrágica y desarrollo de enterocolitis necrosante<sup>(24)</sup>.

Otro problema clínico relevante es la infección por NoV en pacientes inmunosuprimidos. La infección se vuelve crónica y la excreción fecal del virus es extremadamente prolongada<sup>(25)</sup>. Esta situación es particularmente seria en pacientes trasplantados que están en terapia inmunosupresora no solo porque la inmunosupresión los hace más susceptibles sino porque los síntomas de rechazo de injerto son también vómitos y diarreas prolongadas creando una dificultad en el diagnóstico<sup>(26)</sup>.

### DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Aunque la enfermedad causada por NoV es por lo general leve y autolimitada, el propósito de hacer el diagnóstico específico es tanto epidemiológico como clínico. En medio de un brote de gastroenteritis que afecta a varias personas, saber si es NoV el agente causal ayuda a tomar las medidas de control adecuadas. En los casos individuales, ayuda a evitar la prescripción innecesaria de antimicrobianos.

El diagnóstico de NoV se basa en la detección del virus en muestras fecales por alguno de los tres métodos siguientes: 1) microscopía electrónica de transmisión, preferentemente con tinción negativa para facilitar la visualización de las partículas virales; 2) ELISA, preferentemente con anticuerpos monoclonales para aumentar la especificidad; o 3) reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), preferentemente en tiempo real para acortar el tiempo de entrega

de resultados. Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y desventajas.

Microscopía electrónica es un método relativamente simple y rápido que no depende del uso de algún reactivo específico para NoV y puede detectar cualquier agente viral que esté en una concentración suficiente, lo que elimina el conocido sesgo de “expectativa de detección” que se atribuye a los otros dos métodos <sup>(27)</sup>. Sin embargo, la microscopía electrónica tiene una baja sensibilidad y requiere equipos costosos y un operador experimentado ya que el diagnóstico es morfológico.

El inmunoensayo enzimático (ELISA) detecta, mediante anticuerpos monoclonales, antígenos de la cápside de prácticamente todos los genotipos conocidos de NoV de los genogrupos I y II que pudieran estar presentes en las heces. La especificidad de esta prueba es de 99.2% comparada con RT-PCR <sup>(28)</sup>. La sensibilidad comparada con RT-PCR está entre 69.5% <sup>(31)</sup> y 76.3%<sup>(29)</sup>, por lo que un resultado negativo con esta prueba no excluye totalmente el diagnóstico. Un resultado falso negativo puede deberse a una carga viral por debajo del nivel de detección del ELISA al momento de coleccionar la muestra o a un deterioro del antígeno viral durante su transporte al laboratorio. Una variante de ELISA con bioluminiscencia aumenta la sensibilidad de la detección de NoV en heces a 96.3% <sup>(30)</sup>.

El diagnóstico por RT-PCR es bastante más sensible que el ELISA convencional y la microscopía electrónica <sup>(31)</sup>. Además, este método detecta por separado los genogrupos I y II y puede identificar el genotipo si se utiliza un primer adecuado, lo cual es una ventaja cuando se está evaluando un brote epidémico. Cuando se hace en tiempo real el resultado puede estar disponible a las pocas horas. En los últimos años se han desarrollado sistemas de PCR múltiple en tiempo real que detectan en forma integrada varios enteropatógenos incluyendo, virus, bacterias y algunos parásitos<sup>(32)</sup>. Poco a poco los laboratorios clínicos están incorporando estas técnicas moleculares a su portafolio de exámenes de modo que en los años que vienen el diagnóstico de las infecciones intestinales (y respiratorias) se podrá hacer en forma más completa.

Como en toda gastroenteritis, el elemento principal e ineludible del tratamiento es la reposición de

las pérdidas para evitar la deshidratación. No obstante la intensidad y persistencia del vómito en la infección por NoV, se debe intentar la reposición de pérdidas mediante un suero administrado por vía oral y recurrir a la hidratación intravenosa solo si se ha hecho un buen intento de hidratación oral y no ha funcionado.

Puesto que el desarrollo de vacunas efectivas y seguras para prevenir la infección por NoV parece una tarea más difícil de la que fue para las vacunas contra rotavirus, hay una mayor presión para el desarrollo de terapias antivirales contra NoV. Algo se ha avanzado al respecto. Como todo virus RNA, NoV tiende a replicar y mutar su material genético con cierta frecuencia para adaptarse al huésped y su respuesta inmune. Se ha sugerido que esta tasa de réplica tiene un límite que garantiza la fidelidad en la reproducción del genoma viral de modo que si el virus se replica a mayor velocidad que este límite, se pierde el genoma y el virus se extingue y disminuye su virulencia<sup>(33)</sup>. Una estrategia antiviral es inducir un aumento en la tasa de réplica viral para provocar la generación de un genoma viral anómalo <sup>(34)</sup>. Se considera que NoV se replica muy cerca de este límite y que una leve intensificación de la tasa de réplica podría producir una mutagénesis letal del virus. Favipiravir es un antiviral nuevo de amplio espectro, todavía a nivel experimental, que es efectivo en el control de varios virus RNA por el mecanismo de mutagénesis letal <sup>(35)</sup>, incluyendo el virus Ébola<sup>(36)</sup>. Se ha demostrado que favipiravir reduce la carga viral in vivo en un modelo experimental de ratón para infección por NoV, incrementando la frecuencia de mutaciones y desaparición de partículas virales infectivas en heces, abriendo la posibilidad de utilizar este antiviral en estudios clínicos con seres humanos<sup>(37)</sup>. También se están desarrollando tratamientos profilácticos para prevenir la transmisión de NoV. En esa línea, se ha ensayado un nucleósido análogo 2'-C-methylcytidine que inhibe la polimerasa viral y reduce la excreción del virus en el animal infectado y la transmisión a los animales centinela <sup>(38)</sup>.

## VACUNAS

Luego de la introducción de la vacunación contra rotavirus, la carga de enfermedad por este agente está disminuyendo en forma importante. Esto ha permitido que en las poblaciones inmunizadas ya no sea el rotavirus el agente más frecuente causante de los cuadros de gastroenteritis <sup>(39-42)</sup>.

Actualmente, varios estudios demuestran que el NoV es la principal causa de gastroenteritis aguda epidémica y esporádica, tanto en la población pediátrica como adulta. En los Estados Unidos el NoV causa aproximadamente 21 millones casos de gastroenteritis y es responsable de 1.1 millones de hospitalizaciones. Asimismo, se estima que anualmente mueren 218,000 niños por infección por NoV en los países en desarrollo<sup>(12,42,43)</sup>. El reconocimiento del importante impacto de la carga de enfermedad del NoV ha hecho que se considere a la vacunación contra este virus como una potencial arma de control de esta infección.

En ratones, se han venido realizando estudio con vacunas recombinantes. Los estudios preclínicos han demostrado que tanto la vacunación parenteral, oral e intranasal es altamente inmunogénica<sup>(12,44,45)</sup>. En humanos, se realizó un estudio doble ciego randomizado para evaluar la inmunogenicidad y la eficacia de una vacuna intranasal. Fueron enroladas 98 personas, 50 recibieron la vacuna y 48 recibieron placebo. En el 70% de pacientes inmunizados se encontró un aumento de más de cuatro veces los niveles de anticuerpos Ig A específicos contra NoV<sup>(43)</sup>. A los participantes en este estudio se les inoculó posteriormente NoV y desarrollaron gastroenteritis el 69% de los que recibieron placebo y el 37% de los que recibieron vacuna ( $p=0.006$ ). Además, se halló que entre los que hicieron la infección, la severidad de la gastroenteritis fue menor en los inmunizados<sup>(43)</sup>.

Hay, sin embargo, varios aspectos por solucionar y aclarar, que podrían afectar el impacto de la vacuna sobre todo a nivel de salud pública:

- 1) La duración de la protección de la vacunación; la infección natural por NoV confiere protección por al menos dos años y los niveles de anticuerpos alcanzados por la vacunación son menores que los alcanzados por la infección natural, lo que podría significar menor duración de protección.
- 2) Se debe considerar la gran diversidad del NoV, lo que implica una vacuna que proteja contra la mayoría de variantes antigénicas del virus, ya que no necesariamente hay protección cruzada.
- 3) Otro aspecto importante a tener en cuenta son los cambios genéticos frecuentes que tiene el NoV, por lo que podría ser necesario una vacunación periódica, como se hace para influenza.
- 4) Otro punto pendiente es la falta de estudios de eficacia de la inmunización contra NoV en

los diversos grupos etarios, preferentemente los dirigidos a los grupos de mayor riesgo que son los niños y ancianos, en los que además se tendría que determinar cuál es la mejor vía y cuál es el número necesario de dosis de vacunación para obtener una razonable reducción en la carga de enfermedad.

## CONTROL Y PREVENCIÓN

El control constituye un reto pues luego de la infección de una fuente común el NoV se disemina rápidamente. La transmisión es favorecida por la gran cantidad de partículas virales que excretan los enfermos y porque la excreción del virus puede persistir por varias semanas luego de la desaparición de síntomas<sup>(12)</sup>. Para disminuir la propagación deberán emplearse las medidas estándar para el control de diarreas, implementación de una adecuada higiene de manos, capacitación de los cuidadores de niños y ancianos y de los que manipulan alimentos, adecuada limpieza de las áreas donde se preparan alimentos, adecuada eliminación de excretas y uso adecuado de desinfectantes aprobados para este fin. El lavado de manos con soluciones que contengan alcohol pueden ser útiles<sup>(12)</sup>.

En cuanto al aislamiento de pacientes hospitalizados, se recomienda que este deba ser hasta 48 horas después de la resolución de síntomas. Asimismo, los cuidadores o manipuladores de alimentos cuando estén enfermos deben ser excluidos por un periodo de 48 a 72 horas posterior a su recuperación. Lo mismo se debe hacer con los niños que asisten colegios o guarderías<sup>(16)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol.* 1972 Nov; 10(5): 1075–81.
2. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet.* 1973 Dec 8; 2(7841): 1281–3.
3. Flewett TH, Bryden AS, Davies H. Letter: Virus particles in gastroenteritis. *Lancet.* 1973 Dec 29; 2(7844): 1497.
4. Xi JN, Graham DY, Wang KN, Estes MK. Norwalk virus genome cloning and characterization. *Science.* 1990 Dec 14; 250(4987): 1580–3.
5. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol.* 2009 Jan; 44(1): 1–8.
6. Zheng D-P, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology.* 2006 Mar 15; 346(2): 312–23.
7. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Oct; 17(5): 461–9.
8. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis.* 2002 May 1 185(9): 1335–7.
9. Fernández JMR, Gómez JB. [Norovirus infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jan; 28 Suppl 1: 51–5.
10. Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med.* 1977 Jul 14; 297(2): 86–9.
11. Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations. *Immunol Rev.* 2008 Oct; 225: 190–211.
12. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009 Oct 29; 361(18): 1776–85.
13. Teunis PFM, Moe CL, Liu P, Miller SE, Lindesmith L, Baric RS, et al. Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol.* 2008 Aug; 80(8): 1468–76.
14. Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Estes MK, Crawford SE, Neill FH, et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerging Infect Dis.* 2008 Oct; 14(10): 1553–7.
15. Amar CFL, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauchlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993-1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 May; 26(5): 311–23.
16. Pickering L, Baker C, Kimberling D, Long S. Infecciones por calicivirus humano. Red Book: Informe 2012 sobre enfermedades infecciosas. American Academy of Pediatrics; 2012. p. 261–2.
17. Yori PP, Schwab K, Gilman RH, Nappier S, Portocarrero DV, Black RE, et al. Norovirus highly prevalent cause of endemic acute diarrhea in children in the peruvian Amazon. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Sep; 28(9): 844–7.
18. Alvarado L, Castillo W. Gastroenteritis por Norovirus en Lima. *Rev Med Hered.* 2012; 23: 72–3.
19. Parashar UD, Li J-F, Cama R, DeZalia M, Monroe SS, Taylor DN, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. *J Infect Dis.* 2004 Sep 15; 190(6): 1088–92.
20. Rivera FP, Ochoa TJ, Ruiz J, Medina AM, Ecker L, Mercado E, et al. Norovirus prevalence in “pathogen negative” gastroenteritis in children from periurban areas in Lima, Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011 Dec; 105(12): 734–6.
21. Lee RM, Lessler J, Lee RA, Rudolph KE, Reich NG, Perl TM, et al. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 446.
22. Bull RA, Tu ETV, Mclver CJ, Rawlinson WD, White PA. Emergence of a new norovirus genotype II.4 variant associated with global outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2006 Feb; 44(2): 327–33.
23. Mai H, Jin M, Guo X, Liu J, Liu N, Cong X, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of norovirus GII.4 Sydney during winter 2012-13 in Beijing, China following its global emergence. *PLoS ONE.* 2013; 8(8): e71483.
24. Stuart RL, Tan K, Mahar JE, Kirkwood CD, Andrew Ramsden C, Andrianopoulos N, et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul; 29(7): 644–7.
25. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 2012 Nov 29; 367(22): 2126–32.
26. Green KY. Norovirus infection in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Aug; 20(8): 717–23.
27. Marshall JA, Bruggink LD. Laboratory diagnosis of norovirus. *Clin Lab.* 2006; 52(11-12): 571–81.
28. Gray JJ, Kohli E, Ruggeri FM, Vennema H, Sánchez-Fauquier A, Schreier E, et al. European multicenter evaluation of commercial enzyme immunoassays for detecting norovirus antigen in fecal samples. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Oct; 14(10): 1349–55.
29. Okitsu-Negishi S, Okame M, Shimizu Y, Phan TG, Tomaru T, Kamijo S, et al. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol.* 2006 Oct; 44(10): 3784–6.
30. Shigemoto N, Tanizawa Y, Matsuo T, Sakamaki N,

- Ohiro Y, Takayasu S, et al. Clinical evaluation of a bioluminescent enzyme immunoassay for detecting norovirus in fecal specimens from patients with acute gastroenteritis. *J Med Virol*. 2014 Jul; 86(7): 1219–25.
31. Rabenau HF, Stürmer M, Buxbaum S, Walczok A, Preiser W, Doerr HW. Laboratory diagnosis of norovirus: which method is the best? *Intervirol*. 2003; 46(4): 232–8.
32. Perry MD, Corden SA, Howe RA. Evaluation of the Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel and the Savyon Diagnostics Gastrointestinal Infection Panel for the detection of enteric pathogens in clinical samples. *J Med Microbiol*. 2014 Nov; 63(Pt 11): 1419–26.
33. Vignuzzi M, Stone JK, Arnold JJ, Cameron CE, Andino R. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature*. 2006 Jan 19; 439(7074): 344–8.
34. Eigen M. Error catastrophe and antiviral strategy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Oct 15; 99(21): 13374–6.
35. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res*. 2009 Jun; 82(3): 95–102.
36. Oestereich L, Lüdtker A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res*. 2014 May; 105: 17–21.
37. Arias A, Thorne L, Goodfellow I. Favipiravir elicits antiviral mutagenesis during virus replication in vivo. *Elife*. 2014; 3: e03679.
38. Rocha-Pereira J, Jochmans D, Neyts J. Prophylactic treatment with the nucleoside analogue 2'-C-methylcytidine completely prevents transmission of norovirus. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep 16.
39. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1; 53(3): 245–53.
40. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun; 29(6): 489–94.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in rotavirus after vaccine introduction--United States, 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Oct 23; 58(41): 1146–9.
42. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21; 368(12): 1121–30.
43. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, Al-Ibrahim MS, Chen WH, Ferreira J, et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk Virus illness. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8; 365(23): 2178–87.
44. Periwal SB, Kourie KR, Ramachandran N, Blakeney SJ, DeBruin S, Zhu D, et al. A modified cholera holotoxin CT-E29H enhances systemic and mucosal immune responses to recombinant Norwalk virus-virus like particle vaccine. *Vaccine*. 2003 Jan 17; 21(5-6): 376–85.
45. Guerrero RA, Ball JM, Krater SS, Pacheco SE, Clements JD, Estes MK. Recombinant Norwalk virus-like particles administered intranasally to mice induce systemic and mucosal (fecal and vaginal) immune responses. *J Virol*. 2001 Oct; 75(20): 9713–22.