

# **Máster de Seguridad y Calidad Alimentaria**



Trabajo Fin de Máster:

## **Epidemiología de la infección alimentaria transmitida por norovirus**

**Autor: Sara Doble Mir**

**DNI: 79087499-K**

**Tutora: M<sup>a</sup> de los Ángeles Arias Rodríguez**

**Tenerife, Septiembre de 2021**

## Contenido

<b>Resumen</b> .....	3
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introducción</b> .....	4
<b>Justificación y objetivos</b> .....	6
<b>Materiales y métodos</b> .....	7
<b>Resultados y discusión</b> .....	7
<b>EPIDEMIOLOGIA DEL NOROVIRUS</b> .....	8
Reservorio.....	8
Mecanismo de transmisión.....	8
Sujeto susceptible y patogenia.....	9
Inmunidad.....	10
<b>INFECCIÓN ALIMENTARIA TRANSMITIDA POR NOROVIRUS</b> .....	10
<b>PREVENCIÓN Y CONTROL</b> .....	12
Control de los alimentos y el agua.....	12
Diagnóstico.....	13
Vacunación.....	13
<b>Conclusiones</b> .....	13
<b>Bibliografía</b> .....	14

## Resumen

Norovirus es una de las principales causas a nivel mundial de enfermedades diarreicas de origen viral transmitidas por los alimentos. El objetivo general de este trabajo es profundizar en el conocimiento de la infección alimentaria por norovirus como problema de salud pública. Se realizó una revisión bibliográfica utilizando la base de datos Medline a través del buscador Pubmed, utilizando una serie de palabras clave. La transmisión por alimentos o aguas contaminadas de norovirus es elevada y debido a la mayor presencia de población susceptible y a la globalización de la industria alimentaria esta enfermedad adquiere cada día una mayor importancia, sin embargo, siguen existiendo muchas dudas acerca de sus reservorios y mecanismos de transmisión. La prevención de brotes de norovirus a través de alimentos consiste en la vigilancia y control de la cadena alimentaria y la reducción de los casos mediante el diagnóstico y aislamiento de enfermos y portadores para evitar casos secundarios producidos por el contacto entre personas.

**Palabras claves:** Norovirus, epidemiología, enfermedades de transmisión alimentaria, gastroenteritis viral, prevención y control.

## Abstract

Norovirus is one of the leading causes of viral foodborne diarrheal diseases worldwide. The overall objective of this work is to deepen the knowledge of norovirus foodborne infection as a public health problem. A literature review was conducted using the Medline database through the Pubmed search engine, using a series of keywords. Norovirus transmission through contaminated food or water is high and due to the increased presence of susceptible populations and the globalisation of the food industry this disease is becoming increasingly important, however, there are still many doubts about its reservoirs and transmission mechanisms. Prevention of norovirus outbreaks through food consists of surveillance and control of the food chain and the reduction of cases through diagnosis and isolation of patients and carriers to avoid secondary cases caused by human-to-human contact.

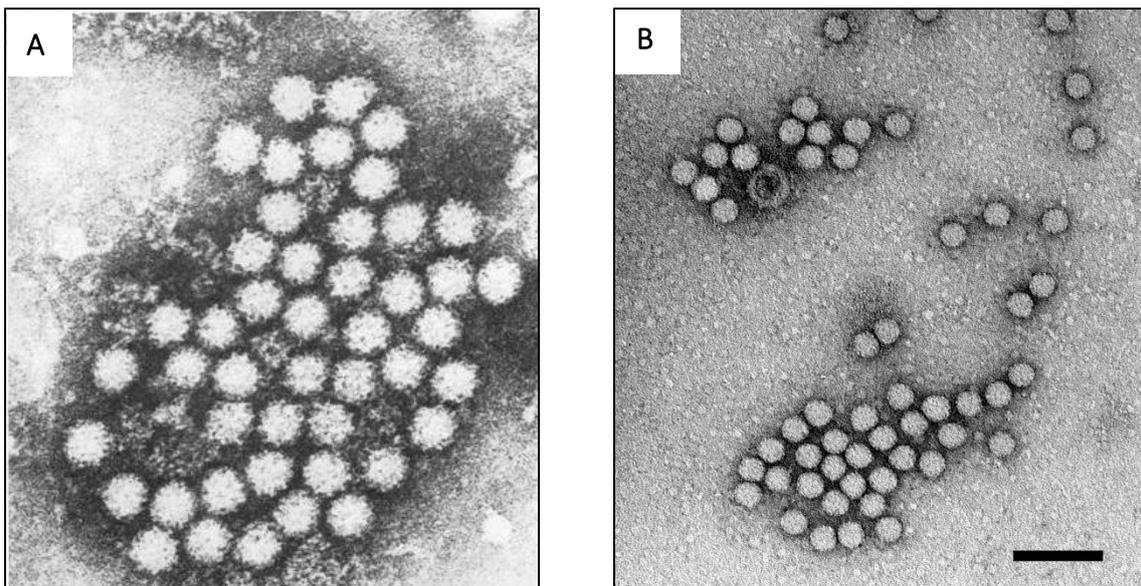
**Keywords:** Norovirus, epidemiology, foodborne diseases, viral gastroenteritis, prevention and control.

## Introducción

Las gastroenteritis de origen viral son las más frecuentes en los países industrializados, y a nivel global suponen un grave problema de salud. En general, este tipo de patologías cursa con un cuadro clínico que puede incluir diarrea líquida, vómitos, náuseas, malestar, cefalea, o fiebre<sup>[1]</sup>. Existen diversos géneros de virus que producen gastroenteritis, los principales son rotavirus, astrovirus, adenovirus, torovirus, coronavirus, y norovirus. En los países en vías de desarrollo, sobre todo en África y el sudeste asiático, las gastroenteritis víricas causan una importante morbilidad y mortalidad. Se estima que aproximadamente 25% de las muertes de niños menores de 5 años que ocurren en países en vías de desarrollo, son producidas por gastroenteritis agudas de origen viral<sup>[2]</sup>.

De entre todos los virus que causan gastroenteritis agudas, los norovirus son responsables de la mayoría de las intoxicaciones alimentarias a nivel mundial<sup>[3]</sup>, especialmente en los países más desarrollados, donde las condiciones sanitarias han relegado a las infecciones gastrointestinales bacterianas a un segundo plano. Se estima que más del 80% de los brotes epidémicos de gastroenteritis están originados por norovirus, y suponen un importante coste tanto económico como sanitario<sup>[1]</sup>. Se calcula que los norovirus son responsables de entre 70.000 y 200.000 muertes al año<sup>[4]</sup>.

**Figura 1.** Fotografías de microscopía electrónica de norovirus. **A.** Agregados víricos observados en muestras de heces incubadas con antisuero de un voluntario (*Kapikian et al. 1972*). **B.** Fotografía de microscopía electrónica de transmisión de norovirus, tinción negativa. La barra mide 100 nm. (Fuente: *Hans R. Gelderblom, Instituto Robert Koch*).



La gastroenteritis causada por norovirus se describió por primera vez en 1969 como una enfermedad de vómitos de invierno<sup>[5]</sup>. En 1972, tras un brote de gastroenteritis en una escuela

primaria de Norwalk, Ohio (E.E.U.U.), se pudo identificar a los norovirus como los causantes de estos brotes<sup>[6]</sup>. Los investigadores observaron las muestras de heces de los alumnos afectados mediante microscopía electrónica y detectaron unas partículas virales que denominaron virus de Norwalk (Figura 1), lo cual dio origen al nombre este género.

En cuanto a su taxonomía, son un género perteneciente a la familia Caliciviridae. Se clasifican en diez genogrupos (GI-GX) y 48 genotipos. Los virus de los grupos GI, GII y GIV infectan a los humanos, si bien algunos genotipos del grupo GII son porcinos, y GIV.2 afecta a perros y gatos<sup>[7]</sup>.

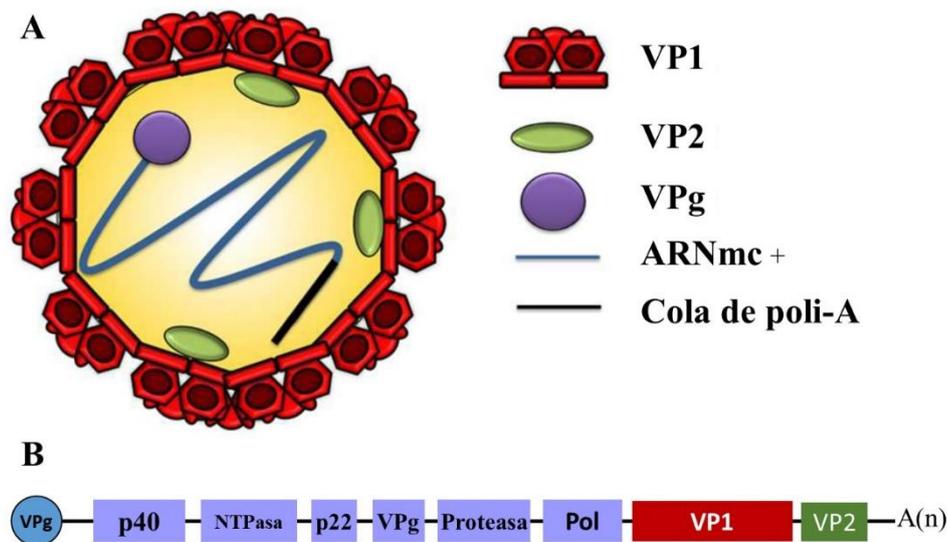
El genotipo GII.4 es prevalente a nivel mundial y se estima que responsable de entre el 70% y el 80% de brotes de gastroenteritis epidémica de la última década<sup>[8]</sup>. Para clasificar las cepas de GII.4 se recurre al agrupamiento filogenético solamente si una cepa ha originado brotes epidémicos en al menos dos localizaciones geográficas distintas. En los últimos años se han descrito 8 cepas de GII.4, la última de ellas es GII.4 Sidney<sup>[7]</sup>.

Los *norovirus* son virus de pequeño tamaño, miden unos 38 nm de diámetro, poseen simetría icosaédrica y carecen de envoltura. Su cápside, constituida por 90 dímeros de la proteína VP1 (180 moléculas en total), también se encuentran entre 1 y 8 copias por virión de una proteína estructural menor VP2, que estabiliza las VP1, y también se cree que participa en el empaquetamiento del ARN viral (Figura 2)<sup>[9, 10]</sup>.

El genoma de los *norovirus* está formado por una sola molécula de ARN monocatenario de sentido positivo, de aproximadamente 7'5 kb, que contiene tres pautas abiertas de lectura (ORF, Open Reading Frame, en inglés) (Figura 2. B.). La ORF1 es la mayor de las tres ORF, y codifica seis proteínas no estructurales: la proteína p48, una NTPasa, la proteína p22, la proteína viral unida al genoma (VPg), la proteasa, y la ARN polimerasa ARN dirigida. La función de estas proteínas es mantener la integridad del genoma del virus y sintetizar copias viables del mismo. La ORF2 codifica la proteína de la cápside VP1, y la ORF3 codifica la proteína estructural VP2<sup>[10]</sup>.

Ya que el ARN es una molécula que puede ser degradada con facilidad por diversas nucleasas celulares, el genoma del virus está protegido en sus dos extremos. En el extremo 5' se encuentra unida covalentemente la proteína VPg, y en el extremo 3' hay una cola de poli-adeninas que además de protegerlo, facilita su traducción.

Diversos factores están aumentando el desafío que plantean las infecciones por norovirus para la salud mundial, en particular el número creciente de infecciones en personas inmunodeprimidas, que son más susceptibles a las enfermedades y que se piensa que pueden ser reservorio del virus, y la globalización de la industria alimentaria, que permite que se produzcan grandes brotes de norovirus a nivel internacional. Además, la rápida tasa de evolución genética y antigénica de los norovirus circulantes complica el desarrollo de vacunas y terapias que se requieren para contrarrestar estos desafíos<sup>[7, 11]</sup>.



**Figura 2.** Estructura molecular del norovirus humano (adaptado de *Campillay-Véliz et al. 2020*). **A.** Representación esquemática de un virión de norovirus humano, con los 90 dímeros de la proteína VP1. La proteína estructural VP2 aparece en la cara interna de la cápsida. **B.** Esquema del genoma del norovirus humano. La ORF1 codifica las proteínas: p48, p22, VPg, proteasa y polimerasa. La ORF2 codifica la proteína VP1, y la ORF3 codifica la proteína VP2.

## Justificación y objetivos

La importancia de las infecciones por norovirus, la segunda causa de diarrea endémica en niños después de rotavirus y causante de un gran número enfermedades transmitidas por alimentos, justifica la realización de esta revisión, como problema de seguridad alimentaria y por tanto de salud pública.

El objetivo general de este trabajo es profundizar en la importancia en seguridad alimentaria de la infección alimentaria por norovirus.

Para ello seguiremos los siguientes objetivos específicos, enumerados a continuación:

1. Estudiar la epidemiología de norovirus.

2. Estudiar la prevalencia de norovirus en alimentos, tanto en casos esporádicos como en brotes alimentarios.
3. Profundizar en las medidas de prevención y control para evitar la transmisión de norovirus a través de la cadena alimentaria.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando la base de datos “*Medline*” a través del buscador “*Pubmed*”. Una vez revisados los resúmenes de los artículos, éstos fueron seleccionados según el interés para la revisión.

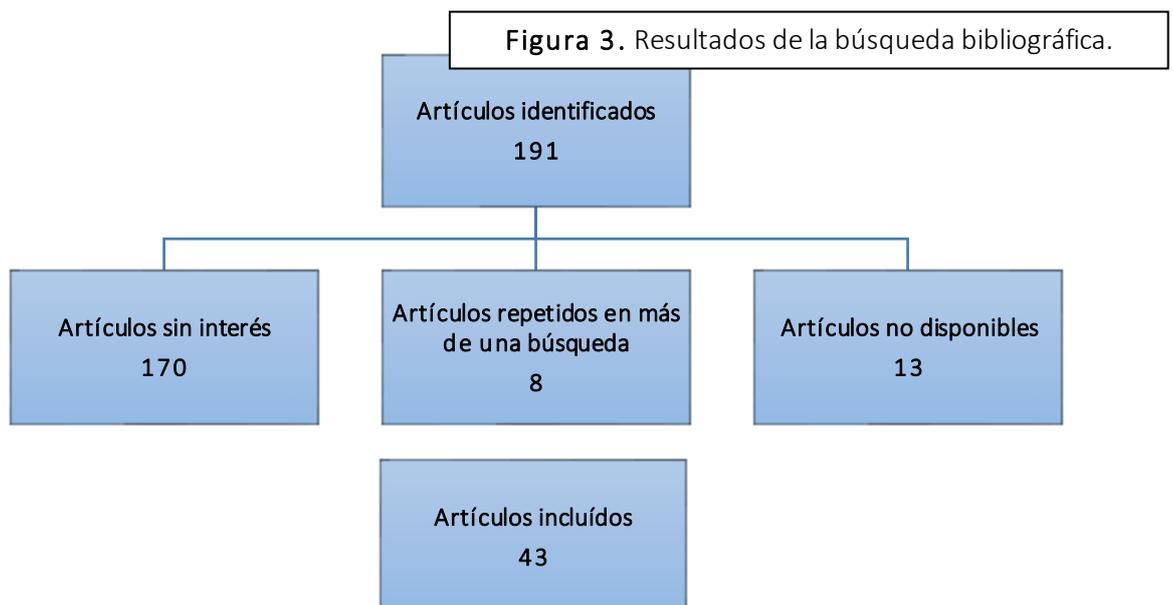
- Los criterios de inclusión fueron: Artículos publicados en dicha base, publicados en los años 2010 a 2021, en inglés y en español, en los que se dispusiera del artículo libre.
- Los criterios de exclusión fueron: Artículos de pago, artículos repetidos en varias búsquedas, que al leer el resumen no consideramos de interés para incluirlo en la revisión.

Se utilizaron las siguientes palabras claves o términos del *Medical Subject Headings* (MeSH), utilizando como filtros:

- ✓ Para objetivo 1: *Human Norovirus and epidemiology and food, epidemiology disease and illnesses.*
- ✓ Para objetivo 2: *Norovirus, foodborne disease, and outbreaks.*
- ✓ Para objetivo 3: *Human Norovirus and food and prevention and control.*

## Resultados y discusión

Los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada se observan en la Figura 3.



## EPIDEMIOLOGIA DEL NOROVIRUS

**Reservorio.** El principal reservorio que se conoce del norovirus humano es tracto gastrointestinal, especialmente de las personas inmunodeprimidas por enfermedad o edad, donde se cree que son capaces de sufrir modificaciones genéticas<sup>[12, 13, 14]</sup>. Sin embargo, se han descrito norovirus que infectan a animales domésticos como perros o gatos, a diversas especies de ganado como vacas, cerdos, u ovejas, y a numerosas especies de animales salvajes como murciélagos, ratones, leones, o marsopas, entre otros. De entre todos los descritos hasta la fecha, los norovirus porcinos son los que presentan una mayor similitud con los humanos<sup>[15, 16]</sup>.

**Mecanismo de transmisión.** La principal vía de transmisión de la cepa GII.4, cepa predominante<sup>[8]</sup>, es la vía fecal-oral, que se puede ver reforzada por los vómitos, ya que liberan al medio una gran cantidad de partículas virales<sup>[11]</sup>. No obstante, otras cepas están comúnmente asociadas con brotes de transmisión ambiental, ésta suele producirse por contaminación alimentaria, del agua, o de superficies. Existe una relación dosis-respuesta en la que los individuos expuestos a una mayor cantidad de partículas virales, y que por lo tanto tengan con títulos más elevados de anticuerpos séricos o de coproanticuerpos, tienen mayor probabilidad de manifestar la enfermedad por el virus que las personas con concentraciones más bajas<sup>[8]</sup>.

La transmisión de los norovirus puede verse incrementada por diversas causas. En primer lugar, presenta una fuerte estacionalidad, más de la mitad de los casos se producen en los meses más fríos en países de clima templado<sup>[17, 18, 19]</sup> y se ha visto que puede también estar relacionado con la pluviosidad, ya que la acumulación de aguas es un riesgo pues facilita la contaminación de las mismas por norovirus<sup>[20]</sup>. También influye la estructura poblacional, ya que, aunque el virus afecta a todas las edades, tiene una mayor incidencia en niños menores de 5 años<sup>[21, 22]</sup>. Como sucede con otros virus, la gravedad de la infección es mayor en individuos de avanzada edad y en individuos con un sistema inmune deficiente<sup>[8, 23]</sup>.

Aunque no se han encontrado norovirus animales en muestras de heces humanas, sin embargo, sí se han detectado en humanos anticuerpos contra norovirus caninos o bovinos, aunque no está del todo claro si estos se deben a una respuesta específica a la infección, o a una reacción cruzada<sup>[24, 25]</sup>. También se ha investigado la posibilidad de que los norovirus humanos se puedan transmitir a otras especies pero, a pesar de que hay datos que apuntan que virus humanos pueden infectar a perros, faltan estudios para poder determinar con absoluta certeza que así sea<sup>[26, 27]</sup>.

La dosis infectiva de norovirus es muy baja, ya que 10 partículas víricas son suficientes para causar una infección. La excreción viral suele ser muy intensa, y persiste durante un período prolongado

(hasta 2 semanas), incluso después de que hayan desaparecido los síntomas. Esta es una característica que facilita la propagación de los virus en brotes epidémicos<sup>[11, 28]</sup>.

Los norovirus poseen una serie de características que facilitan su propagación en brotes epidémicos: además de su baja dosis infectiva y persistente excreción viral, la estabilidad de estos virus en el ambiente es relativamente alta. Los norovirus pueden persistir y mantener su capacidad de infección (infectividad) en un amplio margen de temperaturas (desde la congelación hasta 60 °C). También pueden resistir al pH ácido y los desinfectantes (como el etanol y el cloro)<sup>[29, 30]</sup>. Otra característica que facilita su propagación en brotes epidémicos es que una persona puede sufrir múltiples reinfecciones.

Por todo lo mencionado, la infección por norovirus se propaga muy rápidamente en establecimientos como hospitales, colegios, hoteles y residencias, así como en barcos y cruceros, produciendo brotes epidémicos, donde existen un gran número de casos secundarios de persona a persona debido a su baja dosis infectiva<sup>[31, 32, 33]</sup>. Esto ocurre principalmente por vía fecal-oral (como, por ejemplo, aguas o alimentos contaminados), pero también a través del vómito, que puede producir la contaminación de fómites como por la formación de aerosoles<sup>[32, 34, 35]</sup>.

En la mayoría de los brotes, las cepas más comunes son los genotipos del genogrupo II, especialmente el genotipo GII.4. Este genotipo ha predominado durante los últimos 20 años en todo el mundo, incluyendo España, siendo causante de pandemias de gastroenteritis por norovirus<sup>[7, 30, 36]</sup>.

**Sujeto susceptible y patogenia.** La entrada de los norovirus en las células humanas está mediada por las proteínas de la cápside VP1. Esta proteína tiene dos dominios funcionales: el dominio S, orientado a la parte interna de la cápside, y el dominio P, que se presenta en el exterior del virión. El dominio P se divide a su vez en dos subdominios P1 y P2, únicamente la porción P2 es capaz de unirse a los glicanos de la membrana de las células del epitelio intestinal (incluidos el ácido sálico y los antígenos de grupo hematosanguíneo HBGAs). La etapa generalmente limitante para la entrada del virus a la célula suele ser su unión a la superficie celular<sup>[37]</sup>. Se ha descrito que ciertos cofactores solubles como las sales biliares, las formas solubles de HBGAs, o cationes divalentes facilitan la unión del virus a las células. La segunda etapa de la entrada del virus es la unión al receptor. Aunque se han descrito los receptores utilizados por los norovirus murinos y felinos, todavía se desconoce a través de qué receptor entra el virus en las células humanas<sup>[37]</sup>. Por último, una vez que el virus ha conseguido entrar en la célula, puede liberar su genoma al citosol para que pueda replicarse. La replicación del virus se realiza en el citoplasma, en las llamadas viroplasmos o fábricas virales. Primero se sintetiza una molécula de ARN de doble cadena, que es

replicada para formar nuevos genomas víricos. Los viriones se liberan al medio mediante lisis celular<sup>[10]</sup>. Los antígenos de grupo histosanguíneo (HBGA, del inglés “*histo-blood group antigens*”) específicos actúan como receptores para el virus en el intestino de los hospedadores susceptibles, por lo que la infección depende de la presencia de estos HBGA. La susceptibilidad a la infección varía dependiendo de la unión específica de cada cepa de norovirus a receptores HBGA específicos y la expresión variable de estos mismos HBGA. Esta observación sugiere que algunas personas tienen una predisposición genética a la infección por norovirus, teniendo en cuenta los grupos ABO, antígenos Lewis y grupo sanguíneo como factores que influyen en la predisposición a la infección por norovirus Norwalk<sup>[10]</sup>.

La gastroenteritis aguda causada por norovirus tiene un periodo de incubación de entre 24 y 48h. Clínicamente, la enfermedad tiene una duración aproximada de entre 12-60 horas y se caracteriza por la aparición de náuseas, vómitos, diarrea sin sangrado, fiebre y dolor abdominal. En lactantes no se suelen producir vómitos, pero sí suelen desarrollar diarrea, en cambio en niños mayores de un año los vómitos son muy frecuentes. Estos síntomas pueden persistir entre 4 y 6 días. Los datos de varios estudios realizados con voluntarios indican que entre un 13-40% de los individuos expuestos al virus no se infectan, y que el 50% desarrolla la enfermedad<sup>[1]</sup>. En determinadas circunstancias, como pueden ser la infección en neonatos, lactantes y en pacientes de edad avanzada o inmunocomprometidos, se pueden producir casos más graves con enterocolitis necrosante e incluso el fallecimiento del paciente<sup>[23, 38]</sup>.

**Inmunidad.** La infección por norovirus induce una respuesta específica de anticuerpos IgG, IgA y IgM. La mayoría de los pacientes son resistentes a la reinfección durante 4-6 meses, aunque haya una falta de protección a largo plazo por razones multifactoriales. El gen FUT2 codifica para la enzima “*Galactosido 2-alfa-L-fucosiltransferasa 2*” en humanos, y este afecta el estado secretor de los antígenos ABO. Las personas con la enzima FUT2 inactivado se denominan no-secretoras, y no expresan antígenos de grupo sanguíneos: esto les confiere resistencia a infecciones de varios tipos de norovirus, incluyendo al predominante genotipo GII. Los datos sobre la naturaleza de la inmunidad frente al norovirus son considerablemente importantes para el desarrollo de métodos preventivos como las vacunas<sup>[39]</sup>.

## INFECCIÓN ALIMENTARIA TRANSMITIDA POR NOROVIRUS

La OMS estima que norovirus genera alrededor de 685 millones de casos de diarrea (intervalo de confianza del 95%: 491 millón–1.1 billón) y 212.489 muertes (intervalo de confianza del 95%:160.595–278.420). Cabe resaltar que alrededor del 85% de los casos de enfermos registrados y alrededor del 99% de los casos de fallecimientos registrados ocurren en países en

vía de desarrollo (África y Sudeste de Asia,) Sin embargo, el contacto directo con comida contaminada corresponde a menos del 20% de los casos de norovirus.

Los primeros casos de un brote aparecen frecuentemente tras la exposición al agua o alimentos contaminados y los contactos posteriores de persona a persona propagan la infección. Los alimentos son, por lo tanto, un punto crucial durante la propagación del virus, ya que los alimentos pueden resultar contaminados bien directamente desde su origen, o bien por manipuladores de alimentos que estén infectados<sup>[1]</sup>. Por ejemplo, el marisco que se cultiva en áreas costeras se puede contaminar por descargas fecales en la zona, y las bayas frescas pueden ser contaminadas por irrigación con aguas residuales contaminadas o por contacto con personas infectadas durante la recolecta de cultivos. Los moluscos son especialmente peligrosos porque concentran activamente los virus debido a que filtran grandes volúmenes de agua y a que se consumen crudos o semi-crudos. Sin embargo, los principales alimentos que transmiten norovirus son las comidas preparadas y listas para consumir (aquellas que requieren manipulación, pero no cocción)<sup>[11]</sup>.

La notificación de la enfermedad no es obligatoria en la mayoría de los países de nuestro entorno, por lo que se considera que la prevalencia está subestimada, lo que impide una adecuada vigilancia epidemiológica de la enfermedad<sup>[30]</sup>.

Debido a la globalización de la cadena alimentaria, los brotes de norovirus transmitidos por alimentos ocurren frecuentemente, y pueden incluso llegar a incluir varios tipos de cepas de norovirus, aumentando así el riesgo de recombinación viral<sup>[40]</sup>.

La siguiente tabla recoge un listado de casos recientes de brotes de infección por norovirus transmitidos por alimentos, entre los que destacan los vegetales de hojas verdes (lechuga, etc.), fruta fresca, y marisco (ostras, etc.) (Tabla 1):

<b>Tabla 1.</b> Ejemplos de alimentos implicados en los brotes por Norovirus Humano.		
<b>País de estudio</b>	<b>Alimentos implicados</b>	<b>Cita</b>
Guangzhou, China. 2020.	Comida a domicilio	[22]
Brazil. 2016.	Comida en un club (Ternera, arroz blanco, pastel de carne, puré de papas, y una ensalada tropical con lechuga, tomates	[41]

	cherry, mango, rúcula y especias).	
Cataluña, España. 2018	Comida en Asilo de Ancianos (sándwich, sopa, pavo, etc.)	[42]
Beijing, China. 2018.	Cantina de universidad (Harina de arroz, harina de pescado, barbacoa, etc.).	[43]
Canada. 2016-2017.	Ostras	[44]
Reino Unido. 2016.	Comida precocinada a domicilio, Chili Chipotle importado y sin cocinar	[45]

## PREVENCIÓN Y CONTROL

La prevención de los brotes depende de medidas específicas como el control de la contaminación de los alimentos y el agua, el aislamiento de personas enfermas de las actividades para manipular alimentos y la reducción de la diseminación entre personas mediante una higiene personal adecuada, especialmente el lavado de manos y la desinfección de los fómites<sup>[15, 22, 46]</sup>.

La incorporación de algunas de las medidas que se han tomado para intentar frenar la pandemia de la Covid-19, como el uso generalizado de mascarillas o las limitaciones en el aforo (o cierre completo) de la hostelería, afectan a las vías de transmisión de norovirus. Se ha descrito que en Abril de 2020, en 9 estados de E.E.U.U. se produjo una reducción del 80% en los brotes de norovirus detectados<sup>[47]</sup>.

El control de los brotes por norovirus se basa en un diagnóstico temprano, la identificación del modo de transmisión y su interrupción. Normalmente se puede actuar a tres niveles:

- a) control de la comida o del agua contaminada;
- b) mantenimiento de una higiene estricta por los manipuladores de alimentos
- c) reducción de los casos secundarios a través del contacto entre personas.

**Control de los alimentos y el agua.** Además de herramienta diagnóstica, las técnicas de PCR pueden detectar ARN de norovirus en alimentos y agua. También se deben emplear medidas para evitar la contaminación de moluscos en áreas de cultivo de bivalvos en las costas o la prohibición del vertido de aguas fecales desde barcos. La transmisión por manipuladores de alimentos se

debe prevenir mediante una estricta higiene personal y una adecuada desinfección de las superficies. Aunque la cocción elimina los norovirus de los alimentos, varios productos como las bayas, lechuga u ostras no se cocinan antes de consumirlos. Hoy en día se están estudiando nuevas tecnologías diferentes al tratamiento termal para procesar estos alimentos antes de consumirlos<sup>[17]</sup>.

**Diagnóstico.** Para poder reducir los casos de transmisión a través del contacto entre personas y transmisiones secundarias tras brotes por transmisión a través de alimentos o aguas contaminadas, el diagnóstico es esencial una vez un paciente presente el cuadro clínico de gastroenteritis aguda. Se han establecido unos criterios epidemiológicos útiles para sospechar que un brote estaba producido por norovirus: 1) más de la mitad de los infectados evolucionan con vómitos; 2) un periodo de incubación de 24-48 h; 3) la duración de la enfermedad es de 12 a 60 h, y 4) ausencia de patógenos bacterianos en los coprocultivos<sup>[1]</sup>. Actualmente, gracias a la secuenciación de su genoma, y al uso de la PCR ("*polymerase chain reaction*", por sus siglas en inglés) como herramienta diagnóstica, se puede detectar unos pocos viriones en cualquier tipo de muestra. También hay kits de antígenos comerciales que permiten detectar norovirus y realizar un primer cribado en casos de brotes epidémicos<sup>[1]</sup>.

**Vacunación.** A pesar de la carencia a largo plazo de inmunidad que se deriva de la enfermedad, se ha intentado la obtención de vacunas contra los norovirus, ya que una vacuna frente a norovirus podría ser una herramienta eficaz en la prevención de estas infecciones. Las vacunas a base de VLP ("*virus-like particles*", por sus siglas en inglés) se hallan a prueba en voluntarios. Esta prometedora vacuna se basa en la producción de VLP recombinantes expresadas en baculovirus o en plantas transgénicas, ya que estas son inmunogénicas y seguras cuando se inoculan oralmente. No obstante, existen muchos retos en el desarrollo de una potencial vacuna, como son la breve duración de la inmunidad y la existencia de múltiples tipos genéticos y antigénicos de norovirus<sup>[48]</sup>.

## Conclusiones

1. El principal reservorio del norovirus humano es el tracto gastrointestinal especialmente de las personas inmunodeprimidas por enfermedad o edad, donde se cree que son capaces de sufrir modificaciones genéticas.
2. La principal vía de transmisión es la vía fecal-oral, que se puede ver reforzada por los vómitos, ya que liberan al medio una gran cantidad de partículas virales. No obstante, otras cepas están comúnmente asociadas con brotes de transmisión ambiental, ésta suele producirse por contaminación alimentaria, del agua, o de superficies.

3. Norovirus tiene una distribución global y alta capacidad de transmisión gracias a que la estabilidad de estos virus en el ambiente es relativamente alta, y a que pueden persistir y mantener su infectividad en un amplio margen de temperaturas, además de poder resistir un pH ácido y desinfectantes comunes.
4. El agua y los alimentos constituyen un punto crucial durante la propagación del virus, ya que pueden resultar contaminados bien directamente desde su origen, o bien por manipuladores de alimentos que estén infectados. Los alimentos que suelen causar más brotes son los moluscos, bayas frescas y aquellos que se consumen crudos o semi-crudos y las comidas preparadas listas para el consumo.
5. La infección por norovirus se propaga muy rápidamente en establecimientos como hospitales, colegios, hoteles y residencias, así como en barcos y cruceros, produciendo brotes epidémicos, con un gran número de casos secundarios.
6. La enfermedad producida por norovirus presenta una fuerte estacionalidad, produciéndose la mayoría de los casos en los meses más fríos en países de clima templado y con alta pluviosidad. También influye la estructura poblacional, ya que, aunque el virus afecta a todas las edades, tiene una mayor incidencia en niños menores de 5 años, si bien la gravedad de la infección es mayor en individuos de avanzada edad y/o con un sistema inmune deficiente
7. Los antígenos de grupo histosanguíneo (HBGA, del inglés "*histo-blood group antigens*") específicos actúan como receptores para el virus en el intestino de los hospedadores susceptibles, por lo que la infección depende de la presencia de estos HBGA y otras posibles predisposiciones genéticas
8. La prevención y control de brotes de norovirus a través de alimentos consiste en el control de la comida o del agua contaminada, el mantenimiento de una higiene estricta por los manipuladores de alimentos, y la reducción de los casos secundarios a través del contacto entre personas.

## Bibliografía

- [1] Fernández, J. M., & Gómez, J. B. (2010). Infecciones por norovirus [Norovirus infections]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 28 Suppl 1, 51–55. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70009-4](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70009-4)
- [2] Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., ... Memish, Z. A. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)

[3] Seitz, S. R., Leon, J. S., Schwab, K. J., Lyon, G. M., Dowd, M., McDaniels, M., Abdulhafid, G., Fernandez, M. L., Lindesmith, L. C., Baric, R. S., & Moe, C. L. (2011). Norovirus infectivity in humans and persistence in water. *Applied and environmental microbiology*, 77(19), 6884–6888. <https://doi.org/10.1128/AEM.05806-11>

[4] Bányai, K., Estes, M. K., Martella, V., & Parashar, U. D. (2018). Viral gastroenteritis. *Lancet (London, England)*, 392(10142), 175–186. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)

[5] Adler, J. L., & Zickl, R. (1969). Winter vomiting disease. *The Journal of infectious diseases*, 119(6), 668–673. <https://doi.org/10.1093/infdis/119.6.668>

[6] 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. <https://doi.org/10.1128/JVI.10.5.1075-1081.1972>

[7] Chhabra, P., de Graaf, M., Parra, G. I., Chan, M. C., Green, K., Martella, V., Wang, Q., White, P. A., Katayama, K., Vennema, H., Koopmans, M., & Vinjé, J. (2019). Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *The Journal of general virology*, 100(10), 1393–1406. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001318>

[8] Gaythorpe, K., Trotter, C. L., Lopman, B., Steele, M., & Conlan, A. (2018). Norovirus transmission dynamics: a modelling review. *Epidemiology and infection*, 146(2), 147–158. <https://doi.org/10.1017/S0950268817002692>

[9] Bertolotti-Ciarlet, A., Crawford, S. E., Hutson, A. M., & Estes, M. K. (2003). The 3' end of Norwalk virus mRNA contains determinants that regulate the expression and stability of the viral capsid protein VP1: a novel function for the VP2 protein. *Journal of virology*, 77(21), 11603–11615. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.21.11603-11615.2003>

[10] Campillay-Véliz, C. P., Carvajal, J. J., Avellaneda, A. M., Escobar, D., Covián, C., Kalergis, A. M., & Lay, M. K. (2020). Human Norovirus Proteins: Implications in the Replicative Cycle, Pathogenesis, and the Host Immune Response. *Frontiers in immunology*, 11, 961. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00961>

[11] de Graaf, M., van Beek, J., & Koopmans, M. P. (2016). Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nature reviews. Microbiology*, 14(7), 421–433. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.48>

[12] Vega, E., Donaldson, E., Huynh, J., Barclay, L., Lopman, B., Baric, R., Chen, L. F., & Vinjé, J. (2014). RNA populations in immunocompromised patients as reservoirs for novel norovirus variants. *Journal of virology*, 88(24), 14184–14196. <https://doi.org/10.1128/JVI.02494-14>

[13] Karst, S. M., & Baric, R. S. (2015). What is the reservoir of emergent human norovirus strains?. *Journal of virology*, 89(11), 5756–5759. <https://doi.org/10.1128/JVI.03063-14>

[14] Ruis, C., Lindesmith, L. C., Mallory, M. L., Brewer-Jensen, P. D., Bryant, J. M., Costantini, V., Monit, C., Vinjé, J., Baric, R. S., Goldstein, R. A., & Breuer, J. (2020). Preadaptation of pandemic GII.4 noroviruses in unsampled virus reservoirs years before emergence. *Virus evolution*, 6(2), veaa067. <https://doi.org/10.1093/ve/veaa067>

[15] Wilhelm, B., Waddell, L., Greig, J., Rajić, A., Houde, A., & McEwen, S. A. (2015). A scoping review of the evidence for public health risks of three emerging potentially zoonotic viruses: hepatitis E virus, norovirus, and rotavirus. *Preventive veterinary medicine*, 119(1-2), 61–79. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.015>

- [16] Villabruna, N., Koopmans, M., & de Graaf, M. (2019). Animals as Reservoir for Human Norovirus. *Viruses*, *11*(5), 478. <https://doi.org/10.3390/v11050478>
- [17] 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>
- [18] Shamkhali Chenar, S., & Deng, Z. (2017). Environmental indicators for human norovirus outbreaks. *International journal of environmental health research*, *27*(1), 40–51. <https://doi.org/10.1080/09603123.2016.1257705>
- [19] Stegmaier, T., Oellingrath, E., Himmel, M., & Fraas, S. (2020). Differences in epidemic spread patterns of norovirus and influenza seasons of Germany: an application of optical flow analysis in epidemiology. *Scientific reports*, *10*(1), 14125. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70973-4>
- [20] Wang, Z., Shin, H., Jung, S., Yeo, D., Park, H., Shin, S., Seo, D. J., Park, K. H., & Choi, C. (2020). Effects of Weather and Environmental Factors on the Seasonal Prevalence of Foodborne Viruses in Irrigation Waters in Gyeonggi Province, Korea. *Microorganisms*, *8*(8), 1224. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081224>
- [21] Shah, M. P., & Hall, A. J. (2018). Norovirus Illnesses in Children and Adolescents. *Infectious disease clinics of North America*, *32*(1), 103–118. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.004>
- [22] He, Y., Lu, Y., Xue, C., Li, E., Zhang, Q., Xu, F., Wu, H., Luo, C., & Xu, B. (2020). Surveillance of the 'bud event of norovirus-associated gastroenteritis' in schools: does it work in the prevention of norovirus infection outbreaks in Shanghai?. *Epidemiology and infection*, *148*, e104. <https://doi.org/10.1017/S0950268820000965>
- [23] Cardemil, C. V., Parashar, U. D., & Hall, A. J. (2017). Norovirus Infection in Older Adults: Epidemiology, Risk Factors, and Opportunities for Prevention and Control. *Infectious disease clinics of North America*, *31*(4), 839–870. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.012>
- [24] Mesquita, J. R., Costantini, V. P., Cannon, J. L., Lin, S. C., Nascimento, M. S., & Vinjé, J. (2013). Presence of antibodies against genogroup VI norovirus in humans. *Virology journal*, *10*, 176. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-176>
- [25] Widdowson, M. A., Rockx, B., Schepp, R., van der Poel, W. H., Vinje, J., van Duynhoven, Y. T., & Koopmans, M. P. (2005). Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands. *Journal of medical virology*, *76*(1), 119–128. <https://doi.org/10.1002/jmv.20333>
- [26] Caddy, S. L., de Rougemont, A., Emmott, E., El-Attar, L., Mitchell, J. A., Hollinshead, M., Belliot, G., Brownlie, J., Le Pendu, J., & Goodfellow, I. (2015). Evidence for human norovirus infection of dogs in the United Kingdom. *Journal of clinical microbiology*, *53*(6), 1873–1883. <https://doi.org/10.1128/JCM.02778-14>
- [27] Di Martino, B., Di Profio, F., Melegari, I., Sarchese, V., Massirio, I., Palermo, G., Romito, G., Lorusso, E., Lanave, G., Bodnar, L., Buonavoglia, C., Marsilio, F., Green, K. Y., & Martella, V. (2017). Seroprevalence for norovirus genogroup II, IV and VI in dogs. *Veterinary microbiology*, *203*, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.03.006>
- [28] Wick J. Y. (2012). Norovirus: noxious in nursing facilities-almost unavoidable. *The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, *27*(2), 98–104. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2012.98>
- [29] Cook, N., Knight, A., & Richards, G. P. (2016). Persistence and Elimination of Human Norovirus in Food and on Food Contact Surfaces: A Critical Review. *Journal of food protection*, *79*(7), 1273–1294. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-15-570>

- [30] Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015). Norovirus. *Clinical microbiology reviews*, 28(1), 134–164. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-14>
- [31] Bert, F., Scaiola, G., Gualano, M. R., Passi, S., Specchia, M. L., Cadeddu, C., Viglianichino, C., & Siliquini, R. (2014). Norovirus outbreaks on commercial cruise ships: a systematic review and new targets for the public health agenda. *Food and environmental virology*, 6(2), 67–74. <https://doi.org/10.1007/s12560-014-9145-5>
- [32] Kak V. (2015). Infections on Cruise Ships. *Microbiology spectrum*, 3(4), 10.1128/microbiolspec.IOL5-0007-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.IOL5-0007-2015>
- [33] O'Brien, S. J., Sanderson, R. A., & Rushton, S. P. (2019). Control of norovirus infection. *Current opinion in gastroenterology*, 35(1), 14–19. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000491>
- [34] Jones, R. M., & Brosseau, L. M. (2015). Aerosol transmission of infectious disease. *Journal of occupational and environmental medicine*, 57(5), 501–508. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448>
- [35] Tellier, R., Li, Y., Cowling, B. J., & Tang, J. W. (2019). Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC infectious diseases*, 19(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3707-y>
- [36] Randazzo, W., D'Souza, D. H., & Sanchez, G. (2018). Norovirus: The Burden of the Unknown. *Advances in food and nutrition research*, 86, 13–53. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2018.02.005>
- [37] Graziano, V. R., Wei, J., & Wilen, C. B. (2019). Norovirus Attachment and Entry. *Viruses*, 11(6), 495. <https://doi.org/10.3390/v11060495>
- [38] Tzialla, C., Civardi, E., Borghesi, A., Sarasini, A., Baldanti, F., & Stronati, M. (2011). Emerging viral infections in neonatal intensive care unit. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 24 Suppl 1, 156–158. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.607588>
- [39] Nordgren, J., & Svensson, L. (2019). Genetic Susceptibility to Human Norovirus Infection: An Update. *Viruses*, 11(3), 226. <https://doi.org/10.3390/v11030226>
- [40] Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., Koopmans, M., & 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)
- [41] da Silva Ribeiro de Andrade, J., Fumian, T. M., Leite, J., de Assis, M. R., Fialho, A. M., Mouta, S., Santiago, C., & Miagostovich, M. P. (2018). Norovirus GII.17 Associated with a Foodborne Acute Gastroenteritis Outbreak in Brazil, 2016. *Food and environmental virology*, 10(2), 212–216. <https://doi.org/10.1007/s12560-017-9326-0>
- [42] Parrón, I., Álvarez, J., Jané, M., Cornejo Sánchez, T., Razquin, E., Guix, S., Camps, G., Pérez, C., Domínguez, À., & Working Group for the Study of Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Catalonia (2019). A foodborne norovirus outbreak in a nursing home and spread to staff and their household contacts. *Epidemiology and infection*, 147, e225. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001146>
- [43] Chen, D., Li, Y., Lv, J., Liu, X., Gao, P., Zhen, G., Zhang, W., Wu, D., Jing, H., Li, Y., Zhao, Y., Ma, X., Ma, H., & Zhang, L. (2019). A foodborne outbreak of gastroenteritis caused by Norovirus and *Bacillus cereus* at a university in the Shunyi District of Beijing, China 2018: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*, 19(1), 910. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4570-6>

[44] Meghnath, K., Hasselback, P., McCormick, R., Prystajecky, N., Taylor, M., McIntyre, L., Man, S., Whitfield, Y., Warshawsky, B., McKinley, M., Bitzikos, O., Hexemer, A., Galanis, E., & Outbreak Team (2019). Outbreaks of Norovirus and Acute Gastroenteritis Associated with British Columbia Oysters, 2016-2017. *Food and environmental virology*, 11(2), 138–148. <https://doi.org/10.1007/s12560-019-09374-4>

[45] Morgan, M., Watts, V., Allen, D., Curtis, D., Kirolos, A., Macdonald, N., Maslen, E., Morgan, D., Saei, A., Sedgwick, J., Stevenson, J., Turbitt, D., Vivancos, R., Waugh, C., Williams, C., & Decraene, V. (2019). Challenges of investigating a large food-borne norovirus outbreak across all branches of a restaurant group in the United Kingdom, October 2016. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 24(18), 1800511. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.18.1800511>

[46] Edmonds, S. L., McCormack, R. R., Zhou, S. S., Macinga, D. R., & Fricker, C. M. (2012). Hand hygiene regimens for the reduction of risk in food service environments. *Journal of food protection*, 75(7), 1303–1309. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-449>

[47] Kraay, A., Han, P., Kambhampati, A. K., Wikswo, M. E., Mirza, S. A., & Lopman, B. A. (2021). Impact of Nonpharmaceutical Interventions for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 on Norovirus Outbreaks: An Analysis of Outbreaks Reported By 9 US States. *The Journal of infectious diseases*, 224(1), 9–13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab093>

[48] Cates, J. E., Vinjé, J., Parashar, U., & Hall, A. J. (2020). Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines. *Expert review of vaccines*, 19(6), 539–548. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1777860>