

Norovirus

Ficha de peligros/ACHIPIA N°02/2017

Los norovirus (NoV) humanos actualmente son la causa más común de brotes de gastroenteritis epidémica no bacteriana en todo el mundo, siendo considerados uno de los virus más contagiosos entre los que producen gastroenteritis. La reinfección es frecuente y no hay inmunidad duradera. Estos virus producen vómitos explosivos y cuadros diarreicos generalmente leves y de corta duración, aunque en los grupos etarios extremos, el cuadro clínico puede ser más severo.

1) Descripción del peligro

Norovirus corresponde a un grupo de virus icosaédricos, no envueltos, de 26 a 35 nm de diámetro, RNA monocatenario, pertenecientes a la familia *Caliciviridae* (ESR, 2010). Anteriormente eran llamados virus *Norwalk-like*. Son reconocidos mundialmente, como una de las principales causas de gastroenteritis aguda (Morillo and Sampaio, 2011; ISP, 2013a).

Los NoV se pueden subdividir en cinco genogrupos (GI - GV), consistentes en al menos 31 conglomerados genéticos o genotipos: 8 genotipos en genogrupo GI, 17 en GII, 2 en GIII, 1 en GIV y 1 en GV. De todos ellos, GI y GII son los genogrupos que presentan la mayor diversidad genética. Sin embargo, sólo los genogrupos GI, GII y GIV se asocian a gastroenteritis en humanos (Morillo and Sampaio, 2011), donde hoy se reconocen más de 25 genotipos humanos diferentes (ESR, 2010). Recientemente, estudios de epidemiología molecular han demostrado que el 70% de los brotes de NoV son causados por el genotipo variante GII (Morillo and Sampaio, 2011), reportándose que desde el 2002, las cepas del genotipo GII.4, han sido la causa más común de brotes (Koopmans, 2008).

2) Características de replicación y sobrevivencia

Replicación:

Durante décadas el estudio de la NoV humano ha sido obstaculizado por la ausencia de un sistema de cultivo celular. Esto ha hecho que la detección del virus en los alimentos sea difícil y la inactivación del virus sea casi imposible. Recientemente, se han desarrollado métodos para evaluar la capacidad de unión al receptor o la integridad de la cápside de partículas de NoV humano en combinación con detección de ácido nucleico. Además, se ha demostrado que dos sistemas de cultivo de células son compatibles con el crecimiento de NoV humano in vitro (DiCaprio, 2017). Aun así, estas son investigaciones recientes. A la fecha, los datos de supervivencia de NoV se basan principalmente en estudios de investigación dosis-respuesta realizados en los años setenta; estudios que indicaron que el virus era estable y resistente al calor, ácido y disolventes, pero no se dispone de datos cuantitativos. Sin embargo, hoy se sabe que los NoV son altamente resistentes a la inactivación en el medio ambiente (Dawson et al., 2005). Un estudio realizado por Kim *et al.* (2014) demostró que NoV permanece infeccioso después de 28 días en diferentes superficies de contacto, tales como acero inoxidable, plástico, caucho, vidrio, cerámica y madera. Estos resultados muestran que el virus persiste en un estado infeccioso durante largos períodos de tiempo en varias superficies que tienen contacto con alimentos (Kim et al., 2014). Incluso, estudios de dosis-respuesta en seres humanos muestran que el virus original de Norwalk utilizado en los experimentos de 1970 era todavía infeccioso 25 años después (Teunis et al., 2008).

Inactivación:

El conocimiento de la supervivencia de NoV humano se basa principalmente en estudios que utilizan sustitutos cultivables (poliovirus, norovirus murino, virus de la hepatitis A y calicivirus felino) (Bozkurt et al., 2015), que han proporcionado algunos datos de inactivación después del tratamiento con desinfectantes, calor, ultra alta presión y pH alto y bajo (Koopmans and Duizer, 2004; Hewitt et al., 2007). Sin embargo, no es válido atribuir estos hallazgos directamente al comportamiento del NoV humano.

Temperatura: Los mejillones son la única muestra de alimento en la literatura en los que se han realizado estudios de inactivación térmica de NoV humanos, donde los valores-D reportados para NoV humano (GII.3) a los 60°C fue de 25 minutos y a los 80°C fue de 4,84 minutos, mientras que a 100°C fue de 0,93 minutos (Bozkurt et al., 2015). Además, se dice que la resistencia es mayor en alimentos y mariscos y que es improbable que la cocción de mariscos bivalvos con vapor de agua inactive a NoV (Hewitt and Greening, 2006). Por otra parte, bajo condiciones de refrigeración y congelación, el virus permanece intacto y viable durante varios años (Richards et al., 2012).

pH: Resiste los ácidos gástricos a pH 3-4. El virus permanece infeccioso después de la exposición a pH 2,7 durante 3 horas a temperatura ambiente. Se cree que es sensible a pH >9,0, pero no ha sido comprobado (ESR, 2010).

Actividad de agua: Basándose en datos de otros virus entéricos, es probable que NoV persista en aguas durante períodos prolongados (posiblemente semanas/meses) (Rzeżutka and Cook, 2004; Carter, 2005). NoV han causado muchos brotes a partir agua y a menudo son detectados en aguas ambientales (ESR, 2010).

Desecación: Resistente. Se ha detectado NoV infeccioso en las superficies del medio ambiente, incluyendo alfombras, hasta 12 días después de brotes de NoV (Carter, 2005; Cannon et al., 2006).

Desinfectantes: Los estudios de dosis-respuesta mostraron que el NoV era resistente a la inactivación después del tratamiento con cloro residual libre de 0,5 a 1,0 mg/ml. Este nivel de cloro libre es consistente con el que generalmente está presente en el suministro de agua potable. Sin embargo, otras investigaciones sugieren que NoV no es más resistente al cloro que otros virus entéricos (Carter, 2005).

3) Síntomas de la enfermedad

Incubación: 10 a 50 horas (promedio 24 horas) luego de la ingestión del virus (ESR, 2010).

Síntomas: Vómito, generalmente explosivo, es uno de los síntomas predominantes que está presente en más del 50% de los casos (ESR, 2010). Las infecciones por NoV también se caracterizan por presencia de náuseas, dolor abdominal, diarrea leve, autolimitada y no sanguinolenta y fiebre baja. Sin embargo, se pueden presentar formas graves, con náuseas, vómitos y diarrea abundante, que puede dar lugar a deshidratación y ocasionalmente a la muerte. La duración de la enfermedad es entre 12 a 60 horas (Morillo and Sampaio, 2011).

Tratamiento: Actualmente no existe vacuna disponible para NoV y no hay un tratamiento específico para la infección más que el tratamiento sintomático contra la deshidratación, mediante la reposición oral o intravenosa (CDC, 2006). Tampoco existen drogas antivirales aprobadas para uso humano para la prevención o tratamiento de infecciones debidas a NoV. Sin embargo, ensayos en humanos han demostrado resultados prometedores, por lo que se espera que en los próximos 5 a 10 años existan vacunas disponibles (Bozkurt et al., 2015).

Periodo de diseminación: La excreción del virus en las heces se produce desde el inicio hasta 4 semanas después de la infección, con una tasa máxima de excreción a los 4 días. Los NoV son frecuentemente descargados en vómito. Las tasas de ataque son altas, generalmente alrededor del 40-60% ya veces tan alto como 80% (ESR, 2010).

4) Virulencia e infectividad

Los NoV colonizan la región proximal del intestino delgado y provocan el desarrollo de lesiones mucosas con ampliación y acortamiento de las microvellosidades. Se ha reportado malabsorción a corto plazo de grasas y algunos azúcares. Se cree que la función motora gástrica anormal es la causal de las náuseas y vómitos asociados. El mecanismo exacto de la patogénesis sigue siendo poco claro. La susceptibilidad o resistencia a ciertas cepas de

NoV humano parece estar asociada con antígenos del grupo histo-sanguíneo humano (HBGA). La inmunidad es generalmente de corta duración y no es suficientemente reactiva para proteger contra diferentes cepas de NoV (ESR, 2010).

5) Modo de transmisión

NoV son la principal causa de gastroenteritis humana no bacteriana aguda que se transmite a partir de los alimentos, agua o superficies contaminados o de persona a persona a través de la vía fecal-oral, afectando tanto a adultos como niños (Morillo and Sampaio, 2011). Los brotes usualmente comienzan con alimentos contaminados por manipuladores de alimentos infectados, que se propagan de persona a persona o de superficie a persona (Kwan et al., 2017). La evidencia indirecta en los estudios epidemiológicos sugiere que el virus puede ser transmitido por el aire durante situaciones como ocurrencia de vómitos explosivos durante la enfermedad. La transmisión también puede ocurrir a través de depósitos de aguas, cuando el agua subterránea está contaminada (Morillo and Sampaio, 2011). El agua contaminada es la principal fuente de entrada de los NoV a los seres humanos, seguida de verduras, frutas y mariscos contaminados, que a menudo se sirven crudos o no bien cocidos. Una vez que la infección se introduce a través de los alimentos, la propagación de persona a persona es inevitable y muy difícil de controlar (Kwan et al., 2017). Debido a sus múltiples modos de transmisión, alta infectividad y persistencia superficial, el virus es altamente contagioso, pudiendo provocar la ocurrencia de casos esporádicos o grandes brotes de diarrea aguda en salas, hospitales, escuelas, universidades, campamentos, cruceros, hoteles y restaurantes (Morillo and Sampaio, 2011).

4

6) Incidencia de la enfermedad y datos de brotes

Hay muchos informes de brotes de norovirus transmitidos por alimentos procedentes del extranjero, donde la transmisión se ha asociado con una amplia gama de alimentos, incluyendo productos de panadería (pan, pastel de bodas, helados), sándwiches de carne, ensaladas, mariscos, berries y agua contaminada (Koopmans, 2008; ESR, 2010).

En el caso de Estados Unidos, el CDC indica que cada año, NoV causa 19-21 millones de casos de gastroenteritis aguda y 570-800 muertes, principalmente entre niños pequeños y ancianos (CDC, 2016). En Bélgica, NoV es el agente más detectado en brotes de enfermedades transmitidas por alimentos, seguido por *Salmonella* (Baert et al., 2009). Por su parte, cada año en Australia hay un estimado de 1,8 millones de casos de infección por NoV, por lo que es la causa más común de gastroenteritis (CDNA, 2010).

En el caso de Nueva Zelanda, el último reporte entregado el año 2015, señaló que se notificaron 78 brotes de intoxicación alimentaria (con 509 casos asociados). De estos brotes, el 67,9% estaban vinculados a un patógeno o

condición. Los patógenos más comúnmente asociados con los brotes de origen alimentario incluyeron NoV (23,1%), donde los brotes por NoV también presentaron la mayor proporción de casos asociados (57,5%, 4893/8510) (The Institute of Environmental Science and Research Ltd., 2016).

En Dinamarca, se registran anualmente entre 60 y 100 brotes de alimentos. De estos, NoV es el agente etiológico entre 35% y 50%, por lo que es la causa más frecuente de brotes transmitidos por alimentos (Müller et al., 2016).

A nivel nacional, durante el año 2005, un estudio realizado en Santiago, reportó que entre un 45 y 55% de los brotes de gastroenteritis por consumo de mariscos, eran causados por NoV (Vidal et al., 2006). El año 2009, en un estudio llevado a cabo en niños con diarrea, se determinó que un 18% de los casos eran causados por NoV (O'Ryan et al., 2009). El año 2010, un brote de gastroenteritis aguda se registró en la Región de Antofagasta, notificándose 31.036 casos, donde el ISP determinó como causal al NoV GII asociado al consumo de hortalizas crudas contaminadas con aguas servidas que contenían baja concentración de cloro libre residual (ISP, 2013b). Ya en el año 2011 se reportó una mayor incidencia de infecciones causadas por NoV (27,1%) que por Rotavirus (19,6%) considerándose esta etiología viral (NoV) como la actual principal causa de diarrea en Chile (Montenegro et al., 2014).

7) Ocurrencia en alimentos

5

Los extensos estudios de brotes han demostrado que el agua y los manipuladores de alimentos son las principales fuentes de infecciones por NoV. Los alimentos lavados con agua o preparados por manipuladores de alimentos y consumidos crudos sin cocinar constituyen la principal fuente de brotes. Estos alimentos incluyen ostras, mariscos, frutas, verduras y ensaladas y sándwiches preparados con estos ingredientes (Kwan et al., 2017). En Dinamarca, la mayoría de los brotes, se producen porque el alimento está contaminado durante la preparación y el servicio. De hecho, una revisión reciente de 191 brotes de norovirus en Dinamarca encontró que el 27% de los brotes fueron causados por contaminación en la cadena de producción, donde los alimentos involucrados fueron principalmente frambuesas congeladas, ostras y agua potable (Müller et al., 2016). El control de la presencia de norovirus en los mariscos bivalvos es de gran importancia, ya que representan uno de los alimentos más riesgosos en la transmisión de la enfermedad debido a que se alimentan filtrando grandes cantidades de agua, pudiendo esa agua estar contaminada con el virus y ser acumulado en la carne de los organismos (Truyols et al., 2011).

Por otra parte, la EFSA ha remarcado la importancia de los berries y las hortalizas de hojas verdes en los brotes de NoV debido al usual consumo crudo de dichos productos sin antes pasar por tratamientos o procesamientos primarios que permitan la eliminación del virus (EFSA, 2014b, a).

Kwan *et al.* (2017) recuperaron información de la base de datos en línea de la CDC, y realizaron un análisis de los brotes reportados entre el 2010 y 2014, los cuales se detallan en la Tabla a continuación. Este análisis confirmó que cualquier alimento que se sirve cruda o es manipulado después de la cocción, puede contaminarse.

Tabla 1 Brotes de Norovirus en Estados Unidos, 2010 – 2014

Matriz alimentaria	Nº de brotes	Nº de casos	Nº de hospitalizaciones	Nº de muertes
Ensalada	131	3.296	26	1
Sándwiches	40	709	14	0
Frutas	30	910	4	1
Lechuga	19	443	8	0
Ostras	15	187	1	0
Torta	15	426	5	0
Pescados/mariscos (no ostras)	10	161	3	0
Col	8	342	7	0
Pollo	7	322	0	1
Otros	144	3.047	25	0
Desconocida	947	17.930	175	3
Total	1.366	27.773	268	6

6

Además, realizaron una búsqueda en PubMed, donde los resultados fueron los obtenidos en la Tabla 2.

8) Factores del hospedero que influyen en la enfermedad

La enfermedad debida a NoV puede afectar a personas de cualquier edad, pero se ha informado, a través de estudios poblacionales, que es más frecuente entre ancianos y niños menores de 5 años. La evidencia sugiere que existe una predisposición genética a adquirir una infección que depende del tipo de sangre del paciente (fenotipo ABO) (FDA, 2012). Además, se ha descrito que puede tener resultados más graves entre pacientes ancianos e inmunocomprometidos (Hirneisen and Kniel, 2013).

Tabla 2 Número de brotes de Norovirus recuperados desde PubMed a través de distintos alimentos utilizados como palabras claves (1981 – 2015)

Matriz alimentaria	Nº de artículos en PubMed en los últimos 5 años (todos los años)
Mariscos	79 (219)
Ostras	67 (214)
Frutas	43 (77)
Berries	36 (65)
Vegetales	50 (82)
Lechuga	56 (87)

(Kwan et al., 2017)

9) Dosis respuesta

Los NoV son altamente transmisibles, donde dosis tan pequeñas como 100 partículas pueden generar infección y causar enfermedad y, la probabilidad de que una única partícula de Nov cause una infección es de aproximadamente 0,5 (Teunis et al., 2008). Otros autores han indicado que la dosis infecciosa es baja, teniendo un promedio estimado de 18 partículas virales, por lo tanto, una pequeña cantidad de contaminación tiene el potencial de causar enfermedad (Hirneisen and Kniel, 2013).

Lecturas recomendadas y links de utilidad

European Centre for Disease Prevention and Control. Norovirus Infection – Factsheet

http://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/norovirus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx

Guidelines for the management of norovirus outbreaks in hospitals and elderly care institutions, Ministry of Health, New Zealand, April 2008

<http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/0/7E38D595764289E6CC256EA700735F14>

Koopmans, M. (2008). Progress in understanding norovirus epidemiology. *Current opinion in infectious diseases*, 21(5), 544-552.

Kwan, H. S., Chan, P. K. S., & Chan, M. C. W. (2017). Chapter 2 - Overview of Norovirus as a Foodborne Pathogen. *The Norovirus* (pp. 21-30): Academic Press.

Morillo, S., & Sampaio, M. (2011). Norovirus: an overview. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 57(4), 453-458.

Viral gastroenteritis norovirus – guidelines for environmental cleaning and disinfection of norovirus, Michigan Department of Community Health, updated 1/5/2009.

www.michigan.gov/documents/Guidelines_for_Environmental_Cleaning_125846_7.pdf

Referencias

- Baert, L., Uyttendaele, M., Stals, A., Van Coillie, E., Dierick, K., Debevere, J., Botteldoorn, N., 2009. Reported foodborne outbreaks due to noroviruses in Belgium: the link between food and patient investigations in an international context. *Epidemiology and Infection* 137, 316-325.
- Bozkurt, H., D'Souza, D.H., Davidson, P.M., 2015. Thermal inactivation of foodborne enteric viruses and their viral surrogates in foods. *Journal of Food Protection*® 78, 1597-1617.
- Cannon, J.L., Papafragkou, E., Park, G.W., Osborne, J., Jaykus, L.-A., Vinjé, J., 2006. Surrogates for the study of norovirus stability and inactivation in the environment: a comparison of murine norovirus and feline calicivirus. *Journal of Food Protection* 69, 2761-2765.
- Carter, M., 2005. Enterically infecting viruses: pathogenicity, transmission and significance for food and waterborne infection. *Journal of Applied Microbiology* 98, 1354-1380.
- CDC, 2006. Norovirus in healthcare facilities fact sheet. Atlanta, GA: National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases.
- CDC, 2016. Us. Trends and Outbreaks - Norovirus.
- CDNA, 2010. Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to Norovirus or suspected viral agents in Australia. Communicable Diseases Network Australia (CDNA), Australian Government Department of Health.
- Dawson, D., Paish, A., Staffell, L., Seymour, I., Appleton, H., 2005. Survival of viruses on fresh produce, using MS2 as a surrogate for norovirus. *Journal of Applied Microbiology* 98, 203-209.
- DiCaprio, E., 2017. Recent advances in human norovirus detection and cultivation methods. *Current Opinion in Food Science* 14, 93-97.
- EFSA, 2014a. Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 2 (Salmonella and Norovirus in berries). *EFSA Journal* 12, 95.
- EFSA, 2014b. Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 2 (Salmonella and Norovirus in leafy greens eaten raw as salads). 12 3.
- ESR, 2010. Microbial Pathogen Data Sheets: Human Norovirus. New Zealand Food Safety Authority (NZFSA).
- FDA, 2012. Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. Silver Spring US Food and Drug Administration.
- Hewitt, J., Bell, D., Simmons, G.C., Rivera-Aban, M., Wolf, S., Greening, G.E., 2007. Gastroenteritis outbreak caused by waterborne norovirus at a New Zealand ski resort. *Applied and Environmental Microbiology* 73, 7853-7857.
- Hewitt, J., Greening, G.E., 2006. Effect of heat treatment on hepatitis A virus and norovirus in New Zealand greenshell mussels (*Perna canaliculus*) by quantitative real-time reverse transcription PCR and cell culture. *Journal of Food Protection* 69, 2217-2223.
- Hirneisen, K.A., Kniel, K.E., 2013. Norovirus surrogate survival on spinach during preharvest growth. *Phytopathology* 103, 389-394.

- ISP, 2013a. Boletín. Vigilancia de Norovirus. Chile, 2010 - 2012. 3, 17.
- ISP, 2013b. Vigilancia de Norovirus. Chile, 2010 - 2012. Instituto de Salud Pública de Chile. 3.
- Kim, A.-N., Park, S.Y., Bae, S.-C., Oh, M.-H., Ha, S.-D., 2014. Survival of norovirus surrogate on various food-contact surfaces. *Food and environmental virology* 6, 182-188.
- Koopmans, M., 2008. Progress in understanding norovirus epidemiology. *Current opinion in infectious diseases* 21, 544-552.
- Koopmans, M., Duizer, E., 2004. Foodborne viruses: an emerging problem. *International journal of food microbiology* 90, 23-41.
- Kwan, H.S., Chan, P.K.S., Chan, M.C.W., 2017. Chapter 2 - Overview of Norovirus as a Foodborne Pathogen. *The Norovirus*. Academic Press, 21-30.
- Montenegro, S., Pineda, S., Enríquez, I., Enríquez, N., Rivera, N., Delgado, C., 2014. Detección de norovirus en niños con diarrea adquirida en la comunidad o nosocomial en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, Chile. *Revista chilena de infectología* 31, 298-304.
- Morillo, S., Sampaio, M., 2011. Norovirus: an overview. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)* 57, 453-458.
- Müller, L., Rasmussen, L.D., Jensen, T., Schultz, A.C., Kjelsø, C., Barnadas, C., Sigsgaard, K., Larsen, A.R., Widstrup Jensen, C., Jeppesen, S., Uhrbrand, K., Hove, N., Mølbak, K., Ethelberg, S., 2016. Series of Norovirus Outbreaks Caused by Consumption of Green Coral Lettuce, Denmark, April 2016. *PLoS Currents* 8, ecurrents.outbreaks.115761d115765d115766de115766a115768bc115767dd115764b115741f115760f115765f115142.
- O'Ryan, M.L., Lucero, Y., Prado, V., Santolaya, M.E., Rabello, M., Solis, Y., Berríos, D., O'Ryan-Soriano, M.A., Cortés, H., Mamani, N., 2009. Symptomatic and asymptomatic rotavirus and norovirus infections during infancy in a Chilean birth cohort. *The Pediatric infectious disease journal* 28, 879-884.
- Richards, G.P., Watson, M.A., Meade, G.K., Hovan, G.L., Kingsley, D.H., 2012. Resilience of norovirus GII. 4 to freezing and thawing: implications for virus infectivity. *Food and environmental virology* 4, 192-197.
- Rzeżutka, A., Cook, N., 2004. Survival of human enteric viruses in the environment and food. *FEMS Microbiology Reviews* 28, 441-453.
- Teunis, P.F., Moe, C.L., Liu, P., E Miller, S., Lindesmith, L., Baric, R.S., Le Pendu, J., Calderon, R.L., 2008. Norwalk virus: how infectious is it? *Journal of medical virology* 80, 1468-1476.
- The Institute of Environmental Science and Research Ltd., 2016. Annual Summary of Outbreaks in New Zealand 2015. In: Health, M.o. (Ed.), Wallaceville, New Zealand.
- Truyols, A.G., Duran, J.G., Riutort, A.N., Cerdá, G.A., Isabel, C.B., Arbona, M.P., Berga, J.V., 2011. Brote de norovirus en Mallorca asociado al consumo de ostras. *Gaceta Sanitaria* 25, 173-175.
- Vidal, R., Roessler, P., Solari, V., Vollaire, J., Jiang, X., Matson, D.O., Mamani, N., Prado, V., O'Ryan, M.L., 2006. Novel recombinant norovirus causing outbreaks of gastroenteritis in Santiago, Chile. *Journal of clinical microbiology* 44, 2271-2275.

-0-