

COLABORACIÓN ESPECIAL**LAS GASTROENTERITIS VÍRICAS:
UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA**

Angela Domínguez (1,2), Pere Godoy (2,3), Núria Torner (2,3), Neus Cardenosa (2,3) y Ana Martínez (1)

- (1) Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.
(2) CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III.
(3) Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña.

RESUMEN

Las gastroenteritis agudas (GA) constituyen un problema de salud importante, pudiendo estar causadas por bacterias, parásitos y virus enteropatógenos, entre los que se han reconocido hasta la actualidad rotavirus, astrovirus, adenovirus y calicivirus. La frecuencia de rotavirus como causa de casos esporádicos de GA oscila entre el 17,3% y el 37,4%. Aunque se ha sugerido que la exposición común no tiene mucha importancia para la difusión de este virus, resulta difícil relacionar casos aparentemente esporádicos, por lo que probablemente haya brotes que no llegan a detectarse. Los astrovirus causan GA con una frecuencia que oscila entre un 2 y un 26% y se han descrito brotes en escuelas y guarderías, pero también en población adulta y en ancianos. La frecuencia con que se identifican los adenovirus 40 y 41 como causa de GA esporádica en niños no inmunodeprimidos oscila entre 0,7% y 31,5%, aunque probablemente haya subdetección debido a que la sensibilidad de las técnicas convencionales es baja. Los calicivirus se separan filogenéticamente en dos géneros: Norovirus y Sapovirus. Los Norovirus se asocian frecuentemente con brotes de GA transmitidos por agua y alimentos. Se estima que el 40% de los casos de GA por Norovirus están vehiculados por alimentos. En Suecia y en algunas zonas de Estados Unidos es la primera causa de brotes de toxiinfecciones alimentarias.

Recientemente se han descrito en Canadá y Japón brotes de transmisión persona a persona y también de transmisión alimentaria causados por Sapovirus, afectando tanto a población infantil como adulta.

Palabras clave: Gastroenteritis aguda. Virus. Brotes.

ABSTRACT**The Viral Gastroenteritis:
a Public Health Problem**

Acute gastroenteritis (AG), which may be caused by bacteria, parasites and enteropathogenic viruses, including rotaviruses, astroviruses, adenoviruses and caliciviruses, is an important health problem. The frequency of rotavirus as a cause of sporadic cases of AG ranges between 17.3% and 37.4%. Although it has been suggested that common exposure is not an important factor in the diffusion of rotavirus, it is difficult to associate apparently sporadic cases, meaning that there are probably outbreaks that go undetected. Astroviruses cause GA with a frequency ranging between 2 and 26%: outbreaks have been described in schools and kindergartens, but also in adults and the elderly. The frequency of identification of adenoviruses 40 and 41 as causes of sporadic AG in non-immunosuppressed children ranges between 0.7% and 31.5%, although there is probably underreporting because the sensitivity of conventional techniques is low. Caliciviruses are separated phylogenetically into two genera: Norovirus and sapovirus. Norovirus is frequently associated with food- and water-borne outbreaks of AG. It is estimated that 40% of cases of AG due to norovirus are foodborne. In Sweden and some regions of the United States, norovirus is the first cause of outbreaks of foodborne diseases. Sapovirus outbreaks due to person-to-person and foodborne transmission affecting both children and adults have recently been reported in countries such as Canada and Japan.

Key words: Acute gastroenteritis. Viruses. Outbreaks.

Correspondencia:
Ángela Domínguez
Departament de Salut Pública
Universitat de Barcelona
Casanova, 143
08036 Barcelona
Correo electrónico:

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda (GA) es un problema de salud importante, constituyendo la primera causa de morbilidad y de mortalidad en la población infantil en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados cerca del 10% de las hospitalizaciones en menores de 5 años se produce por esta causa. Afecta también a los adultos y especialmente a los ancianos, grupo de población en el que se centran las experiencias que desarrolla el artículo de Bellido et al¹. Las GA suponen el segundo o tercer motivo de consulta en servicios sanitarios de todo tipo, pudiendo estar causadas por bacterias, parásitos y virus enteropatógenos, entre los que se han reconocido claramente hasta la actualidad rotavirus, astrovirus, adenovirus y calicivirus. Se estima que estos virus pueden suponer casi el 80% del total de GA²⁻⁴.

Los rotavirus constituyen un género de la familia Reoviridae del que se reconocen tres grupos distintos (A, B y C), siendo el grupo A la primera causa de GA a nivel mundial y ocasionando alrededor de 600.000 defunciones al año⁵. Las cepas de rotavirus pueden ser tipadas en base a las proteínas diana de los anticuerpos neutralizantes: la glicoproteína VP7 que determina los serotipos G, y la proteína VP4 que determina los tipos P. Se reconocen 15 serotipos G, incluyendo 10 que infectan humanos, y 21 tipos P, con 9 que causan infecciones en humanos. La distribución de serotipos de rotavirus varía según la geografía y el nivel socioeconómico.

Aunque la transmisión persona a persona probablemente sea el mecanismo de difusión más importante y explica los casos esporádicos y los brotes aparecidos en centros geriátricos, residencias de militares y en guarderías⁶, también se han descrito brotes de gastroenteritis por rotavirus vehiculados por alimentos⁷. La frecuencia

de rotavirus como causa de casos esporádicos de GA oscila entre el 17,3% obtenido en un estudio realizado en Francia⁴ y el 37,4% obtenido en Indonesia⁸. En España no se ha descrito hasta el momento ningún brote vehiculado por alimentos y tampoco ningún brote comunitario transmitido persona a persona. Aunque se ha sugerido que la exposición común probablemente no tenga mucha importancia para la difusión de este virus resulta difícil relacionar casos aparentemente esporádicos. Probablemente haya más brotes de exposición única que los que reflejan las estadísticas oficiales.

La magnitud del problema causado por los rotavirus llevó a desarrollar y comercializar en 1998 en los Estados Unidos una vacuna que incluía antígenos frente a los serotipos más prevalentes y que se introdujo en el calendario de vacunaciones sistemáticas en enero de 1999, aunque en octubre de ese mismo año fue retirada por haberse relacionado con problemas de invaginación intestinal⁹. Desde 2006 se dispone de vacunas seguras que se están utilizando en Estados Unidos y en diversos países europeos¹⁰. Teniendo en cuenta que la eficiencia de un preparado vacunal depende en gran medida de los serotipos circulantes entre la población receptora del mismo, es de gran interés determinar los serotipos (G y P) de los rotavirus aislados en la comunidad.

Los astrovirus son miembros la familia de virus denominada Astroviridae. Causan GA a nivel mundial con una frecuencia que oscila entre un 2 y un 9%, aunque algunos trabajos mencionan hasta un 26%¹¹. Las gastroenteritis por astrovirus afectan principalmente a la población infantil, aunque se han asociado también con la población de más edad. Existen hasta la fecha 8 serotipos descritos, siendo el 1 el más abundante y el 7 el menos frecuente. La distribución de los serotipos es un tema de interés para el futuro desarrollo de una vacuna¹².

Se han descrito brotes en escuelas y guarderías, pero también en población adulta¹³ y en ancianos¹⁴. En Japón se produjo un brote que afectó a más de 4.700 estudiantes y profesores de diversos centros y aunque no se pudo conocer el alimento vehiculador, el estudio epidemiológico implicó claramente la comida servida a estos centros como vehículo común¹⁵. En un estudio realizado en diversos hospitales de Cataluña, la frecuencia con que se detectó astrovirus en muestras de heces pertenecientes a personas con gastroenteritis fue 4,9%¹⁶, si bien hasta el momento no se ha detectado ningún brote.

Los adenovirus son virus pertenecientes a la familia Adenoviridae de los que se han descrito 51 serotipos que se agrupan en seis subgéneros (A-F). Los adenovirus de los tipos 40 y 41 pertenecientes al subgénero F y ocasionalmente el 31, perteneciente al subgénero A, producen gastroenteritis aguda. Afectan fundamentalmente a niños menores de 2 años en los que su frecuencia como causa de GA clásicamente solo se ve superada por la de los rotavirus¹⁷. Además de la clínica típica de las GA en 21% de los casos produce también sintomatología respiratoria del tracto superior (faringitis, otitis, coriza y tos). Se han producido brotes en guarderías¹⁸ y aunque teóricamente podrían vehicularse por alimentos, hasta el momento no se han descrito brotes por este mecanismo⁷.

La frecuencia con que se identifican los adenovirus 40 y 41 como causa de gastroenteritis esporádica en la población infantil no inmunodeprimida oscila entre 0,7%⁴ y 31,5%³, aunque probablemente haya subdetección debido a que la sensibilidad de las técnicas convencionales es baja.

Los calicivirus son virus pertenecientes a la familia Caliciviridae que están considerados como la principal causa de brotes de gastroenteritis no bacteriana en individuos de todas las edades¹⁹. Los calicivirus se

separan filogenéticamente en dos géneros: los Norovirus o virus Norwalk-like que incluyen los genogrupos I y II, y los Sapovirus. Los Norovirus se asocian frecuentemente con brotes de gastroenteritis transmitidos por agua y alimentos²⁰. Se estima que el 40% de los casos de GA por virus Norwalk están vehiculados por alimentos⁴ y en algunos estudios realizados en Suecia y en algunas zonas de los Estados Unidos este agente es la primera causa de brotes de toxiinfecciones alimentarias^{21,22}, por encima de Salmonella y otros agentes bacterianos, por lo que se considera un patógeno emergente.

El lugar que ocupan los calicivirus entre los brotes investigados depende de las técnicas de laboratorio empleadas, incrementándose de forma importante la capacidad de su detección cuando se utiliza técnicas de PCR. En un estudio realizado en España²³, en 14 de 30 brotes investigados (46%) la causa fue virus Norwalk. Puesto que los virus no replican en los alimentos, la contaminación de éstos a partir de manipuladores que no respetan las normas higiénicas necesarias es clave²⁴. Las tasas de ataque que se observan en los brotes con exposición única son muy elevadas, de hasta el 70%²⁴ y los casos secundarios son frecuentes²⁵, por lo que el impacto mediático y social que tienen estos brotes es importante. La frecuencia con que se detectan calicivirus entre los casos aparentemente esporádicos de GA oscila entre 7,3%⁴ y 31%²⁶.

Los norovirus suponen hasta un 18% de todos los casos de GA en países de nuestro entorno²⁷. Las infecciones por norovirus son procesos autolimitados que suelen resolverse en 48 horas, aunque debe tenerse en cuenta que en personas con enfermedades de base, como son los hospitalizados²⁸ o las personas de edad avanzada, la clínica puede ser mucho más grave (afectación renal y cardíaca) y duradera, habiéndose descrito que diversas manifestaciones (cefalea, vértigo, anorexia o letargia) pue-

den persistir hasta 19 días²⁹ y que también son posibles las recurrencias³⁰. En personas que están en residencias geriátricas, la hospitalización por norovirus puede llegar a ser del 10,2% y la letalidad del 2%³⁰. Un estudio reciente en Inglaterra y Gales estima que cada año mueren 80 personas mayores de 65 años por esta causa³¹.

Dadas las dificultades que existen para identificar todos los casos de GA de etiología vírica, una aproximación que se acepta como método apropiado para investigar sobre la epidemiología de estos norovirus es el estudio de los brotes²⁷. El estudio de los brotes de GA, entendiendo por brote la existencia de dos o más personas que presentan una clínica similar siempre que estén relacionadas epidemiológicamente, permite, además, conocer el mecanismo de transmisión por el cual se han llegado a producir los casos, lo cual no es posible con el estudio de casos esporádicos.

Los trabajos publicados a partir del estudio de brotes de etiología vírica en diversos lugares coinciden en que la etiología más frecuente es la de norovirus³²⁻³⁴. En Cataluña, una investigación cuyos resultados se muestran en la revisión que realiza Torner³⁵ con el objetivo de conocer la incidencia y características de los brotes de GA de etiología vírica en el periodo comprendido entre Octubre del 2004 y Octubre del 2005 se investigó, además de norovirus, la presencia de rotavirus, adenovirus entéricos y astrovirus, siendo norovirus el más frecuente. No se identificó ningún brote causado por rotavirus y sólo se detectaron dos brotes, uno con adenovirus y otro con astrovirus, en concomitancia ambos con norovirus³⁴.

Los brotes por norovirus se producen con frecuencia en instituciones cerradas como residencias geriátricas, centros socio sanitarios y hospitales o semicerradas pero con gran nivel de convivencia como son las guarderías, las escuelas o los

albergues juveniles. Hasta hace pocos años se pensaba que afectaba a niños mayores de 4 años, pero la disponibilidad de técnicas diagnósticas más sensibles ha permitido conocer que en niños por debajo de esa edad la infección y la enfermedad son frecuentes³⁶. Así, Fretz et al en Suiza encuentra que el 71% de los brotes por norovirus se producen en estos ámbitos³⁷; en Estados Unidos, Blanton et al encuentran que el 39% de los brotes por norovirus se producen en este tipo de establecimientos³², el 73% en Australia³⁸ y el 83% en Holanda³⁹. El artículo de Godoy et al⁴⁰ aborda detalladamente las características de los brotes causados por norovirus que se presentaron en este tipo de instituciones.

El personal en estos centros, puede contribuir al origen y a la propagación de los brotes, habiéndose señalado que tanto en personal que presenta manifestaciones clínicas como en aquellos que están infectados asintómicamente se produce excreción del virus que puede contribuir a la propagación del brote. En el estudio que realizaron Gallimore et al⁴¹ de un brote hospitalario en el 26% del personal y en el 33% de los pacientes que eran asintomáticos se detectó excreción de norovirus.

El origen más frecuente de los brotes de GA por norovirus es el consumo de alimentos contaminados. En Estados Unidos se estima que cada año se producen 23 millones de casos de gastroenteritis por norovirus de los cuales el 40% tienen origen alimentario²⁷. En Argentina un estudio de los brotes vehiculados por alimentos ocurridos durante el año 2004 reveló norovirus como el agente etiológico más frecuente⁴². Estos hallazgos concuerdan con trabajos realizados en otros países como Chile (45%)⁴³ y Australia (20,5%)³⁸.

Una gran diversidad de alimentos puede ser vehículo para norovirus, entre los cuales tienen especial importancia las ostras y

los moluscos bivalvos, los bocadillos, las ensaladas, las frambuesas y los pasteles. Las ostras y bivalvos en general, con su sistema de filtrado concentran las partículas virales presentes en el agua y al ser consumidos se implican con frecuencia en la transmisión de virus entéricos. Dado que los norovirus son relativamente resistentes a la inactivación por calor el tratamiento con vapor de los bivalvos no elimina el riesgo de transmisión, pues sólo la cocción a temperatura superior a 90°C y mantenida como mínimo durante 1,5 minutos inactiva el virus^{27,44}. Los alimentos que han sido preparados por un manipulador infectado y no se someten a tratamiento térmico posterior (como bocadillos y ensaladas) o los alimentos que se contaminan por lavado con agua con materia fecal pueden ocasionar brotes, ya que son suficientes unas decenas de partículas para que se transmita la infección²⁷. La importancia de los manipuladores en los brotes vehiculados por alimentos está reconocida y se han descrito brotes con un número muy elevado de afectados⁴⁵. Las infecciones por norovirus pueden ser asintomáticas o con síntomas muy leves y la excreción del virus en una persona infectada puede producirse incluso antes de iniciar los síntomas²⁹ y prolongarse incluso semanas o meses después de la recuperación⁴¹. Se ha señalado recientemente que la carga viral de los individuos asintomáticos es similar a la de los individuos con síntomas, lo cual pondría de manifiesto la importancia de identificar manipuladores asintomáticos en situación de brote⁴⁶. En un estudio realizado en Japón se observó que en situación de brote el 7,8% de los manipuladores que estaban asintomáticos excretaban norovirus⁴⁷.

En la anteriormente mencionada investigación que se realizó en Cataluña³⁵ se sospechó la implicación de un manipulador en 43% de los brotes vehiculados por alimentos, aunque se pudo obtener confirmación utilizando la epidemiología molecular sólo

en un brote³⁴. La detección de norovirus en los alimentos es compleja porque se precisan grandes volúmenes de muestra y porque la baja dosis infectante requiere pruebas muy sensibles para detectar la presencia del virus. Los métodos como la microscopía electrónica o el enzoinmunoanálisis requieren al menos una concentración de 100.000-1.000.000 partículas víricas por mililitro, niveles muy superiores a las dosis infectivas de 10 unidades por gramo de alimento. Las técnicas de amplificación como la RT-PCR han demostrado ser sensibles y específicas para el diagnóstico, aunque todavía necesitan mejora en el sentido de poder cubrir la diversidad antigénica de estos virus.

Los brotes por norovirus transmitidos a través del agua son menos frecuentes que los vehiculados por alimentos, aunque se han descrito brotes por consumo de agua procedente de la red de distribución pública, pozos, fuentes, hielos comerciales y también algunos relacionados con el baño en lagos y piscinas²⁷. Actualmente, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa después de la transcripción inversa se pueden aplicar para evaluar la contaminación del agua, aunque es necesaria la concentración de grandes volúmenes de agua para poder detectar la presencia del virus. En el estudio realizado en Cataluña en los años 2004-2005 los brotes vehiculados por alimentos supusieron el 50% de todos los brotes por norovirus, mientras que los vehiculados por agua supusieron sólo el 6% (4 brotes) y en ninguno de ellos se pudo detectar la presencia de virus en el agua a pesar de haber analizado adecuadamente las muestras³⁴. Hay que tener en cuenta que, desde la perspectiva de salud pública, la detección del virus en un agua que puede haber sido el mecanismo de transmisión en un brote de GA por norovirus confirmaría la etiología del brote, pero su ausencia no la excluye, siempre que los datos epidemiológicos indiquen que el consumo del agua es la explicación más plausible del origen del

brote. Obviamente, este razonamiento cobra más fuerza cuanto mayor sea el número de afectados estudiados.

Los brotes de transmisión persona- persona suponen una proporción también importante de los brotes por norovirus, que oscila entre el 35%³² y el 81%³⁷. Probablemente estas diferencias tan marcadas se expliquen por los métodos de vigilancia utilizados y por la dificultad de identificar una fuente común en brotes en los que, tras una única exposición, se produce una proporción importante de casos secundarios que puede hacer pensar en que el único mecanismo de transmisión ha sido el de persona a persona cuando en realidad la transmisión persona a persona sería la parte correspondiente a los casos secundarios del brote. La magnitud del problema que suponen los casos secundarios, especialmente cuando los brotes se producen en instituciones cerradas o semicerradas, está poco investigada, pero algunos estudios muestran que una proporción importante del total de casos en brotes con un origen común (hasta un 13%) pueden ser casos secundarios⁴⁸. En cuanto a la estacionalidad de las infecciones por norovirus, inicialmente se había descrito una frecuencia mayor durante los meses de invierno²⁷ pero en otros estudios realizados en nuestro país⁴⁹ la distribución mensual de los brotes a lo largo de un año no mostró ningún patrón estacional claro, presentándose brotes durante todo el año aunque con una mayor frecuencia en los meses de septiembre y octubre que no resultó significativa³⁴. Sería necesario un seguimiento más prolongado en el tiempo para obtener datos más sólidos al respecto. El impacto económico atribuible a brotes de GA por norovirus en centros sanitarios e instituciones cerradas es relevante. Además, la duración de la enfermedad en personas hospitalizadas es superior³⁸, lo cual permite suponer que también se alarga el período de contagio⁵⁰. En un brote nosocomial por norovirus ocurrido en Suiza con 16 pacientes y 26 trabajadores afectados, los costes

atribuibles al brote teniendo en cuenta la pérdida de ingresos, servicios adicionales de enfermería, diagnósticos microbiológicos, pérdida de productividad de los trabajadores afectados y los gastos generados por el equipo hospitalario de control de infecciones, ascendieron a 65.190 dólares americanos⁵¹. Un estudio realizado en el Reino Unido basándose en 227 brotes nosocomiales de gastroenteritis, la mayoría de los cuales estaban causados por norovirus, estimó el coste en más de 1 millón de dólares por cada 1000 camas⁵⁰. Johnston et al estiman el coste de un brote nosocomial de gastroenteritis por norovirus en un hospital de tercer nivel con 946 camas en 657.644 dólares⁵².

Por otro lado, recientemente se han descrito en países como Canadá y Japón brotes tanto de transmisión alimentaria y de transmisión persona a persona causados por otros virus pertenecientes a la familia Caliciviridae, los sapovirus, que afectan tanto a población infantil como a población adulta^{53,54}. Sin embargo, no conocemos la frecuencia con que se producen estos brotes en nuestro medio.

Todo ello, y teniendo en cuenta que es de sumo interés para las instituciones adoptar medidas preventivas lo antes posible debido a la explosividad que pueden presentar estos brotes y a su rápida⁵², ha de servir de base para impulsar decididamente la investigación sobre la epidemiología de los brotes de etiología vírica en nuestro país desde los servicios y plataformas que trabajan en la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellido-Blasco JB, Rubert C, Salvador-Ribera MM, Silvestre-Silvestre E, Tirado-Salvador MD, Sabater-Vidal S, Buesa J, Yagüe-Muñoz A. Brotes de gastroenteritis aguda vírica en residencias de ancianos. Sistema de detección por umbral de prevalencia (SIDUP). *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 669-678.

2. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-Related Illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 607-625.
3. Bereciartu A, Bok K, Gómez J. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol* 2002; 25: 197-203.
4. Marie-Cardine A, Gourlain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E, Buffet-Janvresse C. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1170-1178.
5. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JPG, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis*, 1996; 174 Supl 1: S30-S36.
6. Hrdy DB. Epidemiology of rotaviral infections in adults. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 461-469.
7. Cliver DO, Matsui SM, Casteel M. Infections with viruses and prions. En: Rieman HP, Cliver DO, editores: *Foodborne infections and intoxications diseases*. 3ª ed. Amsterdam: Elsevier, 2006; 367-448.
8. Oyoyo BA, Subekti D, Tjaniadi P, Machpud N, Komalarini S, Setiawan B, et al. Enteropathogens associated with acute diarrhea in community and hospital patients in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 34: 139-46.
9. American Academy of Pediatrics. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2009.
10. Clark HF, Offit PA, Parashar UD, Ward RI. Rotavirus vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines* 5ª ed. Philadelphia, 2008. pp. 715-34.
11. Matsui S M, Greenberg HB. Astroviruses. En: Knipe DM, Howley PM (editors). *Fields virology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. pp. 811-824.
12. Schnagl RD, Belfrage K, Farrington R, Hutchinson K, Lewis V, Erlich J, Morey F. Incidence of human astrovirus in central Australia (1995 to 1998) and comparison of deduced serotypes detected from 1981 to 1998. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4114-4120.
13. Belliot G, Laveran H, Monroe SS. Outbreak of gastroenteritis in military recruits associated with serotype 3 astrovirus infection. *J Med Virol* 1997; 51: 101-106.
14. Gray JJ, Wreghitt TG, Lubitt WD, Elliot PR. An outbreak of gastroenteritis in a home for the elderly associated with astrovirus type 1 and human calicivirus. *J Med Virol* 1987; 23: 377-381.
15. Oishi I, Yamazaki K, Kimoto T, Minekawa Y, Utagawa E, Yamazaki S, et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka, Japan. *J Infect Dis* 1994; 170: 439-443.
16. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, et al. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 133-139.
17. Greenberg HB, Matsui SM. Astroviruses and caliciviruses: emerging enteric pathogens. *Infect Agents Dis* 1992; 1: 71-91.
18. Van R, Wun C, O'Ryan ML, Matson DO, Jackson L, Pickering LK. Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr* 1992; 120: 516-21.
19. Green KY. The role of human caliciviruses in epidemic gastroenteritis. *Arch Virol* 1997; 13(Supl.) 153-165.
20. Frankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, Ando T, Glass RI. Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 1998; 178:1571-1578.
21. Lindquist R, Andersson Y, Lindback T, Wegscheider M, Erikson Y, Idestrom L et al. A one-year study of foodborne illnesses in the municipality of Uppsala, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 588-92.
22. Deneen VC, Hunt JM, Paule CR, James RI, Johnson RG, Raymond MJ, Hedberg CW. The impact of foodborne calicivirus disease: the Minnesota experience. *J Infect Dis* 2000; 181 Supl 2: S281-3.
23. Buesa J, Collado B, López-Andújar P, Abu-Mallouh R, Rodríguez Díaz J, García Díaz A et al. Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2854-2859.
24. Kassa H. An outbreak of Norwalk-like viral gastroenteritis in a frequently penalized food service operation: a case for mandatory training of food handlers in safety and hygiene. *J Environ Health* 2001; 64: 37-8.

25. Gotz H, EK Dahl K, Lindback J, de Jong B, Hedlund KO, Giesecke J. Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 622-8.
26. Roman E, Negrodo A, Dalton RM, Wilnelmi I, Sánchez-Fauquier A. Molecular detection of human calicivirus among Spanish children with acute gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3857-9.
27. Green KY. Caliciviridae: The noroviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. 5ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2007. pp: 949-79.
28. Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 69-74.
29. Goller JL, Dimitriadis A, Tan A, Kelly H, Marshall JA. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *J Hosp Infect* 2004; 58: 286-91.
30. Calderon-Margalit R, Sheffer R, Halperin T, Orr N, Cohen D, Shohat T. A large-scale gastroenteritis outbreak associated with Norovirus in nursing homes. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 35-40.
31. Harris JP, Edmunds WJ, Pebody R, Brown DW, Lopman BA. Deaths from norovirus among the elderly, England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1546-52.
32. Blanton LH, Adams SM, Beard RS, Wei G, Bulens SN, Widdowson MA, et al. Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in US, 2000-04. *J Infect Dis* 2006; 193: 413-21.
33. Svraka S, Duizer E, Vennema H, de Bruin E, van der Veer B, Dorresteyn B, Koopmans M. Etiological role of viruses in outbreaks of acute gastroenteritis in The Netherlands from 1994 through 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1389-94.
34. Domínguez A, Torner N, Ruiz L, Martínez A, Barrabeig I, Camps N, et al. Aetiology and epidemiology of viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia (Spain) in 2004-2005. *J Clin Virol* 2008; 43: 126-31.
35. Torner N. Estudio clínico-epidemiológico de los brotes de gastroenteritis víricas en Cataluña. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83: 659-667.
36. Matson DO. Caliciviruses. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmier-Harrison GJ, Kaplan SL editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009; pp. 2213-27.
37. Fretz R, Schmid H, Kayser U. Rapid propagation of norovirus gastroenteritis illness through multiple nursing homes following a pilgrimage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 625-7.
38. Tu ET, Nguyen T, Lee P, Bull RA, Musto J, Hansman G, et al. Norovirus GII.4 strains and outbreaks, Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1128-30.
39. Siebenga J, Vennema H, Duizer E, Koopmans MP. Gastroenteritis caused by norovirus GGI.4, The Netherlands, 1994-2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 144-6.
40. Godoy P, Domínguez A, Alvarez J, Camps N, Barrabeig I, Bartolomé R et al. Brotes por Norovirus en residencias y centros sanitarios de Cataluña. *Rev Esp Salud Pública*. 2009; 83: 745-750.
41. Gallimore CI, Cubitt D, du Plessis N, Gray JJ. Asymptomatic and symptomatic excretion of noroviruses during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2271-4.
42. Gomes KA, Stupka JA, Gomez J, Parra GI. Molecular characterization of calicivirus strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Argentina. *J Med Virol* 2007; 79:1703-9.
43. Vidal R, Solari V, Mamani N, Jiang X, Vollaire J, Roessler P, et al. Caliciviruses and foodborne gastroenteritis, Chile. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1134-7.
44. Marshall DI, Dickson JS. Ensuring food safety. En: Wallace RB, Kohatsu N, editors. *Public health and Preventive Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill 2008, pp. 847-62.
45. Friedman DS, Heisey-Grove D, Argyros F, Berl E, Nsubuga J, Stiles T, et al. An outbreak of norovirus gastroenteritis associated with wedding cakes. *Epidemiol Infect*. 2005; 133: 1057-63.
46. Tu ET, Bull RA, Kim MJ, McIver CJ, Heron L, Rawlinson WD, White PA. Norovirus excretion in an aged-care setting. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2119-21.
47. Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS. Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3996-4005.
48. Götz H, de Jong B, Lindbäck J, Parmet PA, Hedlund KO, Torvén M, Ekdahl K. Epidemiologi-

- cal investigation of a food-borne gastroenteritis outbreak caused by Norwalk-like virus in 30 day-care centres. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 115-21.
49. Domínguez A, Torner N, Ruiz I, Martínez A, Alvarez J, Barrabeig I, et al. Aetiology and epidemiology of viral gastroenteritis outbreaks in Catalonia (Spain) in 2004-2005. *J Clin Virol* 2008; 43: 126-131.
 50. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Hill D, Perry C, Halladay T, et al. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002-2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1827-34.
 51. Zingg W, Colombo C, Jucker T, Bossart W, Ruef C. Impact of an outbreak of norovirus infection on hospital resources. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 263-7.
 52. Johnston CP, Qiu H, Ticehurst JR, Dickson C, Rosenbaum P, Lawson P, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 534-40.
 53. Pang XL, Lee BE, Tyrrell GJ, Preiksaitis JK. Epidemiology and genotype analysis of Sapovirus associated with gastroenteritis outbreaks in Alberta, Canada: 2004-2007. *J Infect Dis* 2009; 199: 547-51.
 54. Usuku S, Kumazaki M, Kitamura K, Tochikubo O, Noguchi Y. An outbreak of food-borne gastroenteritis due to Sapovirus among Junior High School students. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61:438-41.

