



BOLETIN

Instituto de Salud Pública de Chile

Vol. 3, No. 6, Marzo 2013.

Vigilancia de Norovirus. Chile, 2010 – 2012.

1. Antecedentes

Norovirus (NoV) corresponde a un grupo de virus no envueltos, RNA monocatenario, pertenecientes a la familia Caliciviridae, anteriormente llamados virus norwalk-like. Son reconocidos mundialmente, como una de las principales causas de gastroenteritis aguda (1). NoV es extremadamente contagioso se estima una mediana de la dosis infectante de 18 partículas virales y la excreción de 1×10^{10} copias de RNA por gramo de material fecal. El cuadro clínico tiene una duración de 1 a 3 días, sin embargo la excreción viral puede durar varias semanas. La transmisión es vía fecal-oral o por los aerosoles que se forman después del vómito, ya sea por contacto directo o a través de superficies, alimentos o aguas contaminadas (2, 3).

Por lo anterior, generalmente está asociado a brotes en ambientes cerrados como hospitales, hoteles, escuelas, hogares de ancianos y cruceros (4). Los brotes se presentan durante todo el año, pero tienen mayor incidencia en los meses de invierno en climas templados (5).

De acuerdo a la secuencia del genoma de la polimerasa y de regiones de la cápside, se distinguen 5 genogrupos; sin embargo sólo los genogrupos GI, GII y GIV se asocian a gastroenteritis en humanos. GI se divide en 7 genotipos y GII en 12 genotipos, sin embargo se han descrito 9 tipos recombinantes de NoV, los que presentan regiones de polimerasa y cápside derivadas de distintas cepas ancestrales (6). El genotipo 4 del genogrupo II (GII.4) fue el

prevalente en la década pasada en Estados Unidos, Europa y Oceanía, causando el 70 a 80% del total de brotes de NoV (2), las nuevas variantes antigénicas están asociadas a aumentos sustanciales de los casos en todo el mundo (6).

El año 2010, se registró en Chile un brote de gastroenteritis aguda, con 31.036 casos notificados en la Región de Antofagasta. El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) determinó la presencia de norovirus GII tanto en muestras clínicas y en muestras ambientales. La investigación epidemiológica, junto con estos antecedentes, establecieron que el brote estaba asociado al consumo de hortalizas crudas contaminadas con aguas servidas tratada que contenía baja concentración de cloro libre residual (7).

A fines del año 2012 los sistemas de vigilancia de Reino Unido, Japón, Australia, Países Bajos, Francia y Nueva Zelanda, reportaron un aumento de la incidencia de NoV, los estudios moleculares indicaron que esto era atribuible a la emergencia de una nueva variante de GII.4, denominada Sidney 2012 (5).

2. Materiales y métodos

Se analizó la base de datos del laboratorio de Virus Gastroentéricos, que incluye información de laboratorio de las muestras provenientes de pacientes de la vigilancia centinela de diarrea, estudio de brotes, y casos aislados de gastroenteritis, recibidas entre los años 2010 y 2012.

El sistema de vigilancia centinela ambulatorio de diarrea aguda en niños bajo 5 años de edad se encuentra implementado en las 15 regiones del país, con 34 centros involucrados, los que registran todos los casos que consultan por diarrea aguda y son pacientes menores de 5 años de edad. De éstos 34 centros, 14 ubicados en las regiones de Arica, Antofagasta, Coquimbo, Valparaíso, Metropolitana, Biobío, la Araucanía y Aisén son encargados de

realizar la vigilancia etiológica para estudio viral (Norovirus, Astrovirus, Adenovirus y Rotavirus) (8).

Las muestras fecales para el estudio de gastroenteritis de etiología viral han sido colectadas por distintos centros asistenciales del país bajo la indicación de las respectivas Autoridades Sanitarias Regionales, y enviadas bajo cadena de frío al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), Sección Virus Entéricos. El diagnóstico de infección por Norovirus fue realizado mediante la detección de genoma viral presente en un extracto purificado de RNA de muestra fecal, obtenido con kit comercial (Qiagen). Se utilizó el procedimiento de RT-PCR de Tiempo Real, según protocolo de la Food and Drug Administration (FDA), San Francisco District Laboratory, CA, USA (6). Este método fue implementado mediante transferencia tecnológica desde la FDA hacia el ISP. Este protocolo permite la detección e identificación simultánea de Norovirus genogrupo I y genogrupo II. La identificación de genotipos y variantes de ellos fue realizada mediante secuenciación parcial del genoma de los Norovirus detectados y la posterior comparación de las secuencias obtenidas con secuencia patrones disponibles en banco de datos on-line, actividad realizada en el Subdepartamento de Genética Molecular de este Instituto.

Los datos se capturaron y procesaron en el paquete Excel 2007 y el software estadístico Stata 11. Para el análisis de las cepas se depuró la base de modo de asegurar que los análisis correspondan a casos, y se realizaron los análisis según fecha de toma de muestra. Los resultados se representaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

3. Resultados estudio de Norovirus 2010 – 2012

En el período 2010 – 2012, del total de 1073 muestras de deposición recibidas para estudio de agentes virales de diarrea, el 54,8% provenía de la Vigilancia Centinela de diarreas en menores de 5 años, un 43,2% a estudio de brotes, y un 2,0% correspondieron a estudio en casos aislados.

Tabla 1: Distribución de muestras recibidas por tipo de estudio y año. Chile, 2010 - 2012.

Procedencia	2010	2011	2012	Total	%
Brote	344	38	82	464	43.2%
Caso aislado	17	2	2	21	2.0%
Vigilancia	202	214	172	588	54.8%
Total	563	254	256	1073	100.0%

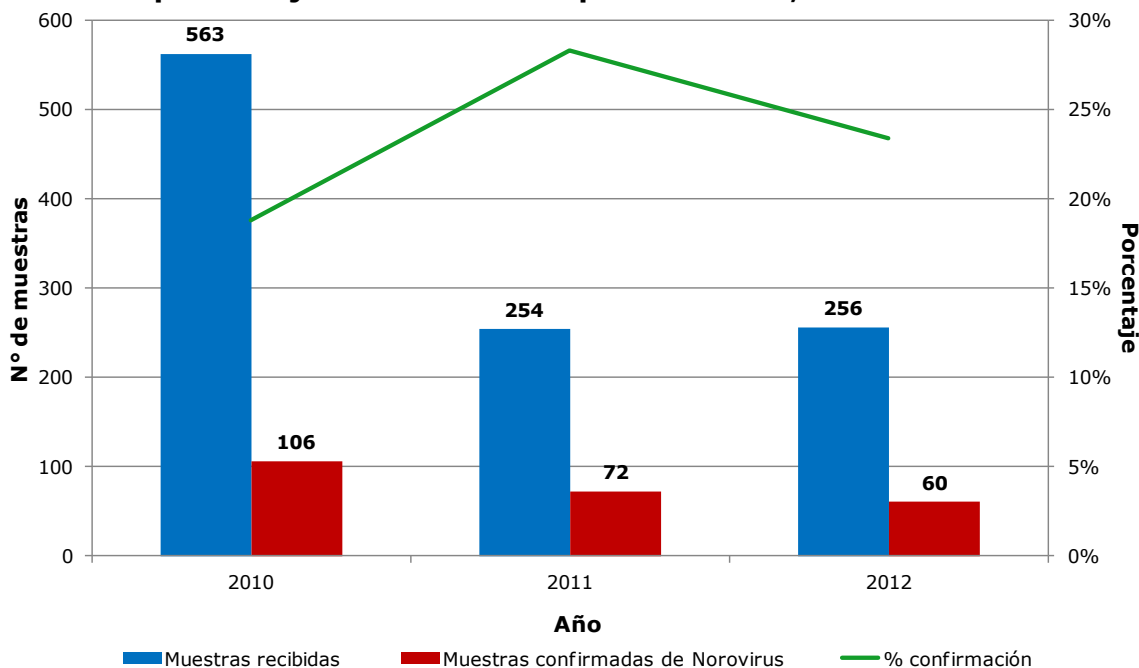
Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

Muestras confirmadas de Norovirus por año.

Del total de muestras recibidas para estudio de etiología viral de diarrea, 238 (22,2%) fueron confirmadas como Norovirus.

La figura 1 muestra la evolución de las muestras recibidas para estudio de agentes virales de diarrea y el número de muestras confirmadas para Norovirus, además del porcentaje de confirmación para este agente, por año de toma de muestra. El año 2010 se recibió y confirmó un mayor número de muestras que en los años 2011 y 2012, gran parte de ellas provenientes de la Región de Antofagasta debido al brote ocurrido en esa región.

Figura 1: Muestras recibidas, confirmadas de Norovirus y porcentaje de confirmación por año. Chile, 2010 - 2012.

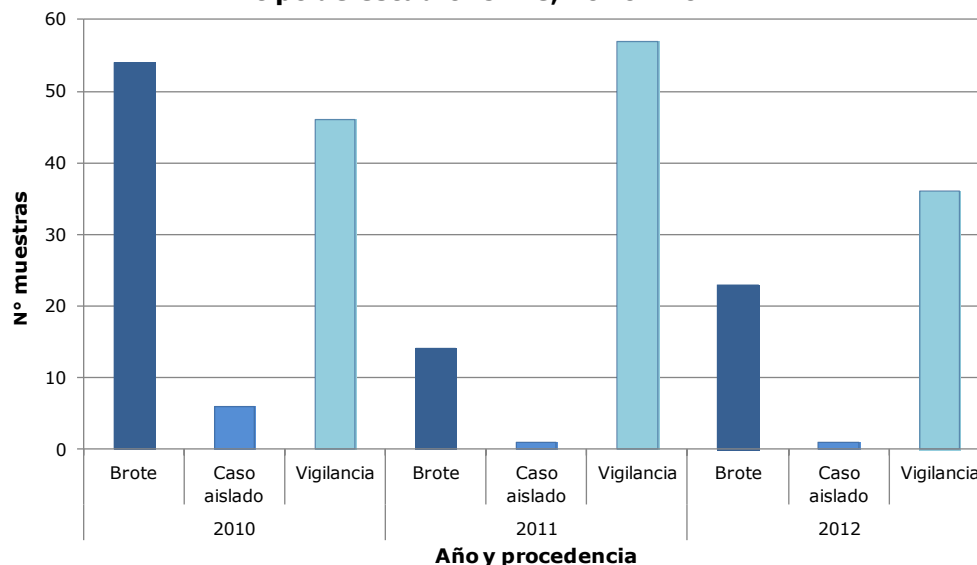


Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

La figura 2 muestra la distribución de las muestras confirmadas de Norovirus por año y tipo de estudio. De las 238 muestras confirmadas de Norovirus, el 58,4% provenía de la Vigilancia (139 muestras), un 38,2% de brotes (91 muestras) y el 3,4% correspondieron a casos aislados (8 muestras).

Se observa que los años 2011 y 2012 predominaron las muestras provenientes de la Vigilancia, y que el año 2010 se confirmó un mayor número de muestras provenientes de brotes, debido en gran parte al brote ocurrido en Antofagasta.

Figura 2: Muestras confirmadas de Norovirus por año y tipo de estudio. Chile, 2010 - 2012.

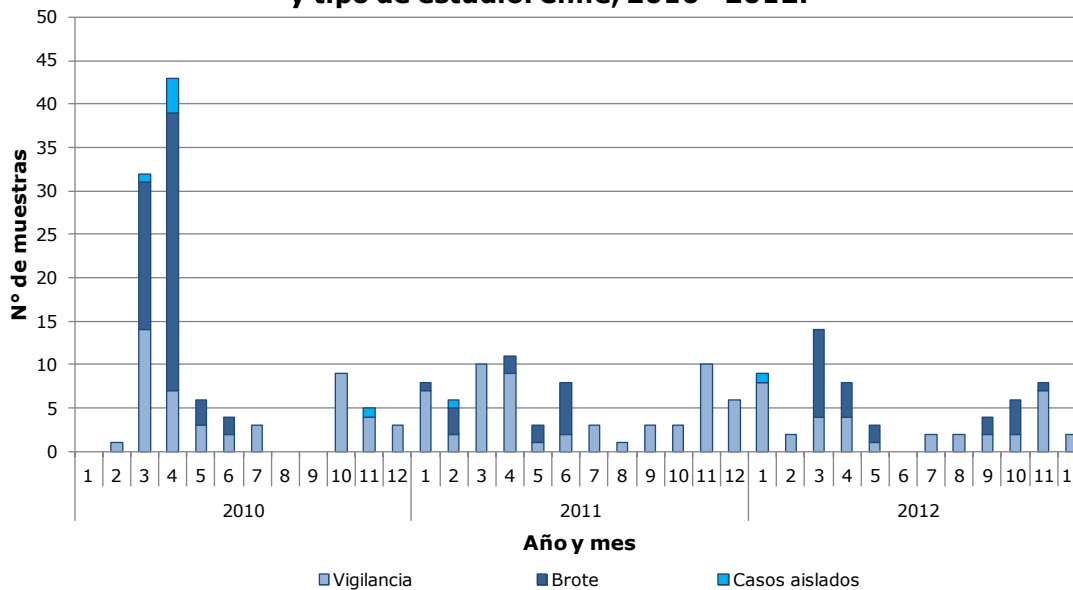


Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

Muestras confirmadas de Norovirus por mes y tipo de estudio.

La figura 3 muestra la evolución mensual de las muestras confirmadas de Norovirus, por tipo de estudio. Se observa que los meses de marzo y abril del año 2010 se confirmaron las mayores cantidades de muestras semanales (32 y 43 muestras respectivamente).

Figura 3: Muestras confirmadas de Norovirus por año, mes y tipo de estudio. Chile, 2010 - 2012.

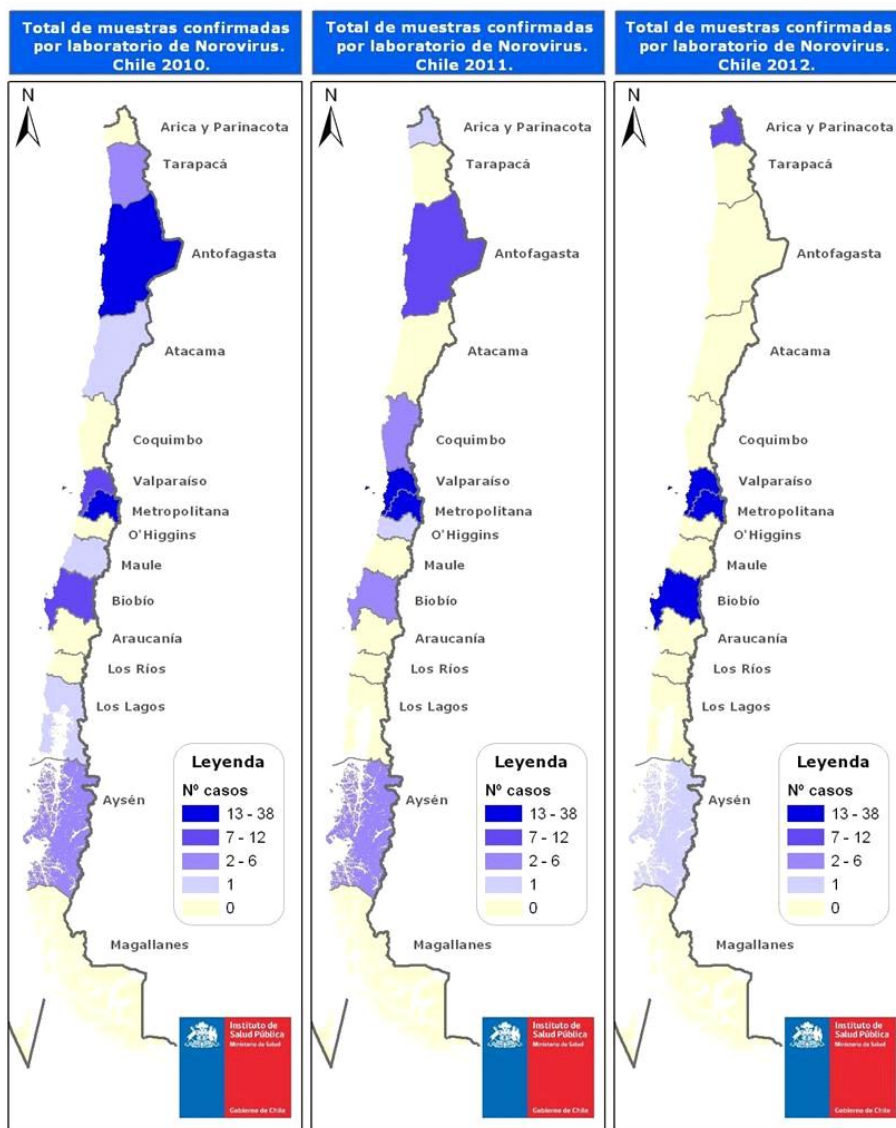


Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

Muestras confirmadas de Norovirus por Región del país.

Del total de 238 muestras confirmadas de Norovirus en el periodo 2010 - 2012, el 35,3% provenía de la Región Metropolitana, el 20,6% de la Región de Antofagasta, el 17,7% de Valparaíso y el 13,9% de Biobío. Del resto de las regiones no se confirmó más de 6 muestras en todo el periodo, y no se confirmó ninguna muestra proveniente de las regiones de la Araucanía, Los Ríos y de Magallanes.

Figura 4: Distribución regional de muestras confirmadas de Norovirus por año. Chile, 2010 - 2012.



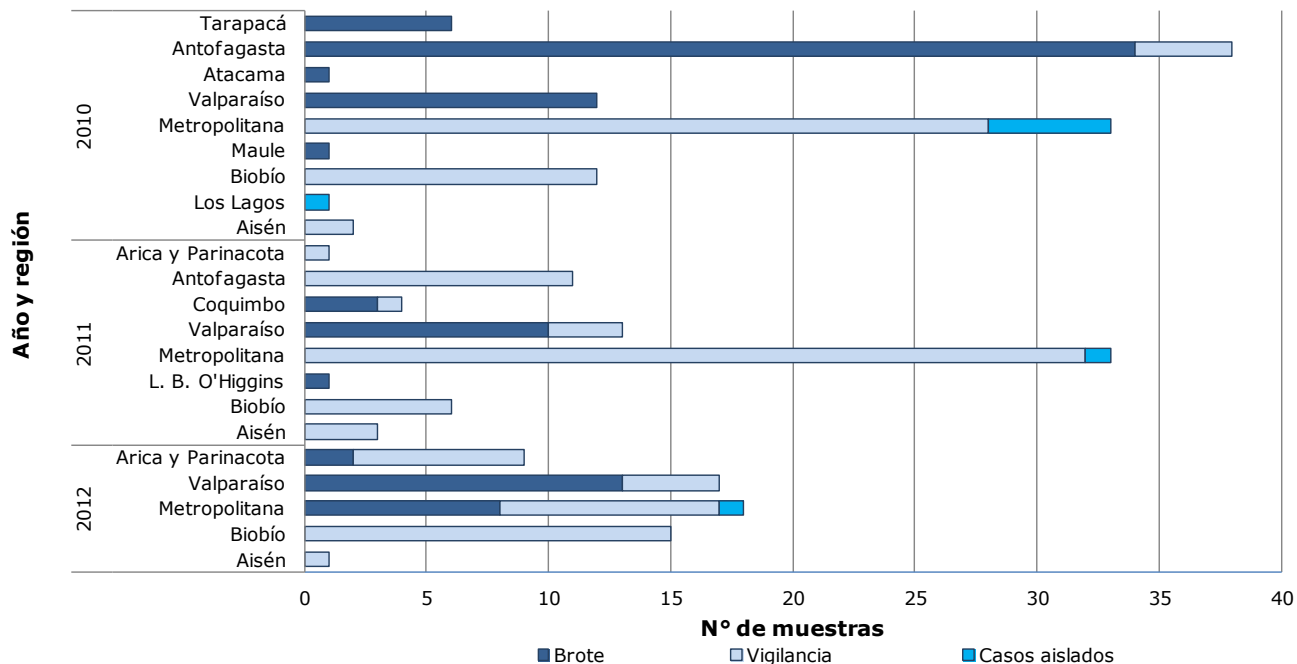
Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

La figura 5 muestra la distribución de las muestras confirmadas de Norovirus, por año y Región de Chile, según tipo de estudio.

Se observa que el año 2010, el 50,9% de las muestras de Norovirus correspondió a estudio de brotes, y que de estas, el 63,0% provenía de la Región de Antofagasta. El año 2011, las muestras correspondientes a estudio de brotes provenían principalmente de las regiones de Valparaíso y Coquimbo, y el año 2012 de las regiones de Valparaíso y Metropolitana.

En cuanto a las muestras provenientes de la Vigilancia Centinela, los años 2010 y 2011 provenían principalmente de la Región Metropolitana (60,9% y 56,1%, respectivamente), mientras que el año 2012 predominaron las muestras de la Región del Biobío, con un 41,7% de las muestras.

Figura 5: Muestras confirmadas de Norovirus, por año y tipo de estudio. Chile, 2010 - 2012.



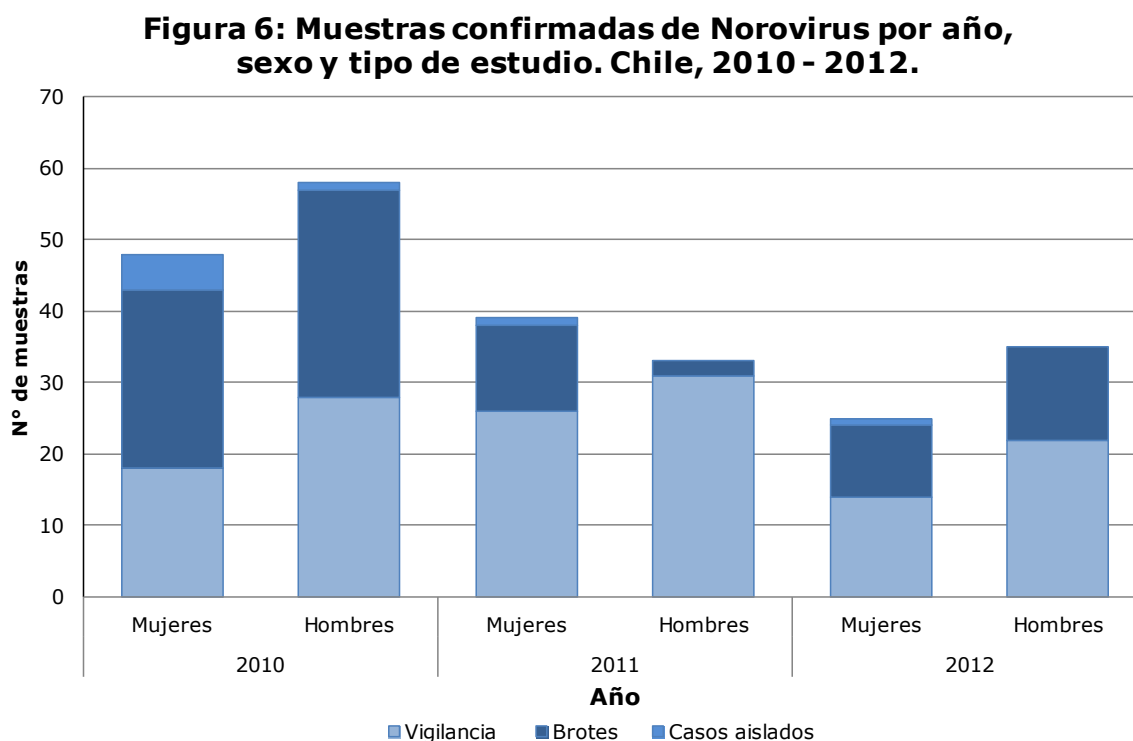
Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos. Instituto de Salud Pública, 2013.

Muestras confirmadas de Norovirus por sexo.

En el total de muestras confirmadas de Norovirus en el periodo 2010 – 2012, no se observó predominio por sexo; el 52,9% provenía de hombres, y el 47,1% de mujeres.

Tanto en muestras provenientes de la Vigilancia Centinela de diarrea en niños menores de 5 años, como en las muestras recibidas para estudio de brotes, los porcentajes de muestras correspondientes a hombres y a mujeres fueron similares.

La figura 6 muestra la distribución de las muestras de Norovirus por año, sexo y tipo de estudio.

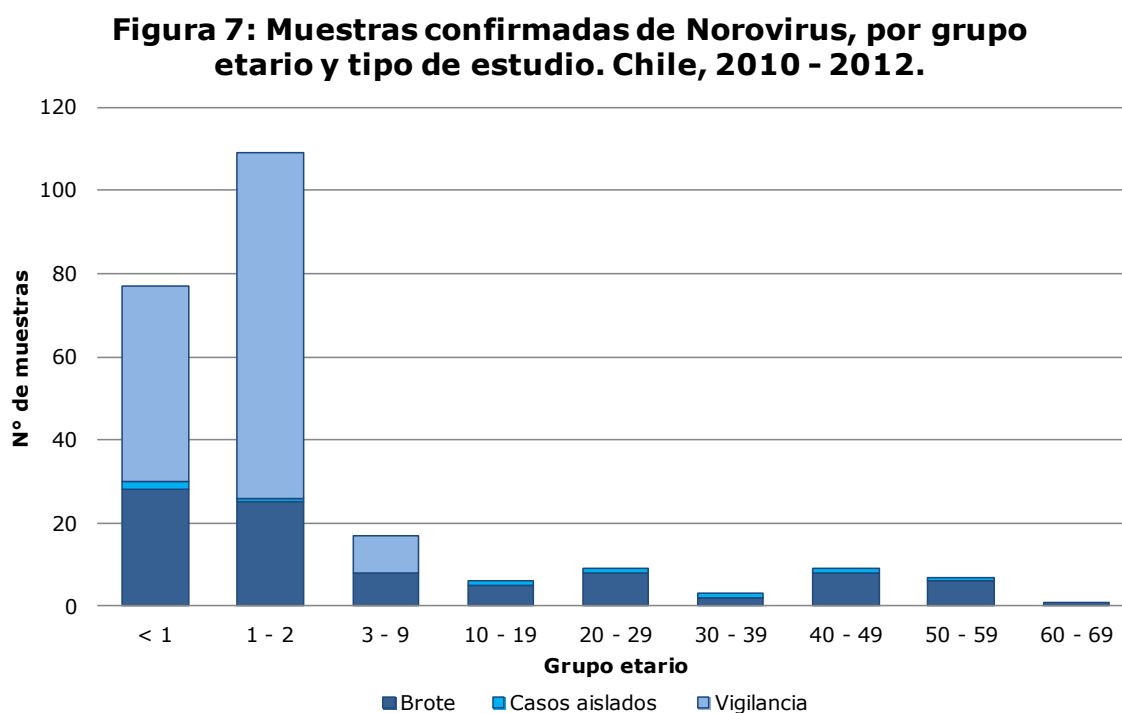


Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

Muestras confirmadas de Norovirus por grupo etario.

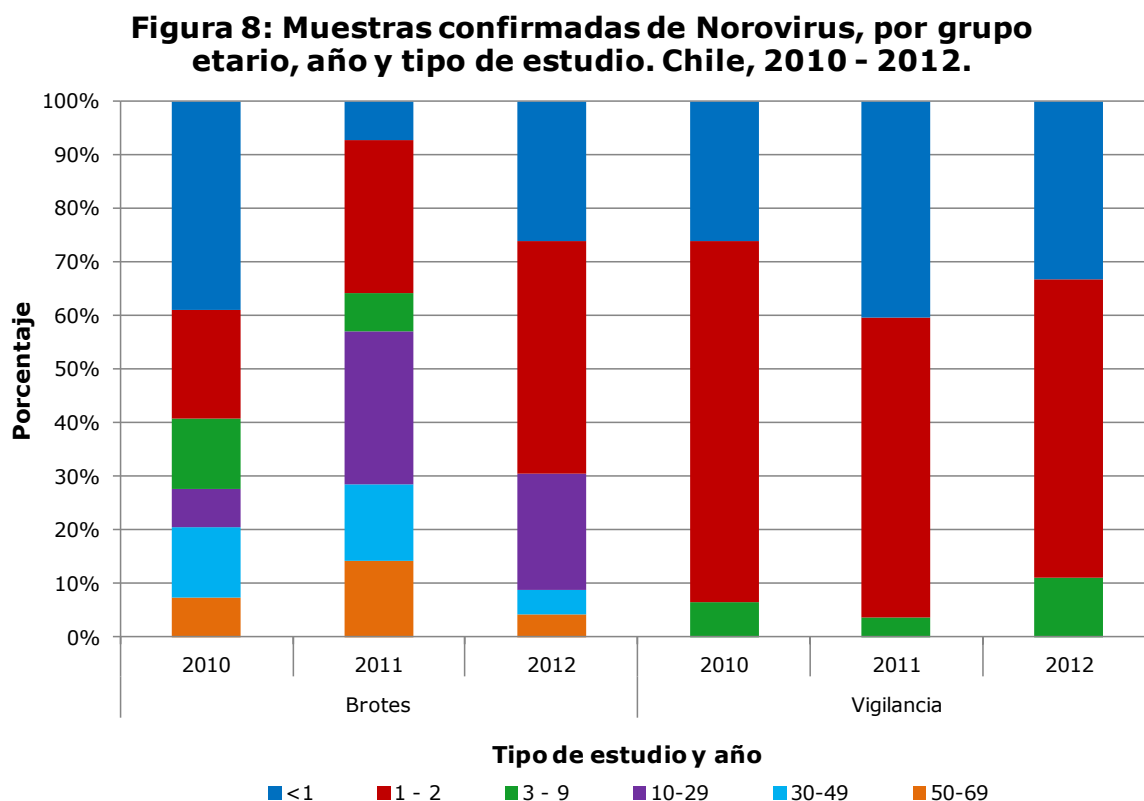
En el caso de la Vigilancia Centinela de diarreas en niños menores de 5 años, la mayoría de las muestras correspondían a niños de 1 a 2 años, mientras que las muestras provenientes de estudios de brotes se distribuyeron en todos los grupos etarios (figuras 7 y 8).

La figura 7 muestra la distribución de las muestras confirmadas de Norovirus, por grupo etario y tipo de estudio.



Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

La figura 8 muestra la distribución de las muestras confirmadas de Norovirus por grupo etario, para cada año del periodo por tipo de estudio.



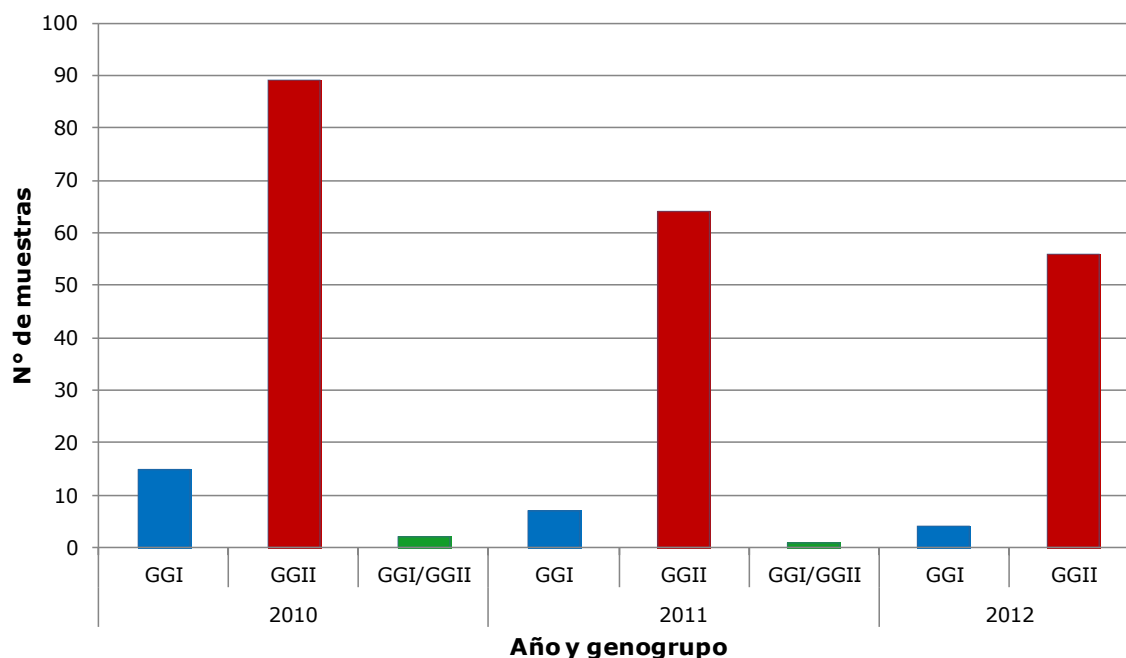
Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos, Instituto de Salud Pública, 2013.

Muestras confirmadas de Norovirus por genogrupo.

Todas las muestras confirmadas de Norovirus en el periodo 2010 - 2012 fueron identificadas a nivel de genogrupos. En el 87,8% se detectó el genogrupo GII, en el 10,9% se detectó el genogrupo GI, y en 3 muestras se detectaron ambos genogrupos (1,3%).

Cada año del periodo predominaron las muestras correspondientes a genogrupo GII, y el año 2012 no se detectaron muestras con infección mixta por ambos genogrupos.

Figura 9: Muestras confirmadas de Norovirus por año y genogrupo. Chile, 2010 - 2012.



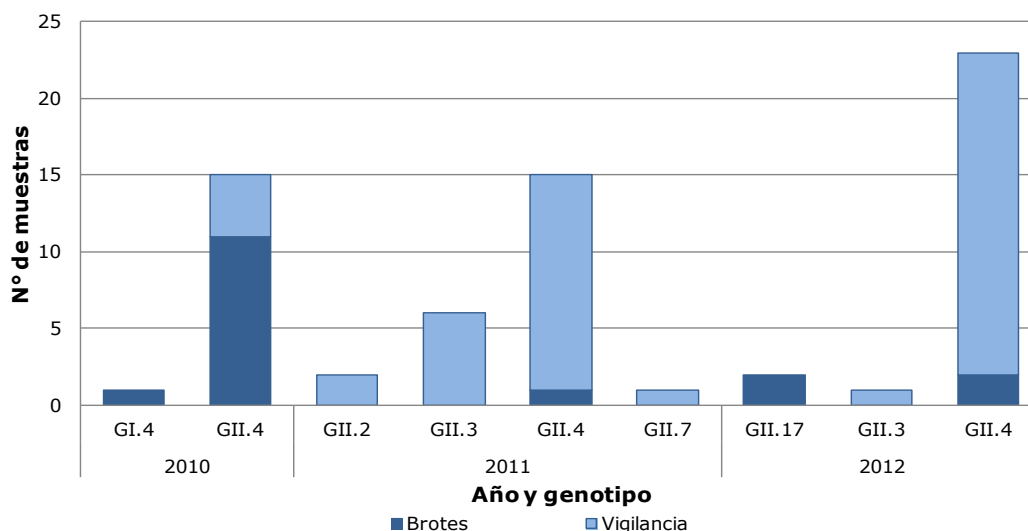
Fuente: Laboratorio de Virus Gastroentéricos. Instituto de Salud Pública, 2013.

Casos confirmados de Norovirus por genotipo.

Del total de 238 cepas de Norovirus, se identificó el genotipo en un total de 66 cepas. En un 80,3% de las cepas se identificó el genotipo GII.4, y en un 10,6% se identificó el genotipo GII.3. Se identificaron también los genotipos GI.4, GII.17, GII.2 y GII.7 en no más de 2 cepas en todo el periodo (figura 10).

Los genotipos identificados en muestras provenientes de brotes fueron GI.4, GII.4 y GII.17.

Figura 10: Muestras confirmadas de Norovirus por año, genotipo y tipo de estudio. Chile, 2010 - 2012.

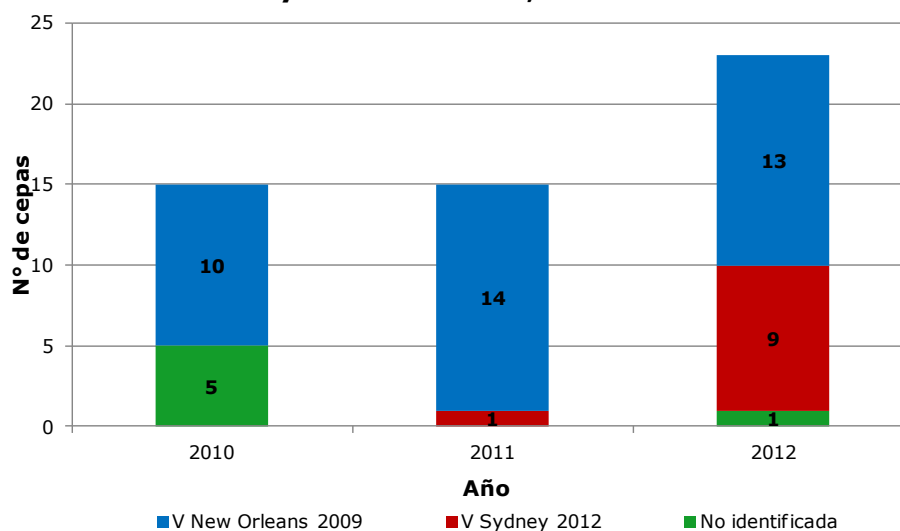


Fuente: Subdepartamento de Genética Molecular. Instituto de Salud Pública, 2013.

En el 69,8% de las cepas correspondientes al genotipo GII.4 se identificó la variante New Orleans 2009, y en un 18,9% se identificó la nueva variante Sydney 2012. Esta se detectó por primera vez en diciembre del año 2011. En el 11,3% restante de las cepas, no se identificó la variante.

La figura 11 muestra la distribución de cepas de Norovirus GII.4 por año y variante identificada.

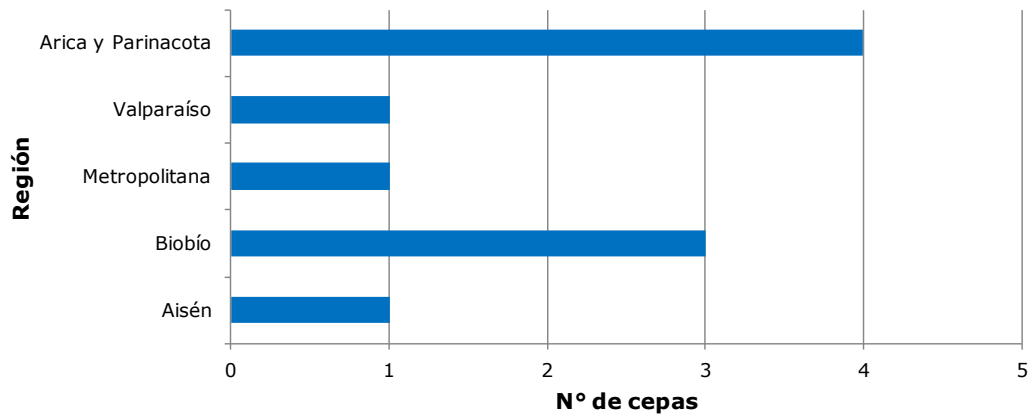
Figura 11: Cepas de Norovirus genotipo GII.4 por año y variante. Chile, 2010 - 2012.



Fuente: Subdepartamento de Genética Molecular. Instituto de Salud Pública, 2013.

De las 10 cepas correspondientes al genotipo GII.4 variante Sydney 2012, 4 provenían de casos de la Región de Arica y Parinacota. De la Región del Biobío se confirmaron 3 cepas, y de las regiones de Valparaíso, Metropolitana y Aisén, una cepa (figura 12).

Figura 12: Distribución regional de cepas de Norovirus GII.4 variante Sydney 2012. Chile, 2012.



Fuente: Subdepartamento de Genética Molecular. Instituto de Salud Pública, 2013.

4. Conclusión

En el periodo 2010 – 2012 se recibieron un total de 1.073 muestras provenientes de casos de gastroenteritis para estudio de etiología viral, de las cuales un 22,2% (238 muestras) fueron confirmadas con Norovirus.

El año 2010 se confirmó y recibió una mayor cantidad de muestras que los años 2011 y 2012, gran parte de ellas debido al brote ocurrido en Antofagasta. El 58,4% del total de muestras de Norovirus provino de la vigilancia, un 38,2% de brotes y el 3,4% correspondió a casos aislados. En el año 2010 se confirmó el mayor número de muestras de Norovirus (106), observándose la mayor cantidad los meses de marzo y abril.

Del total de muestras correspondientes a brotes, el 38,5% provenían de la Región de Valparaíso, y el 37,4% de Antofagasta. En cuanto a las muestras provenientes de la Vigilancia Centinela, el 49,6% provenía de la Región Metropolitana, y el 23,7% de la Región del Biobío.

Del total de muestras confirmadas de Norovirus, la gran mayoría correspondió a niños menores de 3 años (78,2% del total de muestras). En los casos de Vigilancia Centinela de diarreas en niños menores de 5 años, la mayoría de las muestras correspondían a niños de 1 a 2 años (59,7%). Si bien se observó una distribución de las muestras de brotes en todos los grupos etarios, el grupo predominante fue el de 1 a 2 años (27,5%), al igual que en las muestras provenientes de la Vigilancia.

El genogrupo más frecuente en las muestras de Norovirus fue GII con un 87,8%. El genogrupo GI fue identificado en un 10,9% de las muestras, y en un 1,3% se identificaron ambos genogrupos.

En 66 de las muestras de Norovirus se realizó identificación del genotipo. Los más frecuentes fueron GII.4 y GII.3, con porcentajes de 80,3% y 10,6% respectivamente. En el 69,8% de las cepas correspondientes al genotipo GII.4 se identificó la variante New Orleans 2009, y en un 18,9% se identificó la nueva variante Sydney 2012. Las cepas correspondientes a esta nueva

variante provenían de las regiones de Arica y Parinacota, del Biobío, de Valparaíso, Metropolitana y de Aisén.

5. Bibliografía

1. Kageyama T, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB, Kojima S, et al. Coexistence of Multiple Genotypes, Including Newly Identified Genotypes, in Outbreaks of Gastroenteritis Due to Norovirus in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 2004 Jul 1;42(7):2988–95.
2. Siebenga JJ, Vennema H, Zheng D, Vinjé J, Lee BE, Pang X, et al. Norovirus Illness Is a Global Problem: Emergence and Spread of Norovirus GII.4 Variants, 2001–2007. *J. Infect. Dis.* 2009 Sep;200(5):802–12.
3. Lopman BA, Adak GK, Reacher M, Brown DWG. Two Epidemiologic Patterns of *Norovirus* Outbreaks: Surveillance in England and Wales, 1992–2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2003 Jan;9(1):71–7.
4. Bull RA, Tu ETV, McIver CJ, Rawlinson WD, White PA. Emergence of a New Norovirus Genotype II.4 Variant Associated with Global Outbreaks of Gastroenteritis. *J. Clin. Microbiol.* 2006 Feb 1;44(2):327–33.
5. Van Beek J, Ambert-Balay K, Botteldoorn N, Eden JS, Fonager J, Hewitt J, et al. Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II. 4, late 2012. *Euro Surveill* [Internet]. 2013 [cited 2013 May 6];18(1). Available from: <http://eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N01/art20345.pdf>
6. Lopman B, Armstrong B, Atchison C, Gray JJ. Host, Weather and Virological Factors Drive Norovirus Epidemiology: Time-Series Analysis of Laboratory Surveillance Data in England and Wales. *Plos One.* 2009 Agosto;4(8):e6671.
7. Díaz T J, Solari G V, Cáceres C O, Mena A J, Baeza P S, Muñoz U X, et al. Brote de gastroenteritis aguda en la Región de Antofagasta, Chile: 2010. *Rev. Chil. Infectología.* 2012;29(1):19–25.

8. Díaz T J, Olea N A, O´Ryan G M, Mamani M N, Galeno A H, Mora R J. Resultados de la vigilancia centinela de gastroenteritis por rotavirus en Chile. Rev Chil Infect 2008; 25 (6): 453-456.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a todas las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.