

Norovirus y coinfección con parásitos intestinales en pacientes con diarrea en el Hospital San Rafael de Tunja, Colombia

Norovirus and coinfection with parasites in patients with diarrhea at Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

Claudia Patricia Jaimes-Bernal¹,
Román Yesid Ramírez-Rueda², Marta Beatriz Rodríguez-Mesa³

¹ Magíster en Genética Humana; profesora asociada; directora de Posgrados, Facultad de Ciencias de la Salud; Grupo de Investigación del programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

² M.Sc. en Microbiología; docente investigador; Grupo de Investigación, Laboratorio Departamental de Salud Pública de Boyacá, Tunja, Colombia

³ Bacterióloga, E.S.E. Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

Correspondencia: cpjaimes@uniboyaca.edu.co

..... Fecha de recibido: 10 - 04 - 14 Fecha de aceptación: 11 - 08 - 14

Citar este artículo así:

Jaimes-Bernal CP, Ramírez- Rueda RY, Rodríguez- Mesa MB. Norovirus y coinfección con parásitos intestinales en pacientes con diarrea en el Hospital San Rafael de Tunja, Colombia. Revista Investig Salud Univ Boyacá. 2014;1: 146 -159

RESUMEN

Introducción. La gastroenteritis aguda se considera un problema de salud pública. Entre los agentes responsables de esta enfermedad están los virus, de los cuales los más frecuentes son el rotavirus, el astrovirus, el adenovirus y el norovirus.

Objetivo. Determinar la prevalencia de norovirus y de coinfección con parásitos intestinales, en la materia fecal de pacientes que consultaron al Hospital San Rafael de Tunja.

Métodos. Se trata de un estudio cuantitativo, descriptivo y de corte transversal. Se contó con una muestra de 166 individuos y el muestreo fue no probabilístico a conveniencia. La presencia de norovirus se evaluó con un ensayo inmunoenzimático y la de parásitos se determinó por medio del examen coprológico. Los resultados se analizaron con el programa SPPS®, versión 19.

Resultados. La prevalencia de norovirus fue de 9,63 % (IC95% 9,3-9,8 %) y la de parásitos intestinales fue de 35,54 % (IC95% 28,2-42,7 %). El rango de edad en el que hubo más resultados positivos para norovirus, fue el de 0 a 14 años, con mayor frecuencia en menores de cinco años. En siete muestras (4,21 %) se presentó coinfección del virus y parásitos. Se reportó coinfección con *Blastocystis* spp.

Conclusiones. La prevalencia de norovirus en la población estudiada resalta la importancia de determinar esta causa infecciosa viral, al menos en los episodios asociados a una enfermedad diarreica aguda con dificultades en el diagnóstico diferencial. La coinfección de norovirus y *Blastocystis* spp., podría explicar la presencia de enfermedad diarreica aguda en estos pacientes. Se propone incluir la determinación de norovirus como causa de diarrea en niños.

Palabras clave: gastroenteritis, norovirus, epidemiología, ensayo de inmunoadsorción enzimática, prevalencia

SUMMARY

Introduction: Acute gastroenteritis is considered a public health problem. The etiology of diarrheas can involve viruses. The most frequent virus are Rotavirus, Astrovirus, Adenovirus and Norovirus.

Objective: Prevalence of Norovirus in stool of consultants of Hospital San Rafael of Tunja and co-infection with intestinal parasites was determined.

Methods: A cross-sectional, quantitative and descriptive study was carried out. A total of 166 stool specimens were collected. To assess the presence of Norovirus in stool, an en-

zyme-linked immunosorbent assay was used, and to determine the presence of parasites, stool examinations were performed. Statistical analysis was carried out with the program SPSS®, 19 version.

Results: Norovirus prevalence was 9.63%, CI 95% (9.3-9,8) and intestinal parasites prevalence was 35.54%, CI 95% (28.2-42.7). The age range in which more positive results were obtained for the virus studied was between 0 and 14, being more common in children younger than 5 years of age. In seven samples (4.21%) virus-parasite co-infection was present with *Blastocystis* spp.

Conclusions: Prevalence of Norovirus in the study population highlights the importance of determining this viral infectious etiology, at least in episodes associated with acute diarrheal disease difficulties in the differential diagnosis. Norovirus co-infection and *Blastocystis* spp. could explain the presence of acute diarrheal disease in these patients. We recommend include the determination of Norovirus as cause of diarrhea in children.

Key words: Gastroenteritis, norovirus, epidemiology enzyme-linked immunosorbent assay, prevalence

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en personas de todas las edades y es más frecuente en niños menores de cinco años. Anualmente, en el mundo se registran cerca de 700 millones de casos de diarrea aguda (1), por lo que se considera un problema de salud pública, especialmente por los elevados registros de morbilidad y mortalidad en niños. Según el reporte de estadísticas sanitarias mundiales de 2013 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 10 % de los niños menores de cinco años mueren por causa de la gastroenteritis aguda. En

Colombia, esta cifra corresponde al 4 % (2). En la mayoría de los casos (40-50 %), la causa de las gastroenteritis agudas permanece sin identificar, no obstante, es importante establecer el agente causante, ya sea con fines de tratamiento o epidemiológicos, debido a la variedad de patógenos responsables, que incluyen bacterias, parásitos, virus y hongos. En algunas oportunidades, se producen infecciones concomitantes, es decir coinfecciones, de más de un virus, de virus y parásito, de virus y bacterias o de bacterias y parásitos (3). Dentro del grupo de virus gastrointestinales responsables de esta enfermedad, los más

investigados y reportados en los estudios de corte epidemiológico, son: rotavirus, norovirus, astrovirus y adenovirus entéricos (4-10).

De acuerdo con análisis previos, a nivel mundial, el rotavirus del grupo A se considera el agente que con mayor frecuencia causa enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años. No obstante, al revisar los diferentes reportes registrados en los últimos diez años por grupos de investigación, los norovirus humanos han surgido como el principal agente causante de brotes de gastroenteritis no bacterianas y como causa importante de gastroenteritis esporádica, tanto en niños como en adultos (8, 11-16).

La transmisión del norovirus se produce principalmente por vía fecal-oral, de persona a persona o por alimentos, agua o superficies contaminadas. Los síntomas más frecuentes asociados a esta infección son vómito, diarrea, fiebre, dolor abdominal y náuseas, los cuales normalmente aparecen después de las 12 horas de ingestión del virus y tienen una duración de uno a tres días (4, 15, 17). La dosis que se necesita para que se produzca la infección es muy baja, alrededor de 10 a 100 partículas virales, lo cual facilita su contagio; es común hallar reportes de brotes de gastroenteritis causadas por estos virus, en diferentes grupos de edad (8, 13, 18, 19).

El cambio en la prevalencia de los virus responsables de enfermedad diarreica aguda en

niños menores de cinco años y en adultos, posiblemente se deba a la implementación de metodologías que permiten identificar los agentes causantes, como la microscopía electrónica, los ensayos inmunocromatográficos, la ELISA y, en las últimas décadas, las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa, la PCR en tiempo real, la PCR múltiple o la combinación de las tres variantes de la PCR mencionadas con la secuenciación; esto ha sido aprovechado por los investigadores para realizar estudios más detallados de otros tipos de virus diferentes al rotavirus (4, 15, 20).

En Colombia, Peláez reportó que, por lo menos, el 32 % de las diarreas producidas por agentes virales en menores de dos años, son causadas por norovirus (21).

En el departamento de Boyacá, la epidemiología de los virus causantes de gastroenteritis aún no está suficientemente caracterizada, teniendo en cuenta que no se hace detección rutinaria de estos cuatro virus en los hospitales de Tunja. A la semana epidemiológica 15 del 2013, habían ingresado a la notificación colectiva de enfermedad diarreica aguda, 781.983 casos, 25,28 % en menores de cinco años, siendo el grupo de uno a cuatro años el más afectado; sin embargo, según las proporciones de incidencia, la mayor afectación se observa en los menores de un año (22).

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de norovirus en pacientes que consultaron por diarrea en el periodo comprendido entre diciembre de 2012 y agosto de 2013, en el Hospital San Rafael de Tunja, así como la presencia de coinfección con parásitos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo cuantitativo, descriptivo y de corte transversal, con fase correlacional. La población seleccionada fueron los pacientes que consultaron por enfermedad diarreica aguda al Hospital San Rafael de Tunja; según las estadísticas del año 2011 y 2012 correspondieron a un promedio de 600 (información brindada por la institución).

Se hizo un muestreo no probabilístico a conveniencia, durante el periodo comprendido entre diciembre de 2012 y agosto de 2013. Se recolectaron 166 muestras fecales de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: consultar al Hospital San Rafael de Tunja y tener diagnóstico de diarrea o gastroenteritis de presunto origen infeccioso, según la CIE 10 (código A09). Se excluyeron las muestras recolectadas en recipientes que contuvieran medios de transporte o residuos químicos (iones metálicos, agentes oxidantes o detergentes).

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital San Rafael, y el Comité de Bioética de la Universidad de Boyacá.

Las muestras recolectadas en el laboratorio clínico fueron trasladadas al Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de Boyacá, teniendo en cuenta las normas establecidas en la guía de transporte de sustancias infecciosas (23). Igualmente, se separaron en alícuotas y se almacenaron a -20°C , hasta el momento de su procesamiento.

Las muestras se sometieron a examen coprológico con solución salina y lugol, en el laboratorio clínico del hospital, para determinar la presencia de parásitos. Para la detección de norovirus, se utilizó la ELISA cualitativa, que permite determinar norovirus de los genogrupos I y II en muestras de materia fecal (RidaScreen® Norovirus. Tercera generación - C1401). La prueba se efectuó siguiendo las indicaciones del fabricante y la lectura de los resultados se hizo con una absorbancia de 450 nm. Las muestras se consideraron positivas cuando el valor de la absorbancia era mayor de 10 % del valor del punto de corte calculado.

Se elaboró una base de datos con la información codificada de cada una de las muestras, a saber: resultados del examen coprológico, diagnóstico clínico según CIE-10, edad, sexo, tipo de afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), presencia de parásitos y presencia o ausencia de norovirus. Se hicieron un análisis univariado y uno bivariado con la prueba de χ^2 , para establecer la asociación entre las variables mencionadas y la presencia de norovirus en la

población estudiada. El valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La prevalencia de norovirus en la población de estudio fue de 9,63 % IC95% 9,3-9,8). En lo referente a la variable sexo, el porcentaje de hombres y mujeres fue similar, 52 % (IC95% 44-59) y 48 % (IC95% 40-55,6), respectivamente. Ser del sexo masculino representaba 1,4 veces mayores probabilidades de tener infección por norovirus que ser del sexo femenino (tabla 1) (24).

El promedio de edad fue de 24 años, con un rango entre 1 mes y 86 años de edad. El grupo de edad más frecuente fue el de 15 a 44 años (33,13 %), seguido por el de 1 a 4 años (24,69 %). De las 16 muestras positivas para norovirus, cinco se detectaron en menores de 1 año; seis, en niños entre 1 y 4 años; tres, en el grupo de 5 a 14 años y, dos, en adultos mayores de 45 años. Se reporta asociación entre los menores de un año y la presencia de norovirus, estadísticamente significativa con χ^2 de 20,75 ($p=0,001$).

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y su asociación con la enfermedad diarreica aguda causada por norovirus

Variable	Positivo para norovirus n (%)	Negativo para norovirus n (%)	n	chi cuadrado Pearson	P	Odds ratio (IC 95 %)
Sexo						
Masculino	9 (11,4)	70 (88,6)	79	0,532	0,466	1,47 (0,52- 4,15)
Femenino	7 (8)	80 (92)	87			
Edad (años)						
<1	5 (38,5)	8 (61,5)	13	20,75	0,001*	7,5 (0,733-76,77)
1 a 4	6 (14,6)	35 (85,4)	41			2,057 (0,22-18,86)
5 a 14	3 (14,3)	18 (85,7)	21			2,000 (0,18-21,56)
15 a 44	0 (0,0)	55 (100)	55			0,000
45 a 65	1 (4,3)	22 (95,7)	23			0,545 (0,03-9,52)
>65	1 (7,7)	12 (92,3)	13			

Variable	Positivo para norovirus n (%)	Negativo para norovirus n (%)	n	chi cuadrado Pearson	P	Odds ratio (IC 95 %)
Tipo de afiliación						
Contributivo	6 (15,4)	33 (84,6)	39			2,84 (0,00)
Subsidiado	9 (9,0)	91 (91)	100			1,34 (0,00)
Especial	0 (0,0)	6 (100)	6			1,00 (0,00)
No afiliado	1 (7,7)	12 (92,3)	13			1,13 (0,00)
Sin información	0 (0,0)	8 (100)	8	3,075	0,545	0,000
Diagnóstico						
Enfermedad diarreaica aguda	8 (8,6)	85 (91,4) 14 (82,4)	93			
Gastroenteritis	3 (17,6)	12 (100)	17			0,282 (0,026-3,040)
Dolor abdominal	0 (0,0)	36 (90,9)	12			0,643 (0,049-8,517)
Otros	4 (10)	3 +	40			0,000
Sin diagnóstico	1 (25)	.(75,0)	4	3,736	0,443	0,333 (0,028-4,011)
Sangre oculta en heces						
Presente	6 (8,6)	64 (91,4)	70			
Ausente	10 (10,4)	86 (89,6)	96	0,158	0,452	0,806 (0,279-2,333)
Presencia de parásitos						
Blastocystis spp.						
Entamoeba histolytica/ E. dispar	5 (15,2) 0 (0,0)	28 (84,8) 10 (100)	33 10			1,558 (0,499-4,86) 0,000
Amebas no patógenas	0 (0,0)	16(100)	16			0,000
No reporta parásitos	11 (10,3)	96 (89,7)	107	3.976	0.264	0,115

*Significancia estadística $p \leq 0,05$

En el presente estudio, 60,2 % (IC95% 52-67) de los pacientes con enfermedad diarreaica aguda se encontraban afiliados al régimen subsidiado, el 23,5 % (IC95% 17,04-29,95), al régimen

contributivo, el 3,6 % (IC95% 0,07-6,4), a un régimen especial, el 7,8 % (IC95% 3,7-11,8) no estaba afiliado y no se registró información de 8 de las 166 personas objeto de estudio.

El 33,7 % (IC95% 30,32-45,07) de los individuos que presentaron muestras con consistencia líquida, no fueron registrados diagnósticos de diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso (CIE-10: A09), sino con diagnósticos como dolor abdominal, disentería, enterocolitis o intolerancia a la vía oral; incluso, cuatro de las 166 muestras no tenían diagnóstico. Con respecto a esto, ingresar con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda aumentaba en 3,76 veces la probabilidad de estar infectado con norovirus (tabla 1).

En el examen coprológico, 70 (42,16 %) de las 166 muestras fueron positivas para sangre oculta y, en seis (8,6 %) de ellas, se detectó norovirus. Lin, *et al.*, estudiaron 75 muestras de materia fecal provenientes de niños entre 1,5 y 7,5 años de edad, y reportaron una prevalencia de 20 % para norovirus, con presencia de sangre y moco en tres de las 15 muestras positivas para dicho virus (8). La presencia de moco y sangre en heces, por lo general, está relacionada con enfermedades diarreicas, cuyo agente etiológico es de tipo bacteriano.

En 59 de las 166 muestras analizadas, se detectaron parásitos. De estas, cinco fueron positivas para *Blastocystis* spp. y norovirus; no se registró coinfección con parásitos patógenos. Se encontró que las personas positivas para este parásito, tenían 3,9 veces mayores probabilidades de estar infectados de manera simultánea con norovirus.

DISCUSIÓN

Al comparar la prevalencia obtenida en el presente estudio, con otras investigaciones realizadas a nivel mundial, se encuentran valores que fluctúan entre 7,8 % y 62 %; la mayoría reportan alrededor de 13 %, valor muy cercano al obtenido en el presente estudio (5, 7, 8, 16, 18, 20, 24-29).

La mayoría de las publicaciones se refieren a niños menores de cinco años y solo unas pocas proponen evaluar la presencia de norovirus en personas de diferentes edades, lo que indica que la inmunidad a largo plazo está ausente (6, 13, 30, 31). Liu, *et al.*, analizaron 557 muestras diarreicas, de las cuales 503 fueron casos esporádicos y 54 provenían de cuatro brotes, recolectados en Beijing (China), entre julio de 2007 y junio de 2008. El promedio de edad de los 503 casos esporádicos fue de 55 años. Se registró una prevalencia de norovirus de 26,6 % (30).

Los resultados del presente estudio son similares a los de Romani, *et al.*, quienes analizaron 293 pacientes provenientes de Teherán (Irán), con un promedio de edad de 11,72 años (rango: 1 mes a 85 años) y una prevalencia de norovirus de 9,8 % (31). Se encontró que existía una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para la edad, dado que el virus se detectó con mayor frecuencia en niños entre uno y cuatro años de edad (11 de 16 muestras positivas). En otras investiga-

ciones, como la de Tang, *et al.*, se halló una relación estadísticamente significativa para la edad; en esta, de 253 muestras analizadas en individuos entre 1 y 86 años de edad, en Taiwán, 24 resultaron positivas para norovirus, de las cuales el 53 % correspondía a menores de 10 años y, el 30 %, a mayores de 40 años (32).

Por otra parte, el porcentaje de hombres y mujeres afectados, es similar al reportado en otros estudios, como el de Altay, *et al.*, (24) en el cual, de 1.000 muestras analizadas, 41,3 % eran de mujeres y, 58,7 %, de hombres. No se encontró relación entre la presencia de los virus analizados en las muestras de pacientes con enfermedad diarreica aguda y su sexo (Chi cuadrado=0,532; $p=0,466$); esto es similar a lo reportado por Siqueira, *et al.*, en una población de 348 muestras de menores de cinco años admitidos al hospital por gastroenteritis aguda en Belén (norte de Brasil) (28).

Hasta el momento, los programas de inmunización se han enfocado principalmente en el rotavirus, como principal agente causante de las gastroenteritis agudas. No obstante, con el aumento en los estudios epidemiológicos y con las técnicas para su detección, se ha encontrado que el agente causante de gastroenteritis más común es el norovirus, lo que ha exigido el diseño de una vacuna, para incluirla en los programas de inmunización

obligatoria. Por otra parte, existen múltiples factores que facilitan la adquisición de una gastroenteritis aguda causada por norovirus, entre los que se pueden mencionar: prolongada eliminación de altos niveles del virus en heces, diseminación en personas con infecciones asintomáticas y gran persistencia en el ambiente (33).

Uno de los sitios que más reporta investigaciones encaminadas a determinar la prevalencia de norovirus, es Taiwán. Chen, *et al.*, obtuvieron una prevalencia de 29,3 % (24 de 82) en niños desde el nacimiento hasta los 15 años de edad, que habían ingresado a la sala de pediatría del Hospital Nacional Universitario de Taiwán, entre octubre de 2003 y septiembre de 2004 (5). Posteriormente, en un nuevo estudio en Taiwán, en el cual se incluyeron 989 niños entre los 0 meses y los cinco años de edad, provenientes de tres centros médicos ubicados en las regiones del sur, norte y centro del país, se obtuvo una prevalencia de 14,6 % (144/989) (29). Por otra parte, Altay, *et al.*, entre octubre de 2004 y junio de 2011, recolectaron 1.000 muestras provenientes de niños entre los 0 y 5 años de edad con gastroenteritis aguda, atendidos en el Departamento de Pediatría de dos grandes hospitales en Ankara, las cuales fueron analizadas por medio de ELISA para norovirus GI y GII, obteniendo una prevalencia de 14,1 % (24). La prevalencia obtenida en el presente estudio, es similar a la

reportada en otros países, tanto en vía de desarrollo como desarrollados.

En Colombia, en un estudio en La Chamba (Tolima), que incluyó 77 niños menores de seis años, adolescentes entre 6 y 17 años, y adultos mayores de 18 años, se reportó una prevalencia de 7,8 % (6/77) (25). Asimismo, en menores de cinco años que acudieron al servicio de urgencias por gastroenteritis aguda, en Chía, se halló una prevalencia para norovirus de 5 % en 100 muestras analizadas (34).

En el informe del undécimo periodo epidemiológico del año 2013, semanas 1 a 44, sobre morbilidad por enfermedad diarreica aguda en todos los grupos de edad, la mayoría de los casos (73,63 %) se presentaron en afiliados al régimen subsidiado del SGSSS; por otro lado, llama la atención el alto porcentaje reportado (20,88 %) entre los no afiliados, considerando que toda la población colombiana debería estar afiliada a algún régimen, en particular, la población vulnerable (35).

En un estudio llevado a cabo en los barrios Arabia y Jerusalén de Ciudad Bolívar (Bogotá) en niños entre los tres meses y los cinco años con enfermedad diarreica aguda, se reportó 7,2 % de coinfección de parásitos y norovirus, y el parásito más frecuente fue *Blastocystis* spp (3). Arrevillaga define la coinfec-

ción como la situación en la que dos o más agentes infecciosos coexisten en un mismo huésped; de igual manera, es un término utilizado para referirse a la colonización de más de un agente infeccioso en el mismo huésped (36). En Turquía, se reportó una tasa de coinfección de virus y parásitos de 3,3 % (4/122), tres casos con norovirus y *Entamoeba histolytica*, y un caso con norovirus y *Enterobius vermicularis* (24).

CONCLUSIONES

El diagnóstico más frecuente de ingreso de los pacientes cuya muestra de materia fecal era de consistencia líquida fue enfermedad diarreica aguda o gastroenteritis. El grupo etario más afectado por esta enfermedad causada por virus, fue de los 3 meses a los 14 años de edad, similar a lo reportado a nivel mundial. La prevalencia de virus gastrointestinales en la población estudiada (13,24 %), resalta la importancia de su búsqueda, al menos en los episodios de enfermedad diarreica aguda que no presenten una causa etiológica clara, esto, considerando que habitualmente no se hace un diagnóstico específico de virus, lo que se traduce en prevalencias subestimadas. El norovirus estuvo presente en 9,3 % de las 166 muestras analizadas, lo que demuestra que es frecuente en la población analizada y confirma la importancia de su detección en pacientes con enfermedad diarreica aguda. La coinfección de norovirus y *Blastocystis* spp. (parásito consi-

derado no patógeno), podría explicar la enfermedad diarreica aguda en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Boyacá, ente responsable de la financiación del estudio en su totalidad. A la directora de investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Boyacá, Carolina Sandoval Cuéllar y a la docente Adriana María Pedraza Bernal, por su apoyo para el análisis de la base de datos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Al-Ali RM, Chehadeh W, Hamze M, Dabboussi F, Hlais S, Mallat H. First description of gastroenteritis viruses in Lebanese children: a pilot study. *J Infect Public Health*. 2011;4(2):59-64.
2. Organization WH, UNAIDS. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012: World Health Organization; 2010. 180 p.
3. Arias Castellanos I, González Quiceno M. Determinación de la coinfección entre enterobacterias, parásitos y norovirus en niños de edades entre tres meses y cinco años con enfermedad diarreica aguda en la los barrios Arabia y Jerusalén de la localidad de Ciudad Bolívar. Bogotá-Colombia. [Tesis pregrado] Bogotá Pontifica Universidad Javeriana 2009.
4. Bellido Blasco J, García A. Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas. Aspectos actuales. EMISA, editor. Universidad de Valencia 2007. 166 p.
5. Chen S-M, Ni Y-H, Chen H-L, Chang M-H. Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(12):964-70.
6. González GG, Liprandi F, Ludert JE. Molecular epidemiology of enteric viruses in children with sporadic gastroenteritis in Valencia, Venezuela. *J Med Virol*. 2011;83(11):1972-82.
7. Jin Y, Cheng W-x, Yang X-m, Jin M, Zhang Q, Xu Z-q, et al. Viral agents associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Lanzhou, China. *J Clin Virol*. 2009;44(3):238-41.
8. Lin C-Y, Chiu N-C, Lee H-C, Chuang C-K, Lin S-P, Yeung C-Y. The Emerging Importance of Norovirus as the Etiology of Pediatric Gastroenteritis in Taipei. *J Microbiol Immunol Infect* 2010 4//;43(2):105-10.
9. Najafi A, Najafi S, Vahdat K, Kargar M, Javdani N. Importance of viral pathogens in children with acute gastro-

- enteritis in the south of Iran. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):124-9.
10. Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1943-6.
 11. Espinosa SM. Norovirus, principal causa de brotes de gastroenteritis. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 2007;21(82):33-4.
 12. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1776-85.
 13. Guadagnucci MS, Sampaio TM. Norovirus: an overview. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;57(4):462-7.
 14. Huh J-W, Kim W-H, Moon S-G, Lee J-B, Lim Y-H. Viral etiology and incidence associated with acute gastroenteritis in a 5-year survey in Gyeonggi province, South Korea. *J Clin Virol.* 2009;44(2):152-6.
 15. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol.* 2009;44(1):1-8.
 16. Sai L, Sun J, Shao L, Chen S, Liu H, Ma L. Epidemiology and clinical features of rotavirus and norovirus infection among children in Ji'nan, China. *Virol J.* 2013;10(1):302.
 17. Bitler E, Matthews J, Dickey B, Eisenberg J, Leon J. Norovirus outbreaks: a systematic review of commonly implicated transmission routes and vehicles. *Epidemiol Infect.* 2013;141(08):1563-71.
 18. Chang LM, Silva N, García N, de Orozco AM. Prevalencia de Norovirus en muestras de heces procedentes del laboratorio del Hospital José Gregorio Hernández. *Catia, Caracas. Act Cient Soc Venez Bioanal Espec.* 2006;9:43-52.
 19. Zheng D-P, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology.* 2006;346(2):312-23.
 20. Ozkul A, Kocazeybek BS, Turan N, Reuter G, Bostan K, Yilmaz A, et al. Frequency and phylogeny of norovirus in diarrheic children in Istanbul, Turkey. *J Clin Virol.* 2011;51(3):160-4.
 21. Peláez D. Enfermedad diarreica aguda (EDA) nuevos agentes virales. *Revista MVZ Córdoba.* 2004;9(2):470.
 22. Instituto Nacional de Salud. Estadísticas del sistema de vigilancia en salud pública-SIVIGILA 2013 [Internet]. Bogotá - Colombia [citado 19 de diciembre de 2014]. Disponible desde: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-ac>

- cion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/vigilancia-rutinaria.aspx.
23. Organization WH. Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2011-2012: aplicable a partir del 1 de enero de 2011. 2010. 35 p.
 24. Altay A, Bozdayı G, Meral M, Dallar BY, Dalgıç B, Ozkan S, et al. [Investigation of norovirus infection incidence among 0-5 years old children with acute gastroenteritis admitted to two different hospitals in ankara, Turkey]. Mikrobiyoloji bulteni. 2013;47(1):98-108.
 25. Gutiérrez MF, López J, Ruiz A, Osorio C, Ulloa JC. Identification of human Norovirus (HNoV) in domestic pig stool samples. Universitas Scientiarum. 2011;16(2):168-72.
 26. Oldak E, Sulik A, Rozkiewicz D, Liwoch-Nienartowicz N. Norovirus infections in children under 5 years of age hospitalized due to the acute viral gastroenteritis in northeastern Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(4):417-22.
 27. Peláez D. Enfermedad diarréica aguda (EDA) nuevos agentes virales. Revista MVZ Córdoba. 2004;9(2).
 28. Siqueira JAM, Linhares AdC, de Carvalho TCN, Aragão GC, Oliveira DdS, dos Santos MC, et al. Norovirus infection in children admitted to hospital for acute gastroenteritis in Belém, Pará, northern Brazil. J Med Virol. 2013;85(4):737-44.
 29. Yang S-Y, Hwang K-P, Wu F-T, Wu H-S, Hsiung CA, Chang W-C, et al. Epidemiology and clinical peculiarities of norovirus and rotavirus infection in hospitalized young children with acute diarrhea in Taiwan, 2009. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43(6):506-14.
 30. Liu L-J, Liu W, Liu Y-X, Xiao H-J, Jia N, Liu G, et al. Identification of norovirus as the top enteric viruses detected in adult cases with acute gastroenteritis. Am J Trop Med Hyg. 2010;82(4):717-22.
 31. Romani S, Mohebbi SR, Hosseini SM, Azimzadeh P, Vahedi M, Derakhshan F, et al. Prevalence of norovirus infection in children and adults with acute gastroenteritis, Tehran, Iran, 2008–2009. Food Environ Virol. 2012;4(1):1-5.
 32. Tang M-B, Chen C-H, Chen S-C, Chou Y-C, Yu C-P. Epidemiological and molecular analysis of human norovirus infections in Taiwan during 2011 and 2012. BMC Infect Dis. 2013;13(1):338.
 33. Mathijs E, Stals A, Baert L, Botteldoorn N, Denayer S, Mauroy A, et al. A review of known and hypothetical trans-

- mission routes for noroviruses. Food Environ Virol. 2012;4(4):131-52.
34. Forero Rodríguez AM. Presencia de coinfección entre norovirus y enterobacterias en niños menores de cinco años que acuden al servicio de urgencias por gastroenteritis aguda en Chía, Colombia. [Tesis pregrado] Bogotá Pontificia Universidad Javeriana, 2009.
 35. Instituto Nacional de Salud . Boletín Epidemiológico Semanal [Internet]. 2013. [citado 20 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2013%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2015.pdf>.
 36. Arvellaga G, Gómez G. Aspectos Moleculares de Coinfecciones de virus respiratorios con bacterias. Enf Inf Microbiol. 2006;26(4):115-22.