

COLABORACIÓN ESPECIAL**BROTOS DE GASTROENTERITIS AGUDA VÍRICA
EN RESIDENCIAS DE ANCIANOS. SISTEMA DE DETECCIÓN
POR UMBRAL DE PREVALENCIA (SIDUP)**

Juan B Bellido-Blasco (1, 2, 3), Carmina Rubert-Escrig (4), M^a del Mar Salvador-Ribera (2, 3), Ester Silvestre-Silvestre (1, 2), M^a Dolores Tirado-Salvador (2, 5), Susana Sabater-Vidal (2, 5) Javier Buesa (6) y Alberto Yagüe-Muñoz (7)

- (1) Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón. Generalitat Valenciana.
- (2) Grupo EDICS (Estudio de la Diarrea Infecciosa en Castellón).
- (3) CIBER-ESP (Centros de Investigación Biomédica en Red. Epidemiología y Salud Pública).
- (4) Servicio Médico de Residencia de Ancianos.
- (5) Servicio de Microbiología del Hospital General de Castellón. Generalitat Valenciana.
- (6) Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia.
- (7) Servicio de Microbiología. Hospital de la Plana, Villarreal (Castellón).

RESUMEN

Se describen las intervenciones llevadas a cabo en una unidad de epidemiología local, durante varios años, relacionadas con la epidemiología de la gastroenteritis por norovirus en residencias de ancianos de Castellón. Desde varios brotes acaecidos en un mismo geriátrico, hasta el estudio de los casos esporádicos que determinan la situación endémica en varias residencias. Este trabajo se centra en el análisis de esa situación endémica de síntomas digestivos en periodos de silencio epidémico y la propuesta de un método sencillo para detectar el inicio de brotes de GEA de transmisión progresiva (persona-persona) que hemos denominado Sistema de Detección por Umbral de Prevalencia (SiDUP). Se discute el espectro epidemiológico de la gastroenteritis por norovirus en estas instituciones para personas mayores.

Palabras clave: Norovirus. Epidemiología. geriátricos, brotes.

ABSTRACT**Outbreaks of Acute Viral
Gastroenteritis in Geriatric Homes.
Threshold Detection System
for Prevalence (SiDUP)**

We describe the interventions carried out in a local epidemiology unit related to the epidemiology of gastroenteritis due to norovirus in geriatric homes in Castellón (Spain) during several years. These range from various outbreaks in the same geriatric home to the study of sporadic cases which determine the endemic situation. This study focuses on the analysis of this endemic situation of digestive symptoms in silent epidemic periods and proposes a simple method to detect the initiation of GEA of progressive transmission (person-person) which we call System of Detection by Prevalence Threshold (SiDUP). The epidemiological spectrum of gastroenteritis due to norovirus in geriatric homes is discussed.

Key words: norovirus, epidemiology, geriatrics, outbreaks.

Correspondencia:
Dr. Juan B Bellido-Blasco,
Sección de Epidemiología Centro de Salud Pública
de Castellón.
Avenida del Mar 12, 12003 Castellón.
Correo electrónico: bellido_jua@gva.es

Conflicto de interés: ninguno.
Financiación: Una parte de este trabajo se ha financiado con fondos CIBER-ESP (ayuda específica: AI08_009)

INTRODUCCIÓN

Hace veinte años, en 1989, ocurrió un brote de infección alimentaria que afectó a varias decenas de niños en una escuela de un pueblo de Castellón. El cuadro clínico fue el de una gastroenteritis aguda (GEA) y la curva epidémica mostró los rasgos típicos de una exposición puntual¹. Entonces no había las posibilidades diagnósticas de hoy, pero siguiendo los criterios de Kaplan^{2,3} y apoyados en el examen de heces mediante microscopía electrónica llegamos a la conclusión de que el brote fue causado por un virus tipo Norwalk. Según creemos, este brote fue el primero publicado en España atribuido a este virus, cuya importancia ha ido en aumento en los últimos años⁴.

Norovirus es capaz de originar brotes no solo a partir de una exposición puntual y explosiva, sino que muchas veces se producen por transmisión persona-persona o a partir de fomites, de manera que lo que podíamos llamar el “despertar epidémico” de tales brotes no es brusco sino progresivo. Por otra parte, uno de los lugares más frecuentes donde se dan casos y brotes de GEA es en instituciones cerradas, entre las que cabe destacar las residencias de ancianos.

En este artículo repasamos varios brotes de GEA por norovirus acaecidos a lo largo de varios años en un geriátrico de Castellón y los estudios que alrededor de ellos se generaron, centrándonos especialmente el intento de identificar un umbral epidémico para la detección precoz de brotes de GEA de inicio paulatino en estas instituciones.

PRIMER BROTE, 2004: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En noviembre del año 2004 se produjo un brote de GEA por norovirus en una residencia de ancianos en El Grao de Castellón

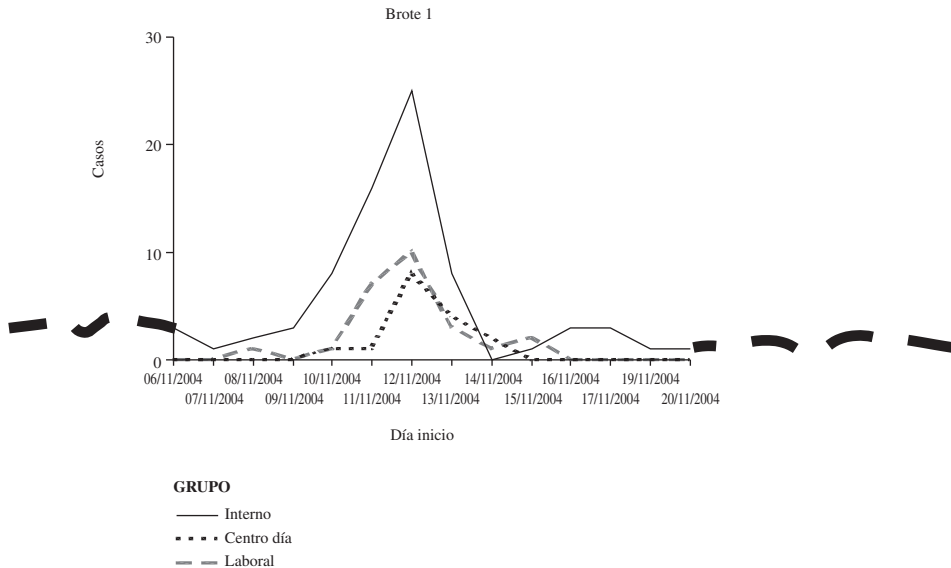
que albergaba 130 residentes, de los que 75 cayeron enfermos (19 positivos a norovirus genogrupo II Lorsdale), alcanzando una incidencia máxima diaria de 25 casos. El brote fue estudiado mediante métodos de epidemiología de campo convencional y, además, a sugerencia del Dr. Javier Buesa, microbiólogo del Hospital Clínico Universitario de Valencia, se aprovechó la oportunidad para ampliar el análisis virológico e investigar la susceptibilidad genética a esta infección⁵. En aquel brote el mecanismo de transmisión principal fue persona-persona, y al dibujar la curva epidémica nos encontramos con el problema de que no había un caso índice donde situar claramente el inicio de la epidemia, e incluso en la parte opuesta de la curva epidémica resultaba difícil dar por cerrado completamente el episodio porque no se alcanzaba de forma estable el estado de ausencia de casos (figura 1). El motivo es fácil de entender: en una residencia de ancianos con bastantes internos es relativamente frecuente que haya cierta prevalencia de casos aquejados por síntomas gastrointestinales (vómitos y diarrea) indistinguibles apenas de los casos incidentes epidémicos. Dicho con otras palabras, un brote de GEA viene a caer sobre un fondo endémico de GEA.

SEGUNDO BROTE, 2005: FONDO ENDÉMICO Y SISTEMA DE DETECCIÓN POR UMBRAL DE PREVALENCIA (SIDUP)

Mediado febrero de 2005, otro brote de GEA por norovirus, de características más leves al del año anterior, pero con similares mecanismo de transmisión y perfil temporal, se produjo en la misma residencia. De nuevo esa mezcla de casos epidémicos y endémicos que enturbiaban ambas colas de la curva epidémica. Así que nos planteamos como objetivo conocer el fondo endémico de síntomas e identificar desviaciones anormales, desviaciones que pudieran significar el inicio de un brote de esas características.

Figura 1

Curva epidémica del brote de gastroenteritis por norovirus en una residencia de ancianos en la que se distingue a los internos, trabajadores y centro de día. Primer brote, noviembre de 2004. En línea roja gruesa discontinua el presumible fondo endémico de casos con síntomas digestivos de GEA en ambas colas de la curva



En esquema:

— PROBLEMA: identificación del inicio de un brote de GEA de transmisión progresiva en población institucionalizada.

— CAUSA: fondo endémico de síntomas (diarrea y vómitos).

— OBJETIVO: Conocer ese fondo endémico de síntomas e identificar desviaciones

— MÉTODO:

- Revisar registros de casos y calcular de manera sencilla, aplicando la distribución de Poisson, el umbral epidémico (*retrospectivo*).

- Crear registros apropiados y verificar el umbral (*prospectivo*).

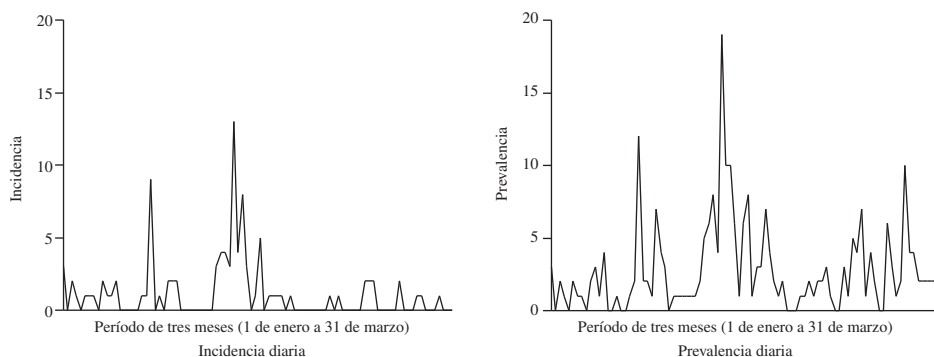
— UTILIDAD: Detección precoz y aplicación de medidas de control.

Así que, en colaboración con los Servicios Médicos de la residencia revisamos los libros de control de enfermería de un trimestre, desde el 1 de enero del mismo año hasta 30 de marzo, un mes y medio antes y un mes y medio después del brote, aproximadamente. Decidimos usar como definición de caso la presencia de algún síntoma de los referidos, que no tuviera una explicación inmediata no infecciosa (por ejemplo, la administración previa de un laxante). Decidimos distinguir los casos nuevos y los prevalentes. En la figura 2 se representan separadamente la incidencia y la prevalencia diaria para todo el trimestre. Se observa una incidencia diaria máxima de 13 casos en el centro del brote de febrero. Además, se observa una “punta” de casos de un día de duración a finales de enero, que había pasado desapercibida a los servicios médicos,

Figura 2

Incidencia y prevalencia diaria de casos con síntomas de gastroenteritis aguda durante un trimestre (01.01.2005 a 31.03.2005) en una residencia de ancianos. Se aprecia el brote acaecido a mediados de febrero y un pico de casos un par de semanas antes.

Brote 2



no había sido notificada como brote y se había autolimitado. Y, por último, se observa el fondo endémico diario de personas con síntomas digestivos, incidentes y prevalentes.

A partir de estos datos cuantificamos la presencia diaria de casos en momentos de silencio epidémico (excluyendo el periodo aparente del brote). La calificación de caso nuevo, incidente, con este tipo de síntomas tan frecuentes, es en cierto modo arbitraria, pues depende del momento en que se inicie el periodo de estudio (para nosotros casos a partir de 1.1.2005). El uso de la prevalencia diaria de síntomas evita este problema, de manera que se optó por usar esta medida epidemiológica que no depende de ningún criterio temporal anterior. Así, cualquier caso registrado cada día es caso prevalente, y se registra tantos días como esa persona padezca síntomas.

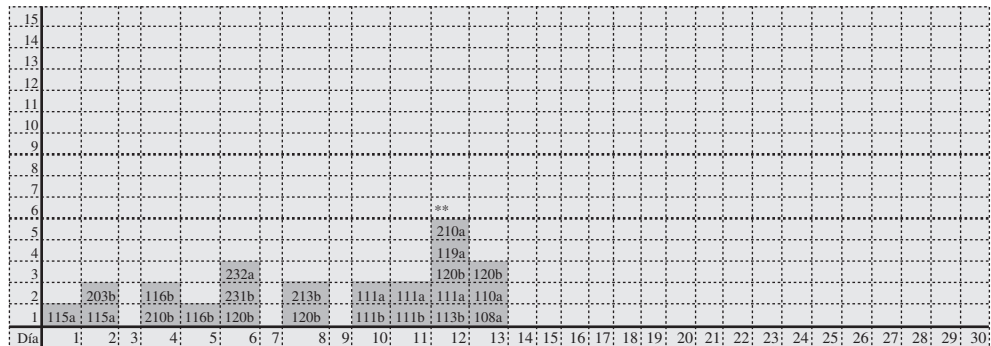
Para identificar cada caso registrado se utilizó una plantilla en la que decidimos anotar la habitación y cama donde se hospedaba, pues con eso es suficiente para saber de que residente se trata y al mismo tiempo lo ubica en el espacio.

Para el cálculo del promedio de casos prevalentes fueron excluidos los días que claramente pertenecían a este brote de febrero de 2005. El promedio así calculado fue de 1.9 casos por día, o sea, casi 2 residentes presentaban síntomas en el primer trimestre como fondo endémico diario. Mediante la distribución de Poisson se infiere que la presencia de cinco o más casos prevalentes en un único día es poco probable que ocurra ($p < 0.05$). Ahora bien, poco probable no significa imposible, y a lo largo del año se pueden producir agrupaciones de casos que no representen un brote, sino un hecho aleatorio. Sin embargo, como eso no se puede saber hasta que no pasan los días, esta cifra fue propuesta como signo de alerta en la residencia.

Signo de alerta quiere decir que en ese momento debe ser advertido el servicio médico, examinar detenidamente a quienes presenten síntomas y verificar que se estén cumpliendo las medidas de higiene correspondientes. Actúa como un semáforo epidémico en luz ámbar. La presencia de más de 8 casos en un día o la repetición en días consecutivos de este umbral de alerta puede

Figura 3

Reproducción de una hoja e seguimiento del registro diario de prevalencia de síntomas digestivos para la detección de desviaciones anormales. El umbral de valor $p \leq 0.05$ (**) corresponde al mes de marzo. En cada casilla se registra el número de la habitación y la cama (a ó b) de la persona afectada.



interpretarse como el paso de naranja a rojo en la alerta por seguir con el símil del semáforo.

Estos datos se pueden representar en una hoja de seguimiento como la que aparece en la figura 3, de muy fácil manejo. En ella se han marcado los umbrales para mayor facilidad de lectura.

Conviene decir que los umbrales así determinados pueden no ser los mismos a lo largo de todo el año. Sabemos, por ejemplo, que muchas de las gastroenteritis víricas tienen un patrón estacional y son más frecuentes en meses fríos. Eso lo podríamos verificar más adelante, no ya retrospectivamente, sino de forma prospectiva durante un año completo, como veremos en el apartado siguiente.

FONDO ENDÉMICO, 2006: PROSPECTIVO SOBRE UN AÑO COMPLETO

Durante el año 2006 recogimos la prevalencia diaria de síntomas (anotando, como se ha dicho, la habitación y la cama en nuestra hoja de seguimiento) para ver cómo se comportaba ese indicador en un ciclo

completo de año. Podríamos de ese modo validar el fondo endémico y los umbrales calculados en 2005, así como detectar alguna desviación si la hubiere.

Los datos de este periodo anual completo se representan en las figuras 4 y 5, en las que se constata el carácter estacional de los síntomas, con la denominada "pausa estival", y de donde se deduce que el umbral de alerta debería ser adaptado para cada mes del año. Curiosamente, en esta serie temporal también aparecen algunas "puntas" de casos que no tuvieron mayores consecuencias y de las que desconocemos la etiología por no haberse realizado análisis de heces en esos momentos. Este año 2006, por lo demás, transcurrió sin desvíos epidémicos notables.

TERCER BROTE, 2007: IDENTIFICACIÓN PRECOZ

Este sistema de registro de síntomas fue mantenido durante el año 2007, y en noviembre se detectó un nuevo brote de GEA, esta vez de características menos intensas, con una incidencia máxima de solo 8 casos en un día. Es posible que la

Figura 4

Prevalencia diaria de síntomas digestivos (vómitos y/o diarrea) durante 2006 en una residencia de ancianos de Castellón con 130 residentes. Casos diarios prevalentes y línea suavizada (media móvil)

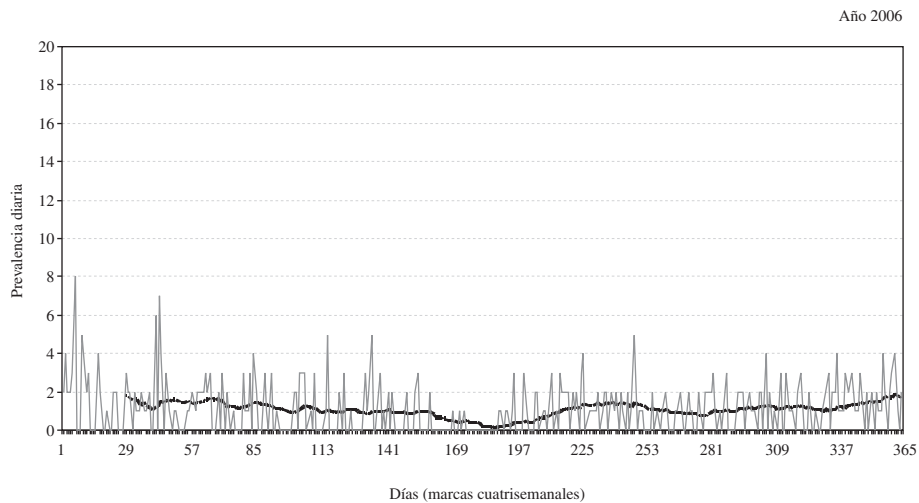


Figura 5

Media de la prevalencia diaria de síntomas digestivos (vómitos y/o diarrea) en cada mes durante 2006 en una residencia de ancianos de Castellón con 130 residentes

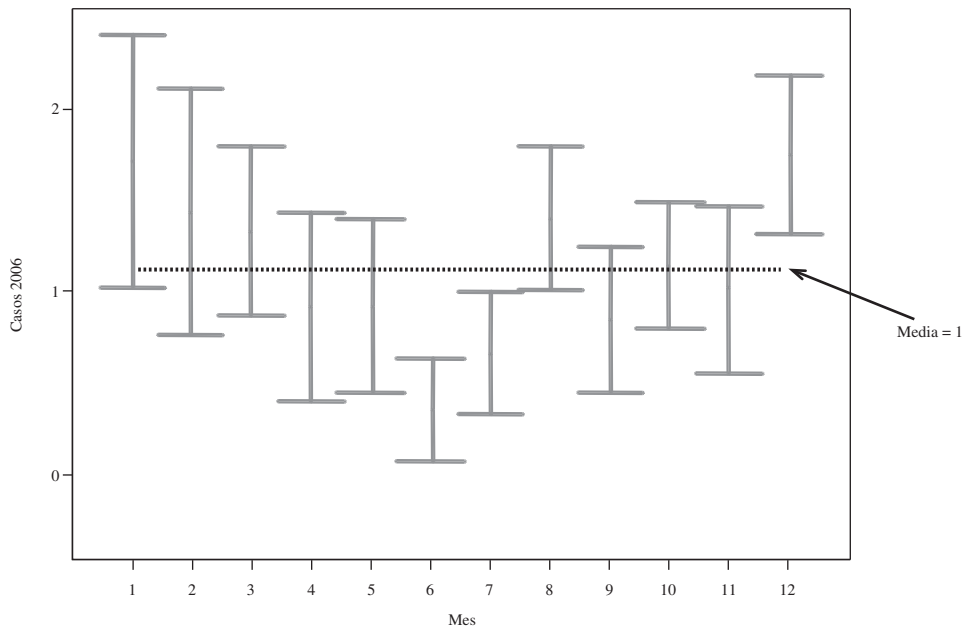
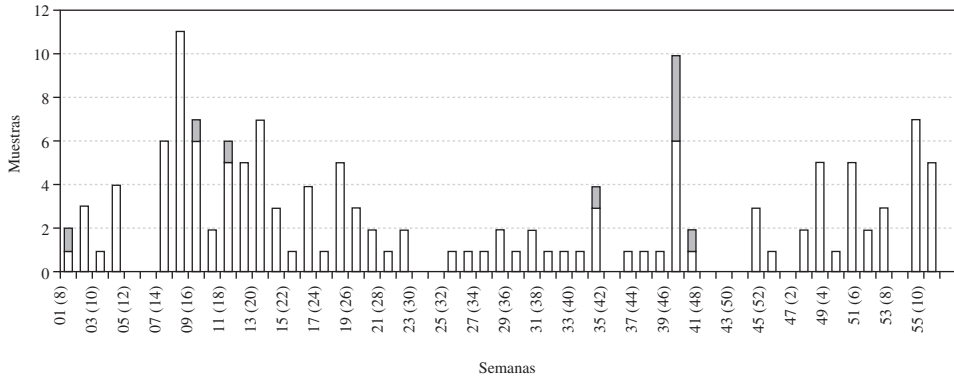


Figura 6

Número de muestras de heces tomadas en el estudio NoVirEnd, durante un año, desde la semana 8 de febrero 2008 hasta la semana 10 de febrero 2009, en cinco residencias de ancianos de Castellón. Representación semanal e identificación de las semanas en las que hubo muestras positivas a norovirus (en gris)



Nota: Se observó un pico en la semana 39 del estudio (46 de 2008), en una única residencia donde se tomaron 9 muestras y 4 fueron positivas a norovirus.

identificación precoz del brote mediante el sistema de detección por umbral de prevalencia contribuyera a que el brote no alcanzara la dimensión de los anteriores, aunque se observaron casos durante más de una semana. Se identificó norovirus en 7 de los afectados. La proporción de casos leves en este brote fue superior a los anteriores, probablemente debido a que en el sistema de detección precoz hemos usado una definición de caso muy sensible que a su vez aplicamos en la descripción del brote. A este respecto, cabe decir que no es excepcional que haya casos leves confirmados microbiológicamente, son casos de apenas un día o menos de duración y sin superar las dos deposiciones diarreicas; asimismo, la eliminación del virus en varios pacientes fue detectable hasta cinco días después de cesar los síntomas, por lo menos. Otro rasgo particular que hemos observado en la evolución clínica de alguno de estos pacientes es la intermitencia de los síntomas en el curso de su enfermedad a lo largo del periodo del brote, alternando días con y sin diarrea. Esto son rasgos que se han de tener en cuenta, pues contribuyen a la propagación del brote en una institución.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA DE DETECCIÓN POR UMBRAL DE PREVALENCIA (SIDUP)

El sistema de detección por umbrales propuesto, en síntesis, se basa en cinco puntos:

1. Medida: prevalencia
2. Periodicidad: diaria ; anotación diaria y hoja mensual.
3. Definición de caso: síntomas diarrea o vómitos sin causa evidente no infecciosa
4. Registro de casos: cifra absoluta.
5. Identificación: por habitación y cama

La prevalencia ofrece las ventajas ya comentadas de ser independiente del periodo de inicio de cualquier estudio y ser fácilmente registrable sin más cuestión de que haya una persona sintomática en ese momento.

La periodicidad diaria parece buena opción para el objetivo que perseguimos. A

diferencia de otras opciones, como la notificación semanal clásica en las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), por ejemplo, permite observar agrupaciones en un día importantes en el contexto de los brotes de GEA (no es lo mismo siete casos en un día que un caso diario durante una semana). La hoja mensual de seguimiento es fácil de manejar y de acoplar a las variaciones estacionales (cada mes, cada hoja, puede tener su umbral).

Una definición de caso sensible se corresponde bien con los criterios de un sistema de vigilancia epidemiológica local y con la realidad de los casos leves que existen en la infección por norovirus.

El uso de la cifra absoluta en lugar de un porcentaje diario tiene las ventajas de ser fácil de contabilizar y de anotar por cualquier personal sanitario. Sus variaciones son paralelas a las que observaríamos con una tasa ya que el denominador es prácticamente constante debido a que el índice de ocupación en estas instituciones se mantiene alrededor de 100% continuamente (en nuestro ejemplo hubo un mínimo 126 sobre un total de 130 durante pocos días)

La identificación de la habitación y la cama es lo más conveniente para dar la idea de la ubicación espacial y suficiente para identificar al individuo afectado cada día.

APLICACIÓN DEL SIDUP

El sistema puede servir para mantener la vigilancia continua y la atención puesta en este tipo de síntomas que pueden resultar epidémicos. En cuanto a la aplicación práctica del SIDUP cuando se alcanza o sobrepasa el umbral determinado para cada residencia las **recomendaciones** pueden ser estas:

— Identificación y seguimiento de casos, individualización, relación entre ellos, ubicación.

— Comprobación y, si es necesario, intensificación de medidas preventivas

— Solicitar coprocultivo, análisis de heces según capacidad del laboratorio

— Plantear notificación a Sanidad

Este sistema facilita la detección de desviaciones de la prevalencia diaria de diarrea y vómitos. Además de lo ya reseñado, cabe decir que, según nuestra experiencia, en los días epidémicos la diarrea fue porcentualmente mayor que en los no epidémicos, de manera que el cambio en la cifra de casos no sería el único indicador de anormalidad, pero esta circunstancia no la tenemos suficientemente analizada y podría variar de un brote a otro. El sistema, como ya hemos advertido, tiene la ventaja de ser simple. El uso de la cifra absoluta de casos anotados en una plantilla fácil de examinar visualmente le confiere sencillez, aunque no presentaría ninguna complicación modificarlo hacia un seguimiento de la tasa, de un porcentaje diario. A este respecto, la comparación con las tasas que hubiera en varias instituciones podría ser interesante para comparar síntomas de GEA en ellas.

ESTUDIO NOVIREND, 2008-2009: CIRCULACIÓN DE NOROVIRUS EN MOMENTOS DE SILENCIO EPIDÉMICO EN GERIÁTRICOS

Una limitación del sistema de detección es que se basa en la recogida sistemática de síntomas inespecíficos, sin diagnóstico etiológico, sin análisis de muestras de heces. Para intentar averiguar si norovirus circula durante esos periodos de silencio epidémico, iniciamos un pequeño proyecto denominado NoVirEnd (Noro-Virus-Endemia) desarrollado en forma de proyecto piloto entre febrero de 2008 y febrero de 2009 con financiación parcial del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiolo-

gía y Salud Pública (CIBER- ESP). El geriátrico donde se habían desarrollado los hechos narrados hasta aquí participó en este estudio, pero no solo este geriátrico, sino cuatro más. Veámoslo.

De manera muy resumida, el proyecto NoVirEnd consistió en un seguimiento durante un año en cinco residencias de ancianos, con un total de aproximadamente 600 residentes, para saber si norovirus se identificaba entre los casos de diarrea ocurridos en ese periodo. Se tomaron muestras de heces cuando fue posible y se realizó la identificación de norovirus mediante métodos de ELISA (IDEA Norovirus kit, Oxoid Ltd. N° K604411-2). También se realizó de manera rutinaria y siguiendo métodos habituales, coprocultivo para bacterias y determinación de rotavirus y adenovirus (látex). En definitiva, intentar saber en que medida norovirus circula en estos entornos y si pudiera ser responsable de casos esporádicos y de esas “puntas” observadas en las series mostradas anteriormente que podrían ser consideradas como la expresión de un pequeño brote de muy corta duración.

Los resultados más importantes en lo que aquí nos concierne fueron los siguientes. Sobre 140 muestras de heces tomadas, 8 fueron positivas a norovirus (casi un 6%). Se detectó norovirus tanto en los casos esporádicos del fondo endémico como en uno de esos pequeños brotes autolimitados que hemos denominado picos y no llegan a tener mayor eco en el geriátrico. Concretamente se obtuvieron 4 muestras positivas de 9 tomadas en una semana. Ello indica que efectivamente el espectro epidemiológico de norovirus es amplio. Abarca desde los casos esporádicos hasta los grandes brotes, incluyendo en ese espectro esos picos de reducida magnitud y sin eco de transmisión posterior, que pueden pasar desapercibidos, de los que hemos dado cuenta a lo largo de este trabajo. Otras muestras de heces en este estudio fueron positivas a microorga-

nismos diversos (rotavirus, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*), si bien la gran mayoría resultaron negativas.

COMENTARIOS

Las GEA por norovirus en residencias de ancianos son procesos relativamente frecuentes que se presentan en forma de casos esporádicos, picos breves de incidencia autolimitados o brotes más o menos extensos y graves, con formas distintas de propagación. Su estudio se puede abordar desde puntos de vista complementarios, aunque el interés se mantiene especialmente en el estudio de brotes. Recientemente, en una amplia zona de nuestro país, se ha analizado la evolución de los brotes de GEA por norovirus de 2001 a 2006 desde el punto de vista microbiológico⁶. Nuestra aportación proviene del trabajo de epidemiología de campo propio de centros de salud pública periféricos. Hemos presentado las intervenciones llevadas a cabo a lo largo de varios años. Primero, se estas intervenciones se centraron en una sola residencia donde se sucedieron brotes de forma reiterada; en segundo lugar, intentamos describir qué ocurría cuando no había brotes e identificar entonces el umbral epidémico basado en síntomas, y verificarlo después; por último, en tercer lugar, profundizamos en los periodos de silencio epidémico –en los que hemos visto que hay abundante “ruido endémico”– incorporando el diagnóstico etiológico y ampliando el estudio a otras residencias de ancianos en el estudio NoVirEnd.

En el trabajo aquí presentado hemos dejado deliberadamente al margen los brotes de inicio súbito, con foco puntual, como son los de toxoinfecciones alimentarias. Ello puede suponer una limitación, puesto que no hay en la realidad una separación obligada entre las distintas formas de propagación de la infección por ñoro virus a partir de los puntos de infección (personas contagiosas, fomites, superficies, alimentos y agua). Otra limita-

ción de nuestra aproximación al diagnóstico etiológico durante 2008-9 fue uso de técnicas de laboratorio de baja sensibilidad. Sin embargo la especificidad es alta⁷, por lo que podemos suponer que la circulación de norovirus en residencias es mayor que la estimada por nosotros. No obstante, aun con estas limitaciones, los datos presentados en este texto pueden tener utilidad en la vigilancia sindrómica de procesos de GEA en geriátricos. Si el sistema propuesto tiene alguna virtud, esta es la sencillez, lo que lo pone al alcance de muchos centros. También se podría intentar un sistema semejante con otro tipo de síntomas, por ejemplo respiratorios. Ahora bien, recordemos que esos centros no siempre dependen de la Administración Sanitaria (Servicios Sociales, por ejemplo) y, por otra parte, son centros cuya titularidad puede ser pública o privada, aspectos ambos que conviene tener en cuenta a la hora de emprender cualquier propuesta.

AGRADECIMIENTOS

Han colaborado: Alberto Arnedo M^a Ángeles Romeu, Concepción Herrero, Lourdes Safont, José Fabregat (Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón); Rafael Villanueva, Fernando Arrufat, Manuel Roig, Lourdes Escobar, Mercedes Blasco (Servicios médicos de las residencias de ancianos); M Rosario Moreno (Hospital General de Castellón). A todo el personal y a los ancianos de las residencias incluidas en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnedo Pena A, González Moran F, Bellido Blasco J, Martí Canos JV, Safont Adsuara L, Calvo Mas C. «Brote de toxiinfección alimentaria de probable etiología vírica por virus Norwalk». *Gac Sanit.* 1991; 25(5): 169-173.
2. Kaplan JE, Feldman R, Campbell DS, Lookabaugh C and Gary GW. The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *Am J Pub Health* 1982; 72: 1329-32.
3. Kaplan JE, Gary GW, Baron RC et al. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann Int Med* 1982; 96: 756-61.
4. Álvarez-Castillo MM. Norovirus: brotes en instituciones cerradas. En: García AM, Bellido-Blasco JB (eds). *Epidemiología de las gastroenteritis agudas víricas*. Sexta monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. EMISA. Madrid; 2007: 119-46.
5. Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, Rydell GE, Lidón MF, Montava R, Mallouh RA, Grahm A, Rodríguez-Díaz J, Bellido J, Arnedo A, Larson G, Svensson L. The G428A Nonsense Mutation in FUT2 Provides Strong but Not Absolute Protection against Symptomatic GII.4 Norovirus Infection. *PLoS ONE.* 2009; 4(5): e5593. Epub 2009 May 18.
6. Buesa J, Montava R, Abu-Mallouh, Fos M, Ribes JM, Bartolomé R et al. Sequential evolution of genotype GII.4 norovirus variants causing gastroenteritis outbreaks from 2001 to 2006 in eastern Spain. *J Med Virol* 2008; 80: 1288-95.
7. Sanz JC, Fernández M, Herranz y Sánchez-Fauquier A. Evaluación de una nueva técnica de ELISA para el diagnóstico de brotes de gastroenteritis causados por norovirus. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2008; 26(7): 475-9.