

CONTROL DE LA INFECCIÓN POR NOROVIRUS

L. Barclay, G. W. Park, E. Vega, A. Hall, U. Parashar, J. Vinje y B. Lopman
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EEUU

Clin Microbiol Infect 2014; 20: 731–740

B. Lopman, 1600 Clifton Road Atlanta, GA 30333, USA

E-mail: blopman@cdc.gov

Traducción libre por Dr. Juan A. Ferrer Azcona. MICROSERVICES

Resumen

Las infecciones por norovirus son muy difíciles de prevenir y controlar, debido a su baja dosis infectiva, a su alto nivel de excreción y a su estabilidad ambiental. El virus puede propagarse a través de varias vías de transmisión, de las cuales las más importantes son de persona a persona y la alimentaria. Los recientes avances en el diagnóstico molecular han ayudado a establecer que el norovirus es la causa más común de gastroenteritis esporádica y la causa más común de brotes de gastroenteritis aguda en todas las edades. En este artículo, revisamos la epidemiología y virología de los norovirus, así como las pautas de prevención y control, centrándonos en los principios de desinfección y descontaminación. La gestión de los brotes se basa en principios demostrados de control de la infección, como la higiene de las manos, la limitación de la exposición a individuos con la infección y la descontaminación intensiva del ambiente. Lo ideal sería que todas las recomendaciones para el control de la infección se basaran en evidencias científicas, pero una serie de inconvenientes, como la imposibilidad de cultivar norovirus en el laboratorio y las dificultades que plantea la gestión de los brotes en entornos complejos, han dificultado la obtención de pruebas evidentes de la eficacia del control de la infección en determinados lugares. Los nuevos datos experimentales sobre sustitutos cultivables del norovirus humano y sobre la capacidad de supervivencia en el medio ambiente y la resistencia relativa a los desinfectantes habituales están proporcionando nuevos conocimientos para perfeccionar las prácticas de desinfección. Por último, se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia de las vacunas, lo que podría cambiar los principios actuales de control de las infecciones por intervenciones más específicas.

Introducción

El norovirus es una de las principales causas de gastroenteritis aguda en personas de todas las edades y entornos. Cada año se producen aproximadamente entre 19 a 21 millones de enfermedades por norovirus en Estados Unidos [1]. Un alto título de excreción por parte de las personas infectadas, una baja dosis infectiva y la estabilidad ambiental son algunas de las particularidades que facilitan la transmisión del norovirus a través de varios modos (persona a persona, alimentos, agua y medio ambiente) [2-5]. Estas condiciones presentan una serie de retos para la prevención y el control, en particular en entornos institucionales [4,6]. Los especialistas implicados en el control de infecciones y del medio ambiente utilizan

una serie de estrategias destinadas a prevenir y controlar los brotes de norovirus [7-9]. Sin embargo, algunas de estas medidas, como el cierre de salas/unidades en los hospitales, pueden suponer una carga considerable para las instituciones y el personal; un estudio realizado en el Reino Unido estimó una pérdida de casi 1 millón de dólares por cada 1000 camas [10-12]. Lo ideal sería que las directrices para el manejo de brotes estuviesen respaldadas por pruebas de alta calidad. Sin embargo, la generación de pruebas de alta calidad para valorar la eficacia es difícil, ya que las pruebas para la gestión de brotes son en gran medida empíricas, y hay problemas asociados con un virus no cultivable. En este artículo, se revisan los conocimientos actuales sobre epidemiología y virología de los brotes de norovirus, así como las

directrices de control de la infección, centrándose en la desinfección y la descontaminación, y se destacan las áreas de las futuras investigaciones.

Brotos de norovirus

Entornos

Los brotes ofrecen la oportunidad de estudiar la epidemiología de los norovirus, cómo se propagan estos virus y qué medidas de control son eficaces. Los brotes se producen en una gran variedad de entornos en los que se reúnen los seres humanos. En Estados Unidos, los medios de comunicación se hacen eco con frecuencia de los brotes de norovirus en restaurantes y cruceros. Sin embargo, la distribución de los brotes de norovirus se puede interpretar de forma distorsionada a partir de las noticias de los medios de comunicación. Los datos de vigilancia en los países desarrollados demuestran que la mayoría de los brotes se producen en centros sanitarios; sin embargo, los tipos de centros con presencia de los brotes pueden diferir entre los países. En los Estados Unidos, más del 60% de los brotes de norovirus se producen en centros de atención de crónicos [13,14]. Esto contrasta con Europa, Japón y países de alto poder económico, donde los brotes en los hospitales de corta estancia son habituales y aproximadamente iguales en número a los brotes en los centros de cuidados de crónicos (Fig. 1) [15]. En los EE. UU., los brotes en centros de corta estancia, constituyen un 5% de los brotes de norovirus [13,16]. No se sabe muy bien si la menor frecuencia de brotes notificados en los hospitales de EE. UU. representa una diferencia real en la epidemiología o el control de la infección, o un artefacto por el sesgo de la notificación.

Modos de transmisión

Aunque se han detectado norovirus en bovinos, ratones y caninos, estas cepas del virus parecen ser muy específicas de cada especie, y la transmisión zoonótica no parece ser lo común. En los seres humanos, el virus suele propagarse directamente a través de la transmisión de persona a persona (fecal-oral y vómito-oral) o indirectamente a través de los alimentos, el agua y el medio ambiente. La transmisión directa de persona a persona se registra

en más del 90% de los brotes de norovirus en centros sanitarios [6,13,17]. La transmisión alimentaria, la transmitida por el agua y la ambiental tienen algunas características en común, en el sentido de que un producto alimentario, una fuente de agua o un fómite pueden ser contaminados por una persona infectada, y otro individuo ingiere entonces el virus tras entrar en contacto con ese objeto. En EE. UU., se estima que el norovirus es la causa más frecuente de las enfermedades transmitidas por alimentos, lo que supone el 7-24% de los brotes de norovirus [13,14,18-20]. Aunque los alimentos pueden contaminarse en cualquier punto del proceso "*de la granja a la mesa*", la mayor parte de las enfermedades por norovirus transmitidas por alimentos son el resultado de la contaminación por parte de manipuladores de alimentos infectados durante la preparación [21]. Los alimentos listos para el consumo (como las verduras de hoja verde) y los alimentos manipulados después de la cocción son los productos más frecuentemente identificados y asociados a los brotes [21]. Cada uno de estos modos de transmisión presenta desafíos específicos en términos de prevención y control de la infección, como se discute a continuación.

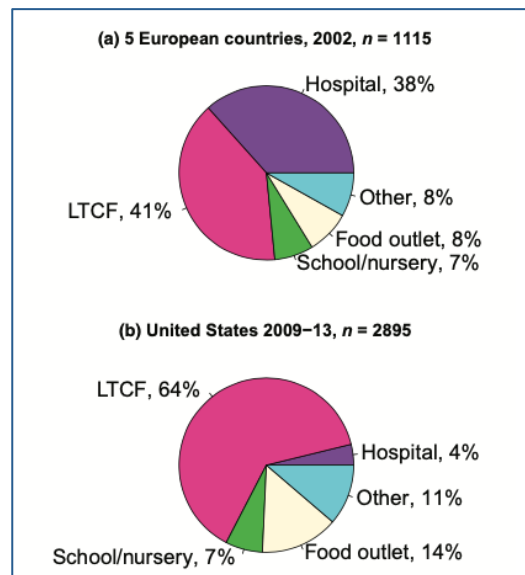


FIG. 1. Entorno de (a) los brotes de norovirus notificados en cinco países europeos con una amplia vigilancia, 2002, n = 1115, y (b) Estados Unidos, 2009-2013, n = 2895. Centros asistenciales de crónicos (LTCF). Adaptado de Lopman et al. [15] y Vega et al. [13].

Los altos niveles de virus que se eliminan en las heces y los vómitos [2], la baja dosis infectiva [3] y la estabilidad ambiental del virus [4] contribuyen a la capacidad de los norovirus de utilizar varios modos de transmisión (Tabla 1). Además, se ha informado de que la transmisión se produce antes de la aparición de los síntomas [22], en el periodo postsintomático y durante la fase subclínica [23]. Sin embargo, las pruebas disponibles actualmente sugieren que los individuos son menos infecciosos cuando son asintomáticos, y que los vómitos [23] están fuertemente asociados a la transmisión [24].

Importancia del genotipo de los norovirus para entender la transmisión

Los norovirus son un grupo de virus de ARN monocatenario genéticamente diversos. Se conocen seis genogrupos (G), dos de los cuales (I y II) suelen causar enfermedades humanas, y pueden subdividirse en nueve y 22 genotipos, respectivamente [5]. La inmunidad parece estar restringida en gran medida a los genogrupos o genotipos homotípicos [25]. Esta diversidad genética tiene importancia para la salud pública, ya que ciertos genotipos están asociados a diferentes modos de transmisión y, quizás, a la gravedad de la enfermedad. Los virus del genogrupo I se asocian con mayor frecuencia a brotes de origen alimentario e hídrico (Fig. 2). Por ejemplo, el virus GII.6, de reciente aparición, se asocia más a menudo con enfermedades transmitidas por los alimentos [26]. Por el contrario, los virus GII.4 están muy asociados a la transmisión de persona a persona y a los entornos sanitarios [27]. Los factores que pueden promover la transmisión del GII.4 en entornos cerrados incluyen una posible mayor duración de la excreción [25], vómitos más frecuentes [28] y una mayor supervivencia y resistencia a la desinfección [29,30]. Además, es probable que las infecciones por GII.4 sean de mayor gravedad y den lugar a más hospitalizaciones y muertes que los causados por otros virus GII o GI, incluso después de tener en cuenta la diferente combinación de casos de las poblaciones afectadas por los diferentes virus (es decir, los virus GII.4 causan principalmente brotes entre los ancianos en entornos sanitarios institucionalizados) [31].

Directrices actuales y evidencias de su eficacia

Gestión de brotes

Las instituciones sanitarias prestan servicios a poblaciones vulnerables y son los entornos más comunes de los brotes de norovirus. Por estas razones, estos entornos constituirán el centro de nuestros debates sobre cuestiones de control de la infección, pero la mayoría de estos principios también se aplican a otros entornos. La gestión de los brotes es un proceso de múltiples etapas: preparación, identificación, respuesta y evaluación [32]. Un equipo que permita organizar y programar las acciones de prevención y control de la infección facilita la contención de los brotes [33]. La capacidad de identificar un brote de norovirus lo antes posible es un aspecto clave para iniciar las medidas de control de la infección [8]. Aunque las medidas de control de brotes se basan en principios robustos de control de la infección [8,34], hay pocos datos que demuestren que la aplicación de medidas específicas de control de la infección disminuya la magnitud o la duración de los brotes de norovirus [35]. La evaluación de la eficacia de las medidas de control de la infección para los brotes de norovirus es una parte importante del proceso de elaboración de las directrices basadas en la evidencia [7,35,36], pero existen dificultades científicas para la realización de dichos estudios [37].

Los organismos de salud pública de países como Australia, Irlanda, el Reino Unido y Estados Unidos han publicado guías para gestionar los brotes de norovirus [7,8,36,38,39]. Algunas, como las del Reino Unido y los EE.UU., utilizan revisiones sistemáticas de la literatura y una clasificación de la importancia de cada recomendación. Para evaluar las evidencias, las guías de otros países apoyan sus recomendaciones en un enfoque más basado en la opinión de los expertos. Independientemente de los métodos utilizados, las directrices recientes suelen ser coherentes en cuanto a las medidas que recomiendan.

Los principales enfoques para prevenir y contener los brotes de norovirus que son comunes a varias directrices incluyen la aplicación de políticas relativas a la higiene de manos, el aislamiento de los pacientes

(separación de los pacientes sintomáticos) y la agrupación de los pacientes en función de los síntomas, la exclusión del personal del trabajo, las

restricciones a las visitas, la mejora de la limpieza y la desinfección del entorno y el cierre de las salas (Tabla 2) [7,8,33,36,38,39].

TABLA 1. Características que facilitan la transmisión de norovirus.

Características	Descripción
Baja dosis infecciosa	Las estimaciones de la dosis infecciosa oscilan entre 18 y 10 ³ partículas de virus [3]
Alto título de excreción	El pico de excreción oscila entre 10 ⁵ y 10 ⁹ partículas/gr. de heces [2]
Excreción prolongada	El virus puede detectarse hasta 8 semanas después del inicio de los síntomas, con una mediana de 4 semanas; se pueden detectar periodos de excreción aún más largos en individuos inmunodeprimidos [2,107].
Diversidad genética	Más de 30 genotipos (nueve GI y 22 GII) infectan a los humanos [5]. No hay inmunidad duradera [25,108]. Diferentes genotipos pueden infectar a los humanos a lo largo de su vida [25]
Estabilidad ambiental	Las partículas de norovirus pueden ser infecciosas durante 2 semanas en superficies ambientales y durante >2 meses en el agua [67,109]
Resistente a los desinfectantes comunes	Los sustitutos utilizados para determinar la eficacia de los productos desinfectantes registrados por la EPA tienen diferentes propiedades fisicoquímicas; por lo tanto, existen diferentes perfiles de desinfección y sobrestiman la eficacia de los productos desinfectantes [29,87].
Vómito	Los vómitos parecen ser una vía especialmente eficaz de propagación del norovirus. Los vómitos pueden producirse y dar lugar a una transmisión directa (cuando están en público), así como a la contaminación ambiental por las gotas de vómito [59,110]
Transmisión por múltiples vías	Los norovirus se transmiten por la vía fecal-oral y vómito-oral, y a través de una serie de modos específicos, como la transmisión por los alimentos, el agua, el medio ambiente y el contagio directo de persona a persona [6,13,21,57,64].
Adaptado de (4)	



FIG. 2. Distribución del genotipo de norovirus (GI, GII.4, GII no-4) por modo de transmisión (a) y por entorno del brote (b), así como modo de transmisión por entorno del brote (c), de 2.895 brotes de norovirus notificados a CaliciNet, 2009-2013. Adaptado de Vega et al. [13].

Higiene

Es necesario un conjunto de diferentes recomendaciones para la prevención y el control de los brotes de norovirus, debido a las diversas formas de transmisión por las que se propaga el norovirus y la falta de una "varita mágica" para reducir esta transmisión.

En general, debe promoverse activamente el cumplimiento de la higiene de manos entre el personal sanitario, los pacientes y los visitantes en las áreas de atención al paciente afectadas por brotes de gastroenteritis por norovirus. Durante los brotes, las manos deben lavarse con agua corriente y jabón durante un mínimo de 20 segundos después de atender a pacientes con infección sospechosa o confirmada [7,8]. Los datos de varios estudios indican que este método de higiene de las manos es una intervención eficaz para reducir el riesgo de norovirus [7,40-42].

A pesar de su uso generalizado, no hay pruebas concluyentes sobre la eficacia de los desinfectantes de manos a base de alcohol para el norovirus [29,43-45]. Por lo tanto, durante los brotes, deben utilizarse como complemento del lavado de manos [8].

La aerosolización de los norovirus y el contacto directo y estrecho con un individuo infectado contribuyen al alto riesgo de transmisión [46]. Por lo tanto, el uso de equipos de protección personal adecuados, es decir, guantes y mascarillas, especialmente al limpiar los vómitos, es otra medida para limitar la propagación de la infección por norovirus al personal de los centros sanitarios [7]. Durante un brote, el equipo de protección personal debe ser desechable y de un solo uso [7,39].

Limpieza y desinfección

La mejora de los protocolos de limpieza y desinfección puede controlar y prevenir la propagación del norovirus [47-49]. La limpieza debe ser más frecuente y se debe prestar más atención a las zonas de mucho tránsito y a las superficies que se tocan con más frecuencia, como los pomos de las puertas y los

teléfonos [4,7,8]. Para la desinfección, se recomienda una solución de lejía con una concentración mínima de 1000 ppm. de hipoclorito de sodio preparada diariamente [8]. Los resultados de varios estudios han demostrado que la lejía desinfecta eficazmente el norovirus mejor que otros productos, como los basados en el amonio cuaternario [50-53]. En las zonas en las que no se dispone de lejía o ésta puede ser corrosiva para los materiales, existen productos regulados por la EPA, en particular la lista G, que pueden ser eficaces contra los norovirus [54]. La limpieza y la desinfección deben realizarse desde las zonas no afectadas a las afectadas, teniendo cuidado de limpiar desde las zonas poco contaminadas a las muy contaminadas [36]. Se puede tener en cuenta también la limpieza con vapor para los muebles, alfombras, sillas y otros tejidos, que puedan verse afectados por la lejía [7,36].

Aislamiento y agrupación

El aislamiento, la agrupación de pacientes en función de sus síntomas y la exclusión del personal, de otros pacientes y de los visitantes sintomáticos constituyen otras estrategias recomendadas para el control de las infecciones [7,8,33,36,38,39]. Estas estrategias pueden prevenir la intensidad de transmisión secundaria y disminuir la duración del brote [55-59]. Aunque la mayoría de las directrices recomiendan agrupar a los pacientes en función de su estado sintomático, asintomático expuesto y asintomático no expuesto [7,8,33,36,38,39], como mínimo, los pacientes sintomáticos deben ser aislados en una única sala o unidad asistencial para minimizar la transmisión secundaria [39]. Varias guías subrayan que los pacientes sintomáticos no deben ser trasladados a otras salas/unidades dentro del centro o entre centros hasta al menos 48 horas después de que se hayan resuelto los síntomas, con el fin de reducir la propagación de la infección a zonas o centros no afectados [7,8,33,36,38]. Para minimizar la propagación del norovirus entre grupos de pacientes, el personal de las instituciones sanitarias debe atender a un mismo grupo de pacientes a la vez, y se debe limitar el movimiento del personal entre grupos de pacientes. En particular, el personal asignado a los pacientes sintomáticos debe cumplir estrictamente

todas las políticas de control de infecciones con más intensidad [7].

La ausencia del personal durante la enfermedad y durante al menos 48 horas después de la resolución de los síntomas puede reducir la transmisión a los pacientes durante las fases sintomática y post-sintomática de la infección [60]. Las políticas de remuneración de la baja laboral por enfermedad en las instituciones sanitarias y no penalizar a los trabajadores enfermos pueden ayudar a evitar que el personal trabaje mientras está infectado [8], pero estas medidas también pueden tener consecuencias no deseadas, como la escasez de personal [11,61].

Se recomienda encarecidamente minimizar el acceso de los visitantes y del personal no esencial a las zonas afectadas y excluir a los visitantes sintomáticos. Como los visitantes pueden no estar informados sobre el norovirus, las instalaciones pueden proporcionar material formativo que describa los riesgos de transmisión del norovirus y las medidas para prevenir la infección [7,33,39].

Por último, y quizá lo más controvertido, algunas directrices recomiendan cerrar las unidades, o parte de ellas, a los nuevos ingresos o traslados [7,8,33,36,38,39]. La mayoría de los datos sugieren que el cierre de las salas es eficaz para reducir el número de casos y la duración de los brotes [12,46,62].

Estructura organizativa y respuesta

Un tema común en varias guías nacionales es el valor de un equipo organizado dentro de una institución sanitaria que sea capaz de dar una respuesta oportuna a los brotes [36,38,39]. Un departamento que sea responsable de identificar y aplicar las recomendaciones puede agilizar la puesta en marcha de protocolos y medidas de control de la infección [63].

La notificación de los brotes de norovirus por parte de las instituciones sanitarias a las autoridades de salud pública correspondientes puede ayudar a controlar el brote y, en última instancia, mediante la recopilación

de datos de vigilancia, proporcionar pruebas que respalden acciones específicas [7,8,33,36,38,39].

Manipulación de alimentos

Los brotes transmitidos por los alimentos pueden surgir de varios de puntos de contaminación, es decir, durante la producción, el procesamiento, la preparación o el servicio. Los manipuladores de alimentos infectados que contaminan los alimentos listos para el consumo son la fuente más común de brotes de norovirus transmitidos por alimentos [21]. Las verduras de hoja verde, las frutas y los mariscos, todos los cuales se consumen comúnmente crudos o poco cocinados, son los productos alimenticios más comúnmente declarados como causa de brotes de norovirus transmitidos por alimentos [21,64].

Determinar si los alimentos son la causa del brote lo antes posible puede facilitar la retirada de los alimentos implicados o la exclusión de los manipuladores de alimentos infectados, limitando así tanto la exposición primaria a los alimentos como la propagación secundaria de la infección por norovirus [21,64].

Los alimentos contaminados y los utensilios expuestos deben retirarse y desinfectarse adecuadamente, al igual que las zonas comunes contaminadas, como los comedores [8,9,39]. Al igual que el personal sanitario, los manipuladores de alimentos deben permanecer sin trabajar durante al menos 48 horas después de la resolución de los síntomas [65,66]. Para prevenir los brotes de norovirus transmitidos por los alimentos es importante garantizar que el personal que participa en la preparación, el almacenamiento y el servicio de los alimentos cumpla el Código Alimentario de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. [8,9,34].

Dos medidas clave de control de la infección específicas para los servicios alimentarios son evitar el contacto de las manos con los alimentos listos para el consumo y la presencia de responsables de cocina con formación en seguridad alimentaria [9].

TABLA 2. Resumen de las directrices de control de infecciones para la prevención y gestión de brotes de norovirus en entornos sanitarios	
Tipo de control de la infección	Estrategia del control de la infección
Identificación de brotes	Definir el inicio del brote: permite iniciar medidas reforzadas de control de la infección por norovirus Dos o más pacientes asociados con gastroenteritis con inicio en un plazo de 24-48 horas entre sí Utilizar los criterios clínicos y epidemiológicos de Kaplan para identificar el brote de norovirus, si no se dispone de análisis de laboratorio clínico: Heces negativas para bacterias Duración media de la enfermedad de 12-60 h Vómitos en >50% de los casos Periodo de incubación de 24-48 h
Higiene	Lavarse las manos con jabón y agua corriente caliente durante un mínimo de 20 segundos antes y después de estar en contacto con los pacientes, después de ir al baño y/o antes y después de comer Utilizar el equipo de protección personal (EPP) adecuado Guantes: si se está en contacto directo con pacientes sintomáticos Mascarillas: si existe un riesgo potencial de aerosolización, por ejemplo, vómitos. Batas: si existe un riesgo potencial de salpicaduras Gafas/protectores faciales: si existe un riesgo potencial de salpicaduras Cambiar el EPP con frecuencia
Limpieza y desinfección	Aumentar la frecuencia de limpieza y desinfección de áreas de alto tráfico y áreas implicadas Limpie y desinfecte desde las zonas no afectadas hasta las afectadas Limpiar las zonas de cualquier material orgánico Desinfectar todas las superficies con sodio recién preparado al 0,1% (1000 p.p.m.) de hipoclorito de sodio recién preparado (lejía) Limpie las alfombras con detergente y agua caliente, y seguir con la limpieza a vapor Limpie con vapor todos los muebles que puedan resultar dañados por la lejía Deseche todos los paños desechables en bolsas de riesgo biológico Lave todos los paños no desechables, es decir, la ropa de cama mantas, toallas y ropa.
Aislamiento/agrupación y traslado de pacientes	Separe a los pacientes según sean sintomáticos, asintomáticos expuestos o asintomáticos no expuestos Limite el movimiento y el traslado de los pacientes sintomáticos
Exclusión y agrupación del personal	Excluir al personal enfermo durante al menos 48 h después de la resolución de los síntomas Asignar al personal a cada agrupación de pacientes
Visitantes	Limitar las visitas a las salas implicadas Limitar los visitantes sintomáticos hasta 48 h después de la resolución de los síntomas Proporcionar material educativo que describa los riesgos de la transmisión del norovirus y las medidas para prevenir la infección
Cierre de salas	Considerar el cierre de la unidad o sala a nuevos ingresos y traslados
Notificación de los brotes	Notificar a los departamentos de salud locales o estatales de acuerdo con la normativa de salud pública local y estatal
Seguridad alimentaria	Deseche los alimentos expuestos Excluir al personal manipulador enfermo durante al menos 48 horas tras la resolución de los síntomas Cierre los comedores colectivos Garantizar la correcta preparación, almacenamiento y servicio de los alimentos Eliminar el contacto de las manos desnudas con los alimentos listos para comer
Adaptado de [7], [8], [36], y [39].	

Implicaciones de la estabilidad ambiental del norovirus humano

La infectividad del norovirus fuera del huésped humano está influida por las características intrínsecas del virus, como las propiedades fisicoquímicas (resistencia térmica y a la desecación) y las características extrínsecas (tipos de superficie). El virus Norwalk sembrado en aguas subterráneas

durante al menos 61 días seguía siendo capaz de infectar a voluntarios humanos [67]. Aunque los norovirus humanos todavía no pueden cultivarse in vitro [68], los virus cultivables, es decir, el colifago MS2 (MS2), el norovirus murino (MNV) y el calicivirus felino (FCV), se han utilizado ampliamente para evaluar el uso de capacidades fisicoquímicas para predecir la infectividad del norovirus humano [69-71]. Dichos estudios basados en virus sustitutos han estimado que el norovirus humano podría

permanecer potencialmente infeccioso en alimentos congelados (-20°C), alimentos refrigerados ($\leq 10^{\circ}\text{C}$) y fómites hasta 6 meses [72,73], hasta 7 días [74,75] y ≥ 7 días [76], respectivamente. La estabilidad ($<1 \log_{10}$ de pérdida de infectividad durante 1 h de contacto) del virus en las manos también se demostró en un estudio in vivo con FCV y MNV [77]. Además, el norovirus puede transferirse fácilmente entre las manos y las superficies a través del contacto casual, lo que probablemente contribuye a la propagación del norovirus en la comunidad [3,78,79].

Otras consideraciones sobre las intervenciones frente al norovirus

La recomendación del lavado de manos con jabón procede de que el jabón, en varios experimentos in vivo, ha demostrado ser más eficaz para eliminar los virus de las manos que los agentes tópicos (por ejemplo, los desinfectantes de manos a base de alcohol) [41,45]. Sin embargo, se dispone de pocos datos sobre el nivel y la frecuencia de la contaminación de las manos de los individuos infectados, por lo que sigue siendo incierto si el lavado de manos por sí solo es suficiente para reducir el riesgo [80]. Además, el cumplimiento del lavado de manos es un problema general, con implicaciones para una serie de patógenos asociados a la atención sanitaria, y no sólo para el norovirus.

Los desinfectantes de manos a base de alcohol pueden utilizarse como complemento, pero no como sustituto del lavado de manos durante los brotes de norovirus [7,81]. Varios estudios han respaldado la actividad virucida de los desinfectantes de manos a base de alcohol contra el norovirus humano y múltiples sustitutos [29,43,52,77]; otros ingredientes activos (por ejemplo, el clorito de benzalconio (Quat), el triclosán o la clorhexidina) no fueron eficaces [29]. Sin embargo, el valor (es decir, la eficacia) de los desinfectantes a base de alcohol está en función de (i) su capacidad para inactivar los virus, que depende tanto de la formulación como de la forma en que se ensayan in vitro o in vivo [29,41,77,82,83] y (ii) el cumplimiento, que incluye tanto la frecuencia de uso como la aplicación adecuada [34]. En general, la falta de datos sobre la eficacia en el mundo real dificulta la generalización de las afirmaciones basadas

simplemente en experimentos in vitro o in vivo sobre una formulación concreta. Por ello, se justifica la realización de estudios más exhaustivos.

Hay poca información sobre la carga biológica del norovirus en las superficies duras, pero datos recientes han demostrado que las superficies de unos pocos objetos de alto contacto (es decir, pomos de las puertas, asientos de los inodoros y grifos) pueden estar contaminadas con hasta 104 partículas de virus por objeto (datos no publicados), lo que sugiere fuertemente que se necesitan reducciones en los niveles de 3-4 $\log_{10}$ para eliminar la contaminación por norovirus en las superficies de alto contacto [7,8]. El uso de una solución de hipoclorito de sodio (≥ 1000 p.p.m.) sigue siendo fiable para conseguir una reducción superior a 3 $\log_{10}$ del norovirus humano en las superficies, pero se recomienda encarecidamente la limpieza previa a su aplicación, para reducir la carga orgánica fecal [7,8,48]. Los productos registrados por la EPA que se declaran eficaces contra el norovirus humano (por ejemplo, la lista G) pueden considerarse como alternativas.

Sin embargo, hay que tener cuidado, ya que el FCV, que se utiliza oficialmente para las declaraciones de eficacia contra el norovirus humano en los productos registrados por la EPA [54], no es el virus sustituto más resistente para predecir la inactivación del norovirus humano [29,71,86,87]. Sin embargo, algunos productos registrados recientemente por la EPA, que afirmaban tener actividad antiviral contra el norovirus, proporcionaron información adicional sobre la eficacia contra otros virus sustitutos del norovirus, como el MNV. La utilización de múltiples sustitutos del norovirus que demuestren su eficacia contra el norovirus puede permitir una selección más conservadora de los desinfectantes adecuados.

Además, el protocolo de pruebas de la EPA permite una mayor duración del contacto entre el desinfectante y el inóculo (normalmente ≥ 5 minutos), mientras que un tiempo de exposición más corto (1-3 minutos o menos) es la práctica más probable, reduciendo potencialmente la eficacia de estos desinfectantes [84,85]. Por lo tanto, se recomienda encarecidamente que se sigan estrictamente las

instrucciones del fabricante para conseguir la eficacia que se pretende.

Tanto las manos como las superficies contaminadas pueden contribuir a la transmisión del norovirus a través de las interacciones regulares entre las manos y su entorno, por lo que las intervenciones sobre las manos y las superficies deben complementarse entre sí. Es importante señalar las limitaciones de estas intervenciones higiénicas tradicionales. En particular, si se logra una descontaminación suficiente, las superficies de las zonas de alto riesgo de contaminación (por ejemplo, los aseos) son susceptibles de volver a contaminarse por el contacto con portadores afectados o asintomáticos. Sin embargo, los efectos de la desinfección de superficies o del lavado de manos son transitorios, ya que los desinfectantes químicos comerciales no tienen ninguna actividad antimicrobiana residual [4].

Además de tener una eficacia probada contra el norovirus, los desinfectantes químicos deben cumplir otros requisitos, como una baja toxicidad para el personal y un bajo riesgo de dañar los materiales de superficie contaminados [88]. Se están considerando nuevos métodos de desinfección como alternativas o complementos a las intervenciones higiénicas tradicionales, pero es necesario seguir investigando (Tabla 3) [89-94].

Investigaciones futuras

Los avances en la tecnología de desinfección para uso medioambiental y en seguridad alimentaria pueden orientar las directrices para las prácticas de control de infecciones [95,96]. Una tecnología con éxito, como la alta presión hidrostática, puede tener el potencial de ser utilizada en la seguridad alimentaria [97-100]. A

falta de desarrollar un sistema de cultivo celular de norovirus, los sustitutos de norovirus como el virus de Tulane, el calicivirus entérico porcino, el MNV y el FCV pueden ayudar a evaluar mejor la eficacia de las prácticas de limpieza y desinfección. [98,100].

Los estudios futuros deben orientarse a la evaluación cuantitativa de la contaminación por norovirus en cada etapa del ciclo de transmisión de la infección. Los estudios observacionales cuidadosamente diseñados o, preferiblemente, los ensayos de intervención pueden ayudar a responder a la pregunta de si el agrupamiento y/o el cierre de unidades por sí solos o junto con otras estrategias, como la limpieza y la desinfección, son eficaces para controlar los brotes de norovirus.

También se está avanzando en el desarrollo de una vacuna contra el norovirus [101-105]. En consecuencia, hay una serie de posibles estrategias (por ejemplo, vacunar a los trabajadores sanitarios o a los residentes de las residencias de ancianos) que requerirán una cuidadosa evaluación. Ninguno de estos avances en la prevención de infecciones se producirá de forma aislada, por lo que deberán evaluarse los costes y beneficios tanto de las intervenciones individuales como de las combinaciones [10,106].

Descargo de responsabilidad y transparencia

Los resultados y las conclusiones de este artículo son de los autores y no representan necesariamente la opinión de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses que declarar.

TABLA 3. Lista de tecnologías alternativas de desinfección de superficies disponibles para los norovirus humanos

Desinfectante o proceso de desinfección	Propuesta de aplicación	Eficacia
Película de dióxido de titanio fluorado [95]	Autodesinfección de superficies	La actividad antimicrobiana de superficies recubiertas de dióxido de titanio fluorado (TiO ₂) se activa mediante luz fluorescente. Tras 60 minutos de exposición a la luz fluorescente (10 IW/cm ²), las superficies recubiertas de TiO ₂ fluorado redujeron la infectividad de MS2 ^a , FCV ^b y MNV-1 ^c en 1,7, 2,6 y 2,6 log ₁₀ , respectivamente
Ozono gaseoso [92]	Descontaminación de superficies extensas	El ozono gaseoso a 20-25 p.p.m. inactivó el FCV en 5 log ₁₀ tras 20 minutos de exposición. La eficacia del ozono gaseoso no se vio influida por el tamaño de la sala de ensayos (34-47,6 m ³), la ubicación de la contaminación viral o el tipo de superficie
Peróxido de hidrógeno gaseoso [91]	Descontaminación de superficies extensas	El gas de peróxido de hidrógeno (peróxido de hidrógeno al 12%) inactivó el MNV-1 en más de 3 log ₁₀ en una sala de pruebas (7 x 5 x 2,7 m ³). La eficacia de la desinfección de superficies no se vio influida por la ubicación de la contaminación vírica ni por el tipo de superficie
Agua superoxidada (ácido hipocloroso) [90]	Desinfectante en contacto con los alimentos	Agua superoxidada (solución de ácido hipocloroso: 188 p.p.m. Cl ₂ , pH entre 5,5 y 6,2), generada electrolíticamente a partir de una solución diluida de NaCl, inactivada MS2 secada en superficies (acero inoxidable y baldosas de cerámica) por ≥3 log ₁₀ después de 1 min de tiempo de contacto
Vapor saturado [93]	Superficies en contacto con alimentos	El vapor de agua saturado mediante VaporJet 2400 (Advanced Vapor Technologies, Seattle, WA, USA) inactivó el MS2 secado en superficies de arcilla en >3 log ₁₀ tras 2 s de exposición
Vapor-ultrasonido [94]	Superficies en contacto con alimentos	El vapor (130°C) en combinación con ultrasonidos (30-40 kHz) aplicado con la técnica SonoSteam [®] inactivó FCV y MS2 en >4 log ₁₀ después de 1 s, y MNV-1 en 3,7 log ₁₀ después de 3 s
a El colifago MS2, un virus de ARN monocatenario no envuelto (+), clasificado en la familia Leviviridae, género Levivirus; una cepa modelo para los virus entéricos humanos [69]. b Calicivirus felino, un virus de ARN monocatenario no envuelto (+), clasificado en la familia Caliciviridae, género Vesivirus; un sustituto del norovirus humano [71]. c Norovirus murino, un virus de ARN monocatenario no envuelto (+), clasificado en la familia Caliciviridae, género Norovirus; un sustituto del norovirus humano [70].		

Referencias

- Hall AJ, Lopman BA, Payne DC et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1198–1205.
- Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1553–1557.
- Teunis PF, Moe CL, Liu P et al. Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol* 2008; 80: 1468–1476.
- Lopman B, Gastanaduy P, Park GW, Hall AJ, Parashar UD, Vinje J. Environmental transmission of norovirus gastroenteritis. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 96–102.
- Green K. Caliciviridae: the noroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields' virology*, 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 583–609.
- Kroneman A, Verhoef L, Harris J et al. Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the Foodborne Viruses in Europe network from 1 July 2001 to 30 June 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2959–2965.
- MacCannell T, Umscheid CA, Agarwal RK et al. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 939–969.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1–18.
- US Food and Drug Administration. Food code 2013. College Park, MD: US Health and Human Services, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Food/GuidanceRegulation/RetailFoodProtection/FoodCode/UCM374510.pdf> (last accessed 13 April 2014).
- Lee BY, Wettstein ZS, McGlone SM et al. Economic value of norovirus outbreak control measures in healthcare settings. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 640–646.
- Daniel J, Cepeda JA, Cameron F, Cloy K, Wishart D, Templeton KE. Epidemiology and costs associated with norovirus outbreaks in NHS Lothian, Scotland 2007–2009. *J Hosp Infect* 2011; 79: 354–358.
- Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB et al. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002–2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1827–1834.

13. Vega E, Barclay L, Gregoricus N, Shirley SH, Lee D, Vinje J. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 147–155.
14. Hall AJ, Wikswo ME, Manikonda K, Roberts VA, Yoder JS, Gould LH. Acute gastroenteritis surveillance through the national outbreak reporting system, United States. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1305–1309.
15. Lopman B, Vennema H, Kohli E et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet* 2004; 363: 682–688.
16. Wikswo ME, Hall AJ, Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact—United States, 2009–2010. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61: 36: 1–12.
17. Lopman BA, Adak GK, Reacher MH, Brown DW. Two epidemiologic patterns of norovirus outbreaks: surveillance in England and Wales, 1992–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 71–77.
18. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 7–15.
19. Lopman B, van Duynhoven Y, Hanon FX et al. Laboratory capability in Europe for foodborne viruses. *Euro Surveill* 2002; 7: 61–65.
20. Verhoef L, Vennema H, van Pelt W et al. Use of norovirus genotype profiles to differentiate origins of foodborne outbreaks. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 617–624.
21. Hall AJ, Eisenbart VG, Etingue AL, Gould LH, Lopman BA, Parashar UD. Epidemiology of foodborne norovirus outbreaks, United States, 2001–2008. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1566–1573.
22. Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS. Norovirus infections in 39 symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3996–4005.
23. Sukhrie FH, Teunis P, Vennema H et al. Nosocomial transmission of norovirus is mainly caused by symptomatic cases. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 931–937.
24. O'Neill PD, Marks PJ. Bayesian model choice and infection route modelling in an outbreak of norovirus. *Stat Med* 2005; 24: 2011–2024.
25. Saito M, Goel-Apaza S, Espetia S et al. Multiple norovirus infections in a birth cohort in a Peruvian periurban community. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 483–491.
26. Leshem E, Barclay L, Wikswo M et al. Genotype G1.6 norovirus, United States, 2010–2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1317–1320.
27. Leshem E, Wikswo M, Barclay L et al. Effects and clinical significance of G1.4 Sydney norovirus, United States, 2012–2013. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1231–1238.
28. Huhti L, Szakal ED, Puustinen L et al. Norovirus G1.4 causes a more severe gastroenteritis than other noroviruses in young children. *J Infect Dis* 2011; 203: 1442–1444.
29. Park GW, Barclay L, Macinga D, Charbonneau D, Pettigrew CA, Vinje J. Comparative efficacy of seven hand sanitizers against Murine norovirus, Feline calicivirus, and G1.4 norovirus. *J Food Prot* 2010; 73: 2232–2238.
30. Gentry J, Vinje J, Lipp EK. A rapid and efficient method for quantitation of genogroups I and II norovirus from oysters and application in other complex environmental samples. *J Virol Methods* 2009; 156: 59–65.
31. Desai R, Hembree CD, Handel A et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 189–193.
32. Connolly MA, World Health Organization, eds. Communicable disease control in emergencies: a field manual. Geneva: WHO, 2005. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546166_eng.pdf?ua=1 (accessed 13 April 2014).
- New Zealand Ministry of Health. Guidelines for the management of norovirus outbreaks in hospitals and elderly care institutions, 2009. Available at: http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/guidelines-management-norovirus_0.pdf (accessed 13 April 2014).
- Said MA, Perl TM, Sears CL. Healthcare epidemiology: gastrointestinal flu: norovirus in health care and long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1202–1208.
- Harris JP, Lopman BA, O'Brien SJ. Infection control measures for norovirus: a systematic review of outbreaks in semi-enclosed settings. *J Hosp Infect* 2010; 74: 1–9.
- Health Protection Agency, British Infection Association, Healthcare Infection Society, Infection Prevention Society, National Concern for Healthcare Infections, National Health Service Confederation. Guidelines for the management of norovirus outbreaks in acute and community health and social care settings, 2012. Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317131639453 (accessed 13 April 2014).
- Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 282–288.
- National Disease Surveillance Centre Ireland. National guidelines on the management of outbreaks of norovirus infection in healthcare settings, 2004. Available at: https://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/Gastroenteric/Viral-Gastroenteritis/Publications/File,1194_en.pdf (accessed 13 April 2014).
- Communicable Disease Network Australia. Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to norovirus or suspected viral agents in Australia, 2010. Available at: [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-norovirus.htm/\\$File/norovirus-guidelines.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-norovirus.htm/$File/norovirus-guidelines.pdf) (accessed 13 April 2014).
- Cheng VC, Wong LM, Tai JW et al. Prevention of nosocomial transmission of norovirus by strategic infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 229–237.
- Liu P, Yuen Y, Hsiao HM, Jaykus LA, Moe C. Effectiveness of liquid soap and hand sanitizer against Norwalk virus on contaminated hands. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 394–399.
- Blaney DD, Daly ER, Kirkland KB, Tongren JE, Kelso PT, Talbot EA. Use of alcohol-based hand sanitizers as a risk factor for norovirus outbreaks in long-term care facilities in Northern New England: December 2006 to March 2007. *Am J Infect Control* 2011; 39: 296–301.
- Macinga DR, Sattar SA, Jaykus LA, Arbogast JW. Improved inactivation of nonenveloped enteric viruses and their surrogates by a novel alcohol-based hand sanitizer. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 5047–5052.
- Bolton SL, Kotwal G, Harrison MA, Law SE, Harrison JA, Cannon JL. Sanitizer efficacy against murine norovirus, a surrogate for human norovirus, on stainless steel surfaces when using three application methods. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 1368–1377.
- Sickbert-Bennett EE, Weber DJ, Gergen-Teague MF, Sobsey MD, Samsa GP, Rutala WA. Comparative efficacy of hand hygiene agents in the reduction of bacteria and viruses. *Am J Infect Control* 2005; 33: 67–77.
- Harris JP, Lopman BA, Cooper BS, O'Brien SJ. Does spatial proximity drive norovirus transmission during outbreaks in hospitals? *BMJ Open* 2013; 3(7): doi: 10.1136/bmjopen-2013-003060.
- Heijne JC, Teunis P, Morroy G et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 24–30.

48. Park GW, Sobsey MD. Simultaneous comparison of murine norovirus, feline calicivirus, coliphage MS2, and GII.4 norovirus to evaluate the efficacy of sodium hypochlorite against human norovirus on a fecally soiled stainless-steel surface. *Foodborne Pathog Dis* 2011; 8: 1005–1010.
49. Sandora TJ, Shih MC, Goldmann DA. Reducing absenteeism from gastrointestinal and respiratory illness in elementary school students: a randomized, controlled trial of an infection-control intervention. *Pediatrics* 2008; 121: e1555–e1562.
50. Feliciano L, Li J, Lee J, Pascall MA. Efficacies of sodium hypochlorite and quaternary ammonium sanitizers for reduction of norovirus and selected bacteria during ware-washing operations. *PLoS One* 2012; 7: 71. e50273.
51. Girard M, Ngazoa S, Mattison K, Jean J. Attachment of noroviruses to stainless steel and their inactivation, using household disinfectants. *J Food Prot* 2010; 73: 400–404.
52. Tung G, Macinga D, Arbogast J, Jaykus LA. Efficacy of commonly used disinfectants for inactivation of human noroviruses and their surrogates. *J Food Prot* 2013; 76: 1210–1217.
53. Barker J, Vipond IB, Bloomfield SF. Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of norovirus contamination via environmental surfaces. *J Hosp Infect* 2004; 58: 42–49.
54. US Environmental Protection Agency. List G: EPA's registered antimicrobial products effective against norovirus (Norwalk-like virus), 2009. Available at: http://www.epa.gov/oppad001/list_g_noro_virus.pdf (accessed 14 April 2014).
55. Wadl M, Scherer K, Nielsen S et al. Food-borne norovirus outbreak at a military base, Germany, 2009. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 30.
56. Vinnard C, Lee I, Linkin D. Successful control of a norovirus outbreak among attendees of a hospital teaching conference. *Am J Infect Control* 2012; 40: 73–74.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus outbreak in an elementary school—District of Columbia, February 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 56: 1340–1343.
58. Illingworth E, Taborn E, Fielding D, Cheesbrough J, Diggle PJ, Orr D. Is 77. closure of entire wards necessary to control norovirus outbreaks in hospital? Comparing the effectiveness of two infection control strategies. *J Hosp Infect* 2011; 79: 32–37.
59. Cheng FW, Leung TF, Lai RW, Chan PK, Hon EK, Ng PC. Rapid control of norovirus gastroenteritis outbreak in an acute paediatric ward. *Acta Paediatr* 2006; 95: 581–586.
60. Vivancos R, Sundkvist T, Barker D, Burton J, Nair P. Effect of exclusion policy on the control of outbreaks of suspected viral gastroenteritis: analysis of outbreak investigations in care homes. *Am J Infect Control* 2010; 38: 139–143.
61. 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: 263–267.
62. Kanerva M, Maunula L, Lappalainen M, Mannonen L, von Bonsdorff CH, Anttila VJ. Prolonged norovirus outbreak in a Finnish tertiary care hospital caused by GII.4-2006b subvariants. *J Hosp Infect* 2009; 71: 206–213.
63. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 141–173.
64. Bitler EJ, Matthews JE, Dickey BW, Eisenberg JN, Leon JS. Norovirus outbreaks: a systematic review of commonly implicated transmission routes and vehicles. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1563–1571.
65. Greig JD, Lee MB, Harris JE. Review of enteric outbreaks in prisons: effective infection control interventions. *Public Health* 2011; 125: 222–228.
66. Thornley CN, Hewitt J, Perumal L et al. Multiple outbreaks of a novel norovirus GII.4 linked to an infected post-symptomatic food handler. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1585–1597.
- Seitz SR, Leon JS, Schwab KJ et al. Norovirus infectivity in humans and persistence in water. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 6884–6888.
- Papafragkou E, Hewitt J, Park GW, Greening G, Vinje J. Challenges of culturing human norovirus in three-dimensional organoid intestinal cell culture models. *PLoS One* 2013; 8: e63485.
- Jones MV, Bellamy K, Alcock R, Hudson R. The use of bacteriophage MS2 as a model system to evaluate virucidal hand disinfectants. *J Hosp Infect* 1991; 17: 279–285.
- Wobus CE, Thackray LB, Virgin HW 4th. Murine norovirus: a model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol* 2006; 80: 5104–5112.
- US Environmental Protection Agency. Initial virucidal effectiveness test using feline calicivirus as surrogate for norovirus. Washington, DC: EPA, 2001. Available at: http://www.epa.gov/oppad001/pdf_files/initial_virucidal_test.pdf (accessed 14 April 2014).
- Baert L, Uyttendaele M, Vermeersch M, Van Coillie E, Debevere J. Survival and transfer of murine norovirus 1, a surrogate for human noroviruses, during the production process of deep-frozen onions and spinach. *J Food Prot* 2008; 71: 1590–1597.
- Butot S, Putallaz T, Sanchez G. Effects of sanitation, freezing and frozen storage on enteric viruses in berries and herbs. *Int J Food Microbiol* 2008; 126: 30–35.
- Lamhoujeb S, Fliss I, Ngazoa SE, Jean J. Evaluation of the persistence of infectious human noroviruses on food surfaces by using real-time nucleic acid sequence-based amplification. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 3349–3355.
- Verhaelen K, Bouwknegt M, Lodder-Verschoor F, Rutjes SA, de Roda Husman AM. Persistence of human norovirus GII.4 and GI.4, murine norovirus, and human adenovirus on soft berries as compared with PBS at commonly applied storage conditions. *Int J Food Microbiol* 2012; 160: 137–144.
- D'Souza DH, Sair A, Williams K et al. Persistence of caliciviruses on environmental surfaces and their transfer to food. *Int J Food Microbiol* 2006; 108: 84–91.
- Sattar SA, Ali M, Tetro JA. In vivo comparison of two human norovirus surrogates for testing ethanol-based handrubs: the mouse chasing the cat! *PLoS One* 2011; 6: e17340.
- Kotwal G, Cannon JL. Environmental persistence and transfer of enteric viruses. *Curr Opin Virol* 2014; 4C: 37–43.
- Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control* 2010; 38: S25–S33.
- Liu P, Escudero B, Jaykus LA et al. Laboratory evidence of Norwalk virus contamination on the hands of infected individuals. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 7875–7881.
- Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization. CDC/WHO Hand Hygiene Guidelines crosswalk. *Jt Comm Perspect* 2008; 28: 4–7.
- Edmonds SL, Mann J, McCormack RR et al. SaniTwice: a novel approach to hand hygiene for reducing bacterial contamination on hands when soap and water are unavailable. *J Food Prot* 2010; 73: 2296–2300.
- Liu P, Macinga DR, Fernandez ML et al. Comparison of the activity of alcohol-based handrubs against human noroviruses using the finger-pad method and quantitative real-time PCR. *Food Environ Virol* 2011; 3: 35–42.
- Rutala WA, Weber DJ. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee HICPAC. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/disinfection_nov_2008.pdf (last accessed 14 April 2014).

85. Sattar SA, Springthorpe VS, Adegbunrin O, Zafer AA, Busa M. A disc-90. based quantitative carrier test method to assess the virucidal activity of chemical germicides. *J Virol Methods* 2003; 112: 3–12.
86. Park GW, Linden KG, Sobsey MD. Inactivation of murine norovirus, 91. feline calicivirus and echovirus 12 as surrogates for human norovirus (NoV) and coliphage (F+) MS2 by ultraviolet light (254 nm) and the effect of cell association on UV inactivation. *Lett Appl Microbiol* 2011; 52: 162–167.
87. Cannon JL, Papafragkou E, Park GW, Osborne J, Jaykus LA, Vinje J. Surrogates for the study of norovirus stability and inactivation in the environment: a comparison of murine norovirus and feline 93. calicivirus. *J Food Prot* 2006; 69: 2761–2765.
88. Russell AD, Hugo WB, Ayliffe GAJ, eds. Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization, 3rd edn. Oxford: 94. Blackwell Scientific, 1999.
89. Park GW, Boston DM, Kase JA, Sampson MN, Sobsey MD. Evaluation of liquid- and fog-based application of sterilox hypochlorous acid solution for surface inactivation of human norovirus. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 4463–4468.
96. Li J, Predmore A, Divers E, Lou F. New interventions against human 109. norovirus: progress, opportunities, and challenges. *Annu Rev Food Sci Technol* 2012; 3: 331–352.
97. Tibollo S, Cesari C, Colucci ME et al. High hydrostatic pressure activity 110. on the disinfection of clams artificially contaminated with feline calicivirus. *Ann Ig* 2013; 25: 201–208.
98. Li X, Ye M, Neetoo H, Golovan S, Chen H. Pressure inactivation of Tulane virus, a candidate surrogate for human norovirus and its potential application in food industry. *Int J Food Microbiol* 2013; 162: 37–42.
99. Li X, Chen H, Kingsley DH. The influence of temperature, pH, and water immersion on the high hydrostatic pressure inactivation of GI.1 and GII.4 human noroviruses. *Int J Food Microbiol* 2013; 167: 138–143.
100. Hirnstein KA, Kniel KE. Inactivation of internalized and surface contaminated enteric viruses in green onions. *Int J Food Microbiol* 2013; 166: 201–206.
101. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med* 2011; 365: 2178–2187.
102. Blazevic V, Lappalainen S, Nurminen K, Huhti L, Vesikari T. Norovirus VLPs and rotavirus VP6 protein as combined vaccine for childhood gastroenteritis. *Vaccine* 2011; 29: 8126–8133.
103. Velasquez LS, Shira S, Berta AN et al. Intranasal delivery of Norwalk virus-like particles formulated in an in-situ gelling, dry powder vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 5221–5231.
104. Tamminen K, Huhti L, Vesikari T, Blazevic V. Pre-existing immunity to norovirus GII-4 virus-like particles does not impair de novo immune responses to norovirus GII-12 genotype. *Viral Immunol* 2013; 26: 167– experimental human Norwalk virus illness. *N Engl J Med* 2011; 365: 2178–2187.
105. Wang L, Cao D, Wei C, Meng XJ, Jiang X, Tan M. A dual vaccine candidate against norovirus and hepatitis E virus. *Vaccine* 2014; 32: 445–452.
106. Bartsch SM, Lopman BA, Hall AJ, Parashar UD, Lee BY. The potential economic value of a human norovirus vaccine for the United States. *Vaccine* 2012; 30: 7097–7104.
107. Sukhrie FH, Siebenga JJ, Beersma MF, Koopmans M. Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4303–4305.
108. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1260–1267.
109. Tuladhar E, Terpstra P, Koopmans M, Duizer E. Virucidal efficacy of hydrogen peroxide vapour disinfection. *J Hosp Infect* 2012; 80: 110–115.
- Hudson JB, Sharma M, Petric M. Inactivation of norovirus by ozone gas in conditions relevant to healthcare. *J Hosp Infect* 2007; 66: 40–45.
- Tanner BD. Reduction in infection risk through treatment of microbially contaminated surfaces with a novel, portable, saturated steam vapor disinfection system. *Am J Infect Control* 2009; 37: 20–27.
- Schultz AC, Uhrbrand K, Norrung B, Dalsgaard A. Inactivation of norovirus surrogates on surfaces and raspberries by steam-ultrasound treatment. *J Food Prot* 2012; 75: 376–381.
- Cho M, Kim J, Vinje J, Park GW. Development of fluorinated TiO2 film and evaluation of its potential application to control human norovirus on environmental surfaces. *Am J Infect Control* 2010; 38: e16.
- Sattar SA. Promises and pitfalls of recent advances in chemical means 170. of preventing the spread of nosocomial infections by environmental surfaces. *Am J Infect Control* 2010; 38: S34–S40.
- Cheesbrough JS, Barkess-Jones L, Brown DW. Possible prolonged environmental survival of small round structured viruses. *J Hosp Infect* 1997; 35: 325–326.
- Thornley CN, Emslie NA, Sprott TW, Greening GE, Rapana JP. Recurring norovirus transmission on an airplane. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 515–520.