

LA PREVENCIÓ DE LA INFECCIÓ PER NOROVIRUS: UN REPTE PER A LA SALUT PÚBLICA EN EL SEGLE XXI

Discurs llegit en l'acte de recepció de l'acadèmica numerària
Molt Il·lustre Doctora Àngela Domínguez i García
el dia 28 de maig de 2007

Discurs de contestació a càrrec de l'acadèmic numerari
Molt Il·lustre Doctor Ramon Canela i Arqués

Barcelona
2007

*L'Academia no es fa solidària
de les opcions que s'exposen
en les publicacions de les que
és responsable l'autor.*

Discurs d'ingrés com a acadèmica numerària

1. Preàmbul.....	7
2. Introducció.....	10
3. Brots vehiculats per aliments.....	18
4. Brots vehiculats per l'aigua.....	21
5. Brots de transmissió de persona a persona en residències geriàtriques.....	23
6. Brots de transmissió de persona a persona en centres sanitaris i sociosanitaris.....	25
7. Brots en l'àmbit familiar.....	28
8. Brots associats a creuers.....	29
9. Reptes que planteja la prevenció de la infecció per norovirus.....	31
10. Bibliografia.....	36
Discurs de contestació de l'acadèmic numerari Molt Il·lustre Doctor Ramon Canela i Arqués.....	51

Excel·lentíssim Senyor President,
Digníssimes autoritats,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors acadèmics,

1. PREÀMBUL

Vull expressar, en primer lloc, el meu agraïment a la Junta General de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per haver-me elegit com a acadèmica numerària i molt especialment als doctors Ramon Canela, Miquel Salgot i Fèlix Pumarola, que em van proposar.

La medalla que m'ha estat assignada és la medalla número 10, que va pertànyer a Salvador Brossa i Rabassa. Com a membre de la Secció de Barcelona de la Real Academia de Farmacia de Madrid, fou un dels fundadors de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona, i prengué possessió de la plaça d'acadèmic numerari el 2 de desembre de 1955, data en què se'n van aprovar els Estatuts. Passà a acadèmic numerari emèrit el 1991. Elegit acadèmic d'honor, prengué possessió el 3 de juliol de 2000. La seva vàlua i actitud emprenedora seran per a mi un repte i un estímul.

Quan el setembre de l'any 2003 vaig llegir el meu discurs d'ingrés com a acadèmica corresponent, vaig fer un breu recorregut per la meva activitat docent i professional iniciada amb el professor Francesc González Fusté, catedràtic de Medicina Preventiva de la Universitat de Barcelona. A ell li agraiïa que m'hagués ensenyat a treballar amb rigor i entusiasme. Dos anys després el professor González Fusté ens deixava. La Medicina Preventiva i la Salut Pública han perdut una figura emblemàtica que tenia unes

altíssimes qualitats docents i humanes.

També reitero el meu agraïment al professor Lluís Salleras, catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat de Barcelona i sota la direcció del qual he estat duent a terme la meva activitat universitària durant els últims divuit anys. Vull agrair-li especialment que, des de la seva responsabilitat durant el temps en què va ser director general de Salut Pública, em donés suport i m'animés contínuament a posar en marxa nous projectes que permetessin respondre a alguns dels interrogants que la pràctica de la salut pública ens plantejava.

El doctor Antoni Plasència, actual director general de Salut Pública ha estat el responsable directe de l'activitat que com a subdirectora de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública he desenvolupat fins fa ben poc al Departament de Salut. A ell li he d'agrair el suport que en tot moment ha donat a les activitats de recerca en epidemiologia i salut pública, així com també el seu esforç per què cada cop aquestes activitats estiguessin més consolidades en xarxes i estructures cooperatives.

Aquests avenços en l'estructuració de la recerca tant al Departament de Salut com al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud han estat clarament propiciats per la consellera de Salut, l'Honorable Senyora Marina Geli, a qui també vull agrair molt sincerament el seu suport a la recerca i innovació en el camp de la salut pública.

De l'etapa que tot just acabo de deixar al Departament de Salut per dedicar-me a la Universitat, vull destacar els estímuls que he rebut constantment en forma de demanda de resposta a brots epidèmics, malalties emergents, episodis inusuals i nous problemes de salut. Aquests estímuls han estat per a mi motiu de reflexió constant i han generat diversos projectes de recerca que no haurien estat possibles sense la participació dels companys de la Subdirecció, dels Serveis Territorials de Salut i de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. A tots ells també gràcies.

Com vaig fer quan vaig llegir el discurs com a acadèmica corresponent, vull expressar molt especialment el meu reconeixement i agraïment a tot el personal tècnic i administratiu de la Subdirecció; sense el seu suport i la seva comprensió en situacions que sovint no resultaven gens fàcils per la

necessitat de respondre amb rapidesa a les múltiples demandes dels professionals i dels ciutadans, la meva activitat de recerca no hauria estat possible.

També vull agrair a la meva família, en especial al Francesc, el meu marit i a les meves filles, Marta i Laura que sempre m'han fet costat, tot el suport que he rebut i sense el qual no hauria estat possible la meva dedicació al món acadèmic.

He mirat de buscar per al meu discurs d'ingrés un tema en què pogués tractar d'un problema de salut pública no prou conegut i a la vegada aportar alguna experiència de la recerca impulsada des del Departament de Salut. El tema que he triat és la prevenció de la infecció per norovirus, per al qual he tingut la sort de poder comptar amb la col·laboració d'investigadors externs de reconegut prestigi i d'excel·lent qualitat humana del laboratori de microbiologia de l'Hospital de la Vall d'Hebron, del laboratori de virus entèrics de la Universitat de Barcelona, del laboratori de l'Agència de Salut Pública de Barcelona i del laboratori de microbiologia de la Universitat de València. A tots ells, gràcies.

2. INTRODUCCIÓ

La gastroenteritis aguda és un problema de salut important a escala mundial. S'estima que cada any moren uns dos milions de nens a Àsia, Àfrica i Amèrica Llatina per aquesta causa (Kosek, 2003). Si bé l'etiologia de molts d'aquests processos no s'arriba a conèixer, les dades disponibles indiquen que la majoria estan produïts per virus (Blacklow i Greenberg, 1991; Thomas i Linch, 2007) i que li segueixen, en ordre de freqüència, els bacteris i els organismes parasitaris.

Entre els virus, el que més freqüentment es detecta com a causa de gastroenteritis infantil a escala mundial és el rotavirus (Dormitzer, 2005). Aquest agent seria responsable del 6 % de totes les defuncions que es produeixen en menors de 5 anys i la causa més comuna de deshidratació greu en nens. S'estima que ocasiona cada any 139 milions de casos de gastroenteritis, dos milions d'hospitalitzacions i a prop de mig milió de defuncions (Parashar *et al.*, 2003).

Després del rotavirus, l'altre virus que el segueix com a causa de casos esporàdics de gastroenteritis aguda és el norovirus (Olesen *et al.*, 2005; Oh *et al.*, 2003; Pang *et al.*, 2000) que és, així mateix, l'agent més freqüentment implicat en els brots (Fankhauser *et al.*, 1998; Hedlund *et al.*, 2000; Vinjé *et al.*, 1997; Glass *et al.*, 2000; Buesa *et al.*, 2002). Aquest virus es va detectar per primera vegada l'any 1972 a les femtes diarriques obtingudes en un brot de gastroenteritis que es va produir a la localitat de Norwalk, de l'estat d'Ohio, als Estats Units, i que va afectar diversos nens

d'una mateixa escola, com també alguns dels seus contactes familiars (Kapikian *et al.*, 1973; Dolin *et al.*, 1972).

Posteriorment, es van descriure altres virus amb característiques similars que es van anomenar virus de Hawaii, Montgomery Count, Tanton i Snow Mountain, d'acord amb les regions geogràfiques on s'havien produït els casos (Dolin *et al.*, 1975; Thornhill *et al.*, 1977; Caul *et al.*, 1979; Dolin *et al.*, 1982).

Tots aquests virus i d'altres, també petits i rodons (*Small round structured viruses*), que s'anaven associant a episodis similars de gastroenteritis, tenen una estructura semblant al microscopi electrònic; la mida i densitat també són similars i, malgrat que hi ha alguns treballs que obren noves perspectives (Straub *et al.*, 2007), no es poden cultivar *in vitro*. Es van agrupar sota el nom de calicivirus. La família *Caliciviridae* es caracteritza pel fet de tenir un genoma RNA poliadenilat de cadena senzilla i polaritat positiva dins d'una càpsida nua de simetria icosaèdrica d'uns 27-35 nm. Segons l'estructura genòmica se'n distingeixen quatre gèneres, dels quals només dos afecten l'ésser humà: *Norovirus* i *Sapovirus*. Els altres dos gèneres, *Vesivirus* i *Lagovirus*, infecten els animals (Green *et al.*, 2002).

El gènere *Norovirus* presenta una elevada variabilitat genètica que s'explica per mutacions puntuals i per recombinació entre diferents fragments homòlegs d'RNA que, per coinfecció, hagin entrat en una mateixa cèl·lula. Clàssicament, el gènere s'ha dividit en dos genogrups, I i II. Les espècies prototipus del genogrup I inclouen les variants de Norwalk, Desert Shield, Queens Arms, Winchester i Southampton i les del genogrup II, els virus de Hawaii, Lordsdale, Toronto, Mèxico, Melksham, Hillingdon, Grimsby i Snow Mountain. Cadascun d'aquests prototipus ha representat filogenèticament un genotip.

Els estudis més recents d'epidemiologia molecular han demostrat que la gran diversitat genètica de norovirus es pot estudiar millor en relació amb la proteïna principal de la càpsida VP1 que, presumiblement, es relacionaria amb l'especificitat antigènica i que permetria reconèixer cinc agrupacions filogenètiques o genogrups GI a GV, que se subdivideixen en una trentena de genotips. Tres dels genogrups d'aquesta classificació (GI, GII i GIV) afecten les persones, mentre que el genogrup GIII s'ha descrit en bestiar

boví i el GV, en ratolins (Zheng *et al.*, 2006).

Anàlisis dutes a terme a Europa amb més de mil norovirus associats a brots han mostrat una marcada variació genètica i és el genogrup II, i en particular el genotip GI4, el predominant (Noel *et al.*, 1999). S'accepta que poden produir-se variacions antigèniques en les soques circulants, però no es coneixen els factors que determinen l'emergència d'una soca (Vinjé *et al.*, 1997; Widdowson *et al.*, 2004; Vipond *et al.*, 2004).

L'ésser humà és l'únic reservori de norovirus que s'ha pogut confirmar, si bé no es pot descartar absolutament el reservori animal (Van der Poel *et al.*, 2000).

La infecció per norovirus està summament estesa arreu del món. En països desenvolupats es comencen a detectar anticossos sèrics a l'edat de 3-4 anys i la seva prevalença va augmentant fins a arribar al 50 % cap a la cinquena dècada de la vida.

Els norovirus continuen sent infecciosos després de l'exposició a un ambient àcid de pH inferior a 3 (Dolin *et al.*, 1972), per la qual cosa s'explica que sobrevisquin de manera efectiva al pas pel medi àcid de l'estómac. Són virus estables a un ampli ventall de temperatures. Sobreviuen a la congelació, la refrigeració i l'escalfament a 60 °C durant 30 minuts. Es poden trobar en glaçons de gel que s'hagin fet amb aigua contaminada (Cannon *et al.*, 1991) o dels quals s'hagi contaminat la superfície (Khan *et al.*, 1994).

Un estudi recent ha posat de manifest que l'RNA de norovirus roman intacte fins i tot després de 30 minuts d'exposició a un pH de 2 a temperatura corporal (Duizer *et al.*, 2004).

Aquests virus també es poden trobar en una gran varietat de superfícies inanimades que, si no es netegen adequadament, poden ser un reservori que perllonga la duració dels brots, especialment quan es tracta d'espais tancats com ara hospitals, residències geriàtriques i vaixells.

L'experiència indica que a l'aigua els norovirus són més resistents a la desinfecció que altres virus entèrics com ara poliovirus o rotavirus. Per

inactivar els norovirus cal un tractament amb 10 mg de clor per litre, mentre que per a altres virus entèrics són suficients 3,75 mg (Keswick *et al.*, 1985).

La via de transmissió més important és a través del contacte fecal-oral. També els vòmits s'han implicat com a vehicle de transmissió, bé sigui per contacte directe amb ells o bé per la seva aerosolització (Evans *et al.*, 2002; Marks *et al.*, 2003; Sawyer *et al.*, 1988). De fet, només calen unes desenes de partícules perquè una persona susceptible pugui infectar-se (CDC, 2001).

El període d'incubació més habitual és de 24 a 48 hores i la transmissibilitat és màxima durant les primeres 24-48 hores de malaltia. Els individus infectats tenen una probabilitat elevada de transmetre la infecció als contactes domiciliaris o molt propers, per la qual cosa els casos secundaris són freqüents.

La susceptibilitat a la malaltia és universal i persones de qualsevol edat poden desenvolupar la infecció. La majoria d'individus s'han infectat per norovirus abans d'arribar a l'edat adulta. Els estudis que s'han dut a terme als països desenvolupats indiquen que la presència d'anticossos, enfront tant del genogrup I com del genogrup II, augmenta gradualment amb l'edat, si bé és superior per al genogrup II (Green *et al.*, 2002).

La gastroenteritis per norovirus es caracteritza per un inici sobtat de diarrea i/o vòmits que s'autolimiten en uns tres dies. En la majoria d'ocasions la simptomatologia és moderada, però hi ha algunes persones per a les quals la diarrea i/o els vòmits són realment incapacitants. S'ha observat que els vòmits predominen en nens (Gotz *et al.*, 2001). Tant en persones d'edat avançada com en nens petits poden haver-hi alteracions hidroelectrolítiques i pot caldre reanimació amb rehidratació per via oral o parenteral.

En nens, aquests virus tenen un paper força important com a causa de casos esporàdics de gastroenteritis (Steele *et al.*, 1997; Levett *et al.*, 1996; Marie-Cardine *et al.*, 2002). En un estudi prospectiu dut a terme a Finlàndia en població infantil es va observar que el 49 % dels nens s'infectava en un període de dos anys (Lew *et al.*, 1991).

Les alteracions que produeix el norovirus afecten fonamentalment el tracte

intestinal. En el primer estudi que es va dur a terme amb voluntaris, es van administrar filtrats de la femta d'un malalt a tres persones, de les quals només dues van desenvolupar manifestacions clíniques: una d'elles va tenir diarrea sense vòmits i febre de 37,7 °C i l'altra, nombrosos episodis de vòmits sense diarrea i febre de 38,3 °C. Totes dues, a més a més, van tenir nàusees, dolor abdominal, cefalea, malestar general, miàlgies i anorèxia en menor o major grau (Dolin *et al.*, 1971). Estudis posteriors, fets també amb voluntaris, confirmaven aquestes dades (Wyatt *et al.*, 1974; Dolin, 1978).

Les biòpsies fetes en els voluntaris que havien ingerit els virus presentaven en la fase aguda de la malaltia un aplanament de les vellositats, hipertròfia de les criptes intestinals i inflamació de la mucosa (Agus *et al.*, 1973; Dolin *et al.*, 1975), i també malabsorció transitòria dels greixos i de la lactosa (Schreiber *et al.*, 1973).

Les persones prèviament sanes no desenvolupen seqüeles cròniques després que els símptomes aguts es resolguin. Tanmateix, en pacients immunodeprimits, la diarrea i l'eliminació de virus es poden cronificar (Kaufman *et al.*, 2003; Nilsson *et al.*, 2003) i les persones amb malalties de base tenen un risc més alt de desenvolupar formes més greus de la malaltia (Mattner *et al.*, 2006; Cox *et al.*, 1994).

També cal tenir present que els norovirus poden ocasionar altres manifestacions clíniques. En un brot que va afectar les tropes britàniques a l'Afganistan, alguns soldats afectats van presentar manifestacions extraintestinals com ara rigidesa de nuca, fotofòbia, confusió i coagulació intravascular disseminada (CDC, 2002).

En alguns voluntaris s'han observat infeccions subclíniques amb resposta d'anticossos específics i amb eliminació fecal del virus durant tres setmanes (Graham *et al.*, 1994). Hi ha persones que són resistents a la infecció quan s'exposen per primera vegada al virus, però quan s'hi tornen a exposar, un any o dos més tard, desenvolupen manifestacions clíniques. D'altres, en canvi, no les desenvolupen mai, cosa que suggereix que pugui haver-hi una resistència al virus que estigui determinada genèticament (Parrino *et al.*, 1977). Hi ha estudis que han mostrat una associació entre el fenotip sanguini AB0 i el risc de desenvolupar infecció simptomàtica: els voluntaris que tenen el grup 0 desenvolupen infecció més freqüentment quan s'hi

exposen, mentre que els que tenen el grup B s'infecten menys i desenvolupen la malaltia amb una freqüència menor (Hutson *et al.*, 2002). Recentment, s'ha pogut demostrar l'associació entre genotip sanguini i susceptibilitat a la infecció per norovirus del genogrup I, però no a la del genogrup II (Rockx *et al.*, 2005).

Un fet que s'ha de destacar és que en estudis experimentals l'eliminació del virus amb la femta rarament dura més de 72 hores (Dolin *et al.*, 1982; Thornhill *et al.*, 1977). Quan s'utilitzen tècniques prou sensibles, però, pot detectar-se el virus fins a tres setmanes després de la fase clínica de la malaltia (Okhuysen *et al.*, 1995; Rockx *et al.*, 2005). Aquesta prolongada eliminació del virus té significació epidemiològica, ja que implica que persones aparentment asimptomàtiques actuen com a font d'infecció (Patterson *et al.*, 1993; Kaufman *et al.*, 2003; Gallimore *et al.*, 2004). A més a més, hi ha estudis que posen de manifest que hi ha infeccions realment asimptomàtiques (CDC, 2005; Hedberg i Osterholm, 1993) i que l'excreció del virus pot iniciar-se abans de començar la diarrea (Goller *et al.*, 2004).

El tema de l'estacionalitat de les infeccions per norovirus és controvertit. Inicialment, se n'havia descrit una freqüència més gran als mesos d'hivern, per la qual cosa aquesta afecció va rebre el nom de *vòmit hivernal* (Zahorsky, 1929). Posteriorment, alguns autors continuen observant la mateixa estacionalitat (Maunula i Von Bonsdorff, 2005; Treanor i Dolin, 2005; Mounts *et al.*, 2000) i d'altres refereixen estacionalitat només en els brots de transmissió interpersonal (Lopman *et al.*, 2003, Marshall *et al.*, 2005). Altres autors (Fankhauser *et al.*, 2002; Hedberg i Osterholm, 1993; Kass *et al.*, 2006) no refereixen cap estacionalitat, la qual cosa coincideix amb el que hem observat al nostre país (Grupo de Vigilancia, 2004; Grup d'Estudi, 2007). Probablement, només quan es faci una vigilància adequada de les infeccions per norovirus en els diferents països i comunitats i s'estandarditzin els procediments a escala internacional se'n podrà tenir una opinió més sòlida.

En estudiar els brots de gastroenteritis, entenent per *brot* l'existència de dues o més persones que presenten una clínica similar sempre que estiguin relacionades epidemiològicament, es destaca la importància que té el norovirus com a agent causal i, a més, es pot conèixer el mecanisme de

transmissió pel qual s'ha arribat a produir el brot, cosa que no succeeix amb els casos esporàdics. Tanmateix, no es pot oblidar que els brots representen només una petita part de tots els casos, ja que inclouen exclusivament els que han consultat amb els serveis assistencials, que s'han pogut relacionar epidemiològicament, que s'han notificat als serveis de salut pública i que s'han investigat. Una dada il·lustrativa és el resultat d'un estudi dut a terme als Estats Units en el qual es va observar que només el 5 % dels professionals de salut pública considerava que el norovirus era un dels patògens més freqüents entre els agents causants de brots de gastroenteritis vehiculats per aliments (Jones i Gerber, 2001).

L'any 1982, Kaplan, reconeixent que no es disposava de proves diagnòstiques adequades per establir l'etiologia dels brots de gastroenteritis que podien estar causats per norovirus, va desenvolupar un conjunt de criteris clínics i epidemiològics per distingir aquests brots dels d'etiologia bacteriana. Aquests criteris són: vòmits en més del 50 % dels afectats, un període d'incubació mitjà de 24 a 48 hores, una duració mitjana de la malaltia de 12 a 60 hores i absència d'identificació de bacteris al cultiu de femta (Kaplan *et al.*, 1982).

Després d'aplicar aquests criteris als brots vehiculats per aliments que es van notificar als Estats Units durant el període 1998-2000, per als quals es disposava de dades clíniques i epidemiològiques però no de resultats de laboratori, es va concloure que com a mínim el 28 % complien els criteris de Kaplan, és a dir, podien atribuir-se a norovirus (Turcios *et al.*, 2006). Això suggereix que probablement fins que hi hagi, d'una banda, una actitud de buscar norovirus per part dels clínics i dels professionals de la salut pública i, de l'altra, una capacitat real per fer diagnòstic de laboratori en tots els brots, el més raonable sigui combinar els resultats de laboratori amb els criteris de Kaplan per estimar de manera adequada la magnitud del problema.

La incidència dels brots de gastroenteritis per norovirus és elevada a Catalunya. En un estudi fet a partir dels brots notificats i investigats durant el període d'octubre de 2004 a octubre de 2005, en què es van combinar els resultats de laboratori i els criteris de Kaplan, la taxa d'incidència de la infecció va ser de 25,6 per 100.000 persones/any (Grup d'Estudi, 2007), mentre que l'any 2005 la incidència de salmonel·losi no tifòdica associada a

brots va ser del 8,8 per 100.000, és a dir, poc més de la tercera part (Departament de Salut, 2006).

Alguns autors (Lopman *et al.*, 2003) proposen que s'utilitzi com a indicador de la magnitud del problema la taxa de brots notificats. A Catalunya la taxa de brots de gastroenteritis per norovirus s'estima en 8,8 per milió d'habitants. Aquesta taxa és lleugerament inferior a la de 9,7 d'Holanda (Koek *et al.*, 2006) o a la de prop de 15 de Suècia (Lopman *et al.*, 2003), si bé és clarament superior a la de 5,4 obtinguda a Suïssa (Fretz *et al.*, 2005) i a la de Portugal, inferior a 1 per milió (Correia *et al.*, 2004). Aquest indicador, però, s'ha de relativitzar, ja que probablement el que recull no és només la incidència d'aquests brots, sinó també diferències pel que fa a l'hàbit de notificar, investigar i diagnosticar els brots d'etiologia no bacteriana.

Fins fa pocs anys, les tècniques de laboratori disponibles per fer diagnòstic tenien una sensibilitat molt baixa i aquest fet probablement hagi influït que pocs laboratoris les utilitzessin. Actualment, els laboratoris especialitzats ja disposen de tècniques més sensibles (Moe *et al.*, 1994; Lopman *et al.*, 2002) i, probablement, aquest fet influeix que es facin més diagnòstics etiològics i que se sol·licitin més freqüentment aquest tipus de proves.

Els diferents tipus de brots causats per norovirus poden agrupar-se en:

- a) brots vehiculats per aliments,
- b) brots vehiculats per l'aigua,
- c) brots de transmissió de persona a persona en residències geriàtriques,
- d) brots de transmissió de persona a persona en centres sanitaris i sociosanitaris,
- e) brots en l'àmbit familiar, i
- f) brots associats a creuers.

Els norovirus són responsables de més del 90 % de casos de gastroenteritis associats al consum d'aliments contaminats, per la qual cosa la Unió Europea els ha escollit, juntament amb el virus de l'hepatitis A, per al control específic de virus en aliments de risc. Les dades disponibles indiquen clarament que els brots per norovirus vehiculats per aliments han augmentat. Als Estats Units, durant el període 1993-1997 els norovirus van suposar el 0,3 % del total de brots associats a aliments (Olsen *et al.*, 2000) i durant el període 1998-2002, l'1,1 %, la qual cosa indica que n'ha augmentat quasi quatre vegades la proporció (Lynch *et al.*, 2006).

A Catalunya, en el període 1993-1997 no es van detectar norovirus en cap dels brots vehiculats per aliments i en el període 1998-2002 els norovirus només van suposar el 3,1 % de tots els brots (Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995-2003). L'any 2005, però, aquesta proporció va ser del 18,4 % (Departament de Salut, 2006).

Per aproximar-nos al que suposa la subnotificació d'aquests brots podem referir-nos a un estudi puntual dut a terme a França l'any 1995 sobre la salmonel·losi no tifòdica en el qual es va observar que només un 15 % dels brots detectats s'havia notificat (Gallay *et al.*, 2000). Això, tenint en compte que parlem d'una infecció per a la qual les tècniques diagnòstiques estan àmpliament consolidades i disponibles a un gran nombre de laboratoris clínics (Sanchez-Fauquier *et al.*, 2005).

No disposem de dades globals que orientin sobre quin és el nivell de subdetecció dels brots per norovirus, però és molt probable que sigui superior que el de les salmonel·losis no tifòdiques, ja que les tècniques

diagnòstiques de laboratori, tot i que han evolucionat enormement els últims anys, encara estan lluny d'incorporar-se a les proves rutinàries dels serveis assistencials (Moe *et al.*, 1994; Green *et al.*, 2002; O'Neil *et al.*, 1985; Glass *et al.*, 2000). A Anglaterra s'ha estimat que el nombre de gastroenteritis per norovirus és 1.500 vegades superior al nombre de casos registrats (Cowden, 2002).

Hi ha una gran diversitat d'aliments que poden vehicular aquests virus, entre els quals tenen especial importància les ostres, els entrepanes, les amanides, els gerds i els pastissos (Cliver *et al.*, 2006). Aquests aliments poden estar contaminats d'origen o bé contaminar-se durant el procés de preparació.

Les ostres i els bivalves en general, amb el seu sistema de filtratge, concentren els microorganismes que es troben presents a l'aigua i, en consumir-se, s'impliquen freqüentment en la transmissió de virus entèrics com ara norovirus i d'altres. Atès que els norovirus són relativament resistents a la inactivació per calor i que el tractament amb vapor dels bivalves no elimina el risc de transmissió, la cocció ha d'assegurar que a l'interior del mol·lusc s'aconsegueixi una temperatura de 90 °C i que es mantingui durant 1,5 minuts (Millard *et al.*, 1987).

Els entrepanes i les amanides, entre altres aliments, requereixen que els prepari un manipulador d'aliments i no reben tractament tèrmic posterior. Si els aliments estaven contaminats d'origen per haver estat en contacte amb aigua que contenia matèria fecal poden produir-se brots; també poden produir-se a partir d'un manipulador infectat, ja que només calen algunes desenes de virus als aliments perquè la infecció es transmeti (CDC, 2001).

La contaminació dels aliments a partir d'un manipulador que no ha seguit les normes higièniques és molt difícil de provar. Com s'ha assenyalat anteriorment, aquestes infeccions poden ser asimptomàtiques o amb pocs símptomes (CDC, 2005; Hedberg i Osterholm, 1993), i l'excreció del virus en una persona infectada pot produir-se abans que comenci la diarrea (Goller *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 1994) i setmanes (o fins i tot mesos) després de la recuperació (Patterson *et al.*, 1993; Kaufman *et al.*, 2003; Gallimore *et al.*, 2004).

En un estudi dut a terme a Catalunya des de l'octubre de 2004 fins a l'octubre de 2005 es van detectar un total de 60 brots de gastroenteritis per norovirus, dels quals 28 van estar vehiculats per aliments. D'aquests brots, es va arribar a conèixer l'aliment vehiculador en dues terceres parts. Els bivalves van estar implicats en una tercera part i en l'altra tercera part van ser els entrepans, les amanides i la pasta (Grup d'Estudi, 2007).

Estudis elaborats per diversos autors (Kageyama *et al.*, 2004; Doyle *et al.*, 2004; Butt *et al.*, 2004; Hamano *et al.*, 2005) indiquen que el consum de marisc ocasiona la majoria de brots per norovirus. A casa nostra aquest fet no s'observa, probablement perquè el costum de consumir marisc cru o poc cuit no està tan generalitzat com en altres indrets. Tanmateix, aquests brots podrien evitar-se si s'incorporessin nous paràmetres als que tradicionalment s'utilitzen com a indicadors de seguretat dels aliments (Koopmans i Duizer, 2004; Le Guyader *et al.*, 2006; Prato *et al.*, 2004; Simmons *et al.*, 2001).

També cal considerar que el consum de vegetals i fruits crus està augmentant i que aquests aliments poden procedir d'indrets en què s'utilitzen aigües residuals per regar (Gaulin *et al.*, 1999).

La detecció de norovirus en aliments és complexa perquè es necessiten grans volums de mostra i perquè la baixa dosi infectant requereix proves sensibles per a la detecció. A més, l'absència d'un sistema de cultiu cel·lular per als norovirus humans limita la capacitat de les proves per detectar la presència de virus. Els mètodes com ara la microscòpia electrònica o l'enzimoinmunoanàlisi requereixen una concentració de 10^5 – 10^6 partícules víriques per mil·lilitre, nivells que són molt superiors a les dosis infeccioses inferiors a 10 unitats per gram que es poden trobar als aliments; per aquest motiu cal utilitzar tècniques més sensibles. Les tècniques d'amplificació, com les de reacció en cadena de la polimerasa després de transcripció inversa (RT-PCR), s'han mostrat sensibles i específiques per al diagnòstic. Aquestes proves, però, s'han de dissenyar per cobrir la diversitat genètica d'aquests virus (Vinjé *et al.*, 2003).

4. BROTS VEHICULATS PER L'AIGUA

Encara que els brots de norovirus vehiculats per l'aigua són molt menys freqüents que els vehiculats per aliments, se n'han descrit d'associats al consum d'aigua de la xarxa pública, de pous, de fonts, de glaçons comercials i també de relacionats amb el fet d'haver-se banyat en llacs i piscines.

Fins fa poc, els mètodes analítics disponibles no permetien monitorar la presència de norovirus a l'aigua, per la qual cosa s'utilitzava com a mètode aproximatiu la recerca d'organismes indicatius de contaminació fecal com ara els coliformes (CDC, 2001). De fet, el primer brot documentat en què el norovirus es va detectar a l'aigua és de 1997 (Beller *et al.*, 1997).

Actualment, les tècniques de reacció en cadena de la polimerasa després de la transcripció inversa es poden aplicar per avaluar la contaminació de l'aigua, però el problema que plantegen és que cal concentrar grans volums d'aigua per poder detectar el virus (Fout *et al.*, 2003; Bosch *et al.*, 2006). Des de la perspectiva de salut pública, cal considerar que la detecció de virus en una aigua que possiblement hagi estat vehicle d'un brot de gastroenteritis per norovirus confirmaria el brot, però que la seva absència no el descarta, sempre que les dades epidemiològiques indiquin que el consum d'aigua és l'explicació més plausible sobre l'origen del brot. Òbviament, aquest raonament epidemiològic és més ferm quan al brot hi ha molts afectats que quan n'hi ha pocs (Kukkula *et al.*, 1999).

Si se sospita que l'aigua és la font del brot, cal efectuar una cloració d'alt nivell (10 mg/L durant més de 30 minuts) per aconseguir-ne la desinfecció. Tanmateix, fins i tot aquestes altes concentracions de desinfectant poden resultar inefectives (Keswick *et al.*, 1985).

Als Estats Units, durant el període 2000- 2004, d'un total de 226 brots de gastroenteritis per norovirus estudiats, només 12 (5 %) es van vehicular per l'aigua (Blanton *et al.*, 2006). A Catalunya, durant el període abans referit d'octubre de 2004 a octubre de 2005, de 60 brots per norovirus només 4 (6,6 %) es van considerar vehiculats per l'aigua i en tots es va arribar a la conclusió que havia estat l'aigua el vehicle de transmissió per les dades epidemiològiques, ja que malgrat que es van analitzar mostres d'aigua no es va poder identificar la presència del virus.

La contaminació de les aigües de consum pot haver ocorregut com a resultat de fuites en el sistema de clavegueram, inundacions després de fortes pluges o fallades puntuals en el sistema de cloració (Kaplan *et al.*, 1982; Bosch, 1998; Lawson *et al.*, 1991; O'Neil *et al.*, 1985; Taylor *et al.*, 1981; Wilson *et al.*, 1982). Els últims anys ja s'han publicat diversos treballs que mostren que el consum o el contacte en espais recreatius amb aigües contaminades és causa de brots (Fankhauser *et al.*, 2002; Maunula i Von Bonsdorff, 2005; Hoebe *et al.*; 2004; Parshionikar *et al.*, 2003).

5. BROTS DE TRANSMISSIÓ DE PERSONA A PERSONA EN RESIDÈNCIES GERIÀTRIQÜES

Un dels motius pels quals alguns autors (Widdowson *et al.*, 2004) consideren que les infeccions per norovirus són un problema emergent és perquè els estils de vida als països desenvolupats comporten que un major nombre de persones grans, moltes de les quals tenen una salut debilitada, viuen en residències geriàtriques (CDC, 2005, Green *et al.*, 2002).

La infecció per norovirus pot ser molt debilitant en persones d'edat avançada i ser motiu d'hospitalització. La freqüència més gran d'hospitalitzacions a Catalunya es va observar en els menors de 5 anys (1,6 %) i en les persones de 85 anys i més (1,3 %); el 18 % dels brots es van produir en residències geriàtriques (Grup d'Estudi, 2007).

En un estudi dut a terme als Estats Units en què s'analitzen 90 brots de gastroenteritis d'etiologia no bacteriana, dels quals 86 estaven ocasionats per norovirus, gairebé la meitat (el 43 %) es van produir en residències geriàtriques o hospitals. (Fankhauser *et al.*, 1998; Glass *et al.*, 2000). A Holanda, d'un total de 69 brots d'etiologia no bacteriana, dels quals 60 estaven produïts per norovirus, més de la meitat van ocórrer en residències geriàtriques (Vinjé *et al.*, 1997). Estudis fets al Regne Unit i a Suècia també posen de manifest la importància de les infeccions per norovirus a les residències geriàtriques (Dedman *et al.*, 1998; Hedlund *et al.*, 2000).

En un brot de gastroenteritis per norovirus que va afectar 61 residents i 5 treballadors d'una residència geriàtrica a Victòria (Austràlia) es va poder

observar que l'excreció del virus durava entre 2 i 15 dies, que no hi havia relació entre tenir diarrea i la presència del virus a la femta, i que en un cas ja es va detectar el virus en la femta abans de començar la simptomatologia. Els autors del treball conclouen que no sempre hi ha relació entre l'excreció del virus i la presència de manifestacions clíniques, almenys en la gent gran (Goller *et al.*, 2004).

Atesa la baixa dosi infectant, quan es produeix algun cas entre els residents o entre el personal en una institució d'aquest tipus, solen aparèixer casos secundaris. Tant si l'origen d'un brot en una institució tancada és el consum d'un aliment contaminat com si ho és el contacte directe amb algun membre de la comunitat que estigués excretant el virus (abans que tingui manifestacions clíniques, durant o després d'aquestes manifestacions), el cert és que la transmissió de la infecció als treballadors i, especialment als interns, és força freqüent.

Ateses, d'una banda, la major susceptibilitat a la infecció i a la malaltia que tenen les persones grans i, de l'altra, l'absència d'immunitat duradora després d'emmalaltir, és clau que en les residències geriàtriques s'adoptin mesures estrictes d'higiene tan aviat com comencin els primers casos, ja que si no es fa la infecció s'expandirà (Wu *et al.*, 2005). Alguns autors proposen que les mesures s'adoptin fins i tot abans de tenir la confirmació del laboratori i que aquests tipus d'institucions disposin obligatòriament de plans per controlar els brots de gastroenteritis tant bon punt apareguin (Schmid *et al.*, 2005).

6. BROTS DE TRANSMISSIÓ DE PERSONA A PERSONA EN CENTRES SANITARIS I SOCIOSANITARIS

Els brots de gastroenteritis per norovirus tenen unes repercussions particulars quan es produeixen en hospitals i centres socio-sanitaris, ja que les persones internades en aquests centres tenen un risc més gran de complicacions (Mattner *et al.*, 2006; Meakins *et al.*, 2003) i també perquè les despeses econòmiques que se'n deriven són molt importants. Com que afecten persones especialment vulnerables, poden aparèixer complicacions com ara la deshidratació, els trastorns electrolítics i l'aspiració de vòmit. Alguns estudis relacionen aquests processos amb un augment de la mortalitat (Gangarosa *et al.*, 1992; Lew *et al.*, 1991).

Es fa difícil dimensionar adequadament què suposen els brots en aquestes institucions, perquè molts autors els consideren en una única categoria conjuntament amb els de residències per a gent gran o altres tipus de residències (Green *et al.*, 2002). Probablement sigui més convenient, però, considerar-los dins d'una categoria específica perquè en els centres sanitaris i socio-sanitaris els brots de gastroenteritis per norovirus es transmeten molt ràpidament, tenen elevades taxes d'atac i són especialment difícils de controlar (CDC, 2001; Milazzo *et al.*, 2002; Marx *et al.*, 1999). A Catalunya durant el període que va d'octubre de 2004 a octubre de 2005 es van detectar sis brots (10 %) en aquest tipus d'institucions.

La transmissió es produeix fonamentalment per contacte de persona a persona (Rodríguez *et al.*, 1996; Kaplan *et al.*, 1982) però, com s'ha assenyalat anteriorment, també pot tenir-hi un cert paper l'aerosolització de

les partícules víriques durant el vòmit (Marks *et al.*, 2003; Chadwick i McCann, 1994).

Un aspecte especialment rellevant és el de les despeses econòmiques que generen els brots nosocomials. En un brot d'infecció per norovirus ocorregut a Suïssa, que va afectar 16 pacients hospitalitzats i 26 treballadors del centre, les despeses totals atribuïbles al brot, tenint en compte els ingressos perduts, els serveis d'infermeria addicionals que es van requerir, el cost dels diagnòstics microbiològics, la pèrdua de productivitat dels treballadors que van emmalaltir i les despeses derivades de l'equip hospitalari de control d'infecció, van ascendir a 65.190 dòlars americans. Si, en un plantejament més conservador, només es consideren estrictament les despeses degudes als ingressos perduts i les del diagnòstic microbiològic, el cost del brot va ser de 40.675 dòlars (Zingg *et al.*, 2005).

Al Regne Unit, en un estudi que abastava 227 brots nosocomials de gastroenteritis, la majoria dels quals causats per norovirus, les despeses derivades del tancament d'unitats i de noves admissions van ser de 15.070 dòlars per brot i les despeses per pèrdua de productivitat van estimar-se en 467 dòlars per brot. La despesa que, de mitjana, van tenir els brots estudiats va ser de 11.000 dòlars per brot (Lopman *et al.*, 2004).

A més, la durada de la malaltia en persones hospitalitzades és superior a la de les persones que no estan hospitalitzades i això comporta que també el risc de nous contagis s'allargui en el temps (Lopman *et al.*, 2004). Aquests fets avalen la importància d'implementar mesures per prevenir la infecció nosocomial per norovirus (Weber *et al.*, 2005; Mattner *et al.*, 2006).

Cal disposar de sistemes de vigilància adequats que detectin els quadres de gastroenteritis i informar-ne els pacients, especialment si són immunodeprimits (Mattner *et al.*, 2006), per tal que avisin el metge de seguida que observin molèsties i així poder aplicar les mesures d'aïllament de contacte al més precoçment possible.

El compliment estricte de les precaucions de contacte és un aspecte d'importància vital per al control d'aquesta infecció (Cooper i Blamey, 2005; González *et al.*, 2002; Chadwick *et al.*, 2000; Domínguez *et al.*, 2006).

Actualment, es disposa de solucions alcohòliques per a la higiene de mans que s'apliquen friccionant una petita quantitat del producte per tota la superfície de les mans i dits fins que s'assequin. Aquestes solucions s'han mostrat efectives sempre que es facin servir quan les mans no estiguin visiblement brutes. Les guies dels Centres per al Control de Malalties dels Estats Units (Boyce i Pittet, 2002) avalen l'ús de solucions alcohòliques en l'atenció rutinària del pacient, a causa de l'eficàcia, la tolerància i la facilitat d'ús. Tanmateix, alguns autors (Weber *et al.*, 2005) recomanen el rentat higiènic amb aigua i sabó perquè els virus sense embolcall no s'inactivarien després d'aplicar-se la solució durant 10 segons (Sickbert *et al.*, 2005). Dades recents indiquen que la fricció de les mans amb etanol durant 30 segons seria efectiva per disminuir de manera significativa la presència de calicivirus (Gehrke *et al.*, 2004).

En els casos en què hi hagi esquitxades de femta o vòmit es recomana que la superfície bruta es netegi primer amb detergent i aigua calenta i que després s'hi apliqui un desinfectant derivat del clor. S'ha comprovat, mitjançant la tècnica de reacció en cadena de la polimerasa després de transcripció inversa, que concentracions de 5.000 ppm d'hipoclorit després del procés de neteja descrit són efectives per eliminar els norovirus de les superfícies contaminades (Barker *et al.*, 2004).

En el cas que les superfícies contaminades no admetin els desinfectants derivats del clor, es recomana la neteja amb vapor o detergent i aigua calenta (Chadwick i McCann, 1994). El peròxid d'hidrogen i els derivats fenòlics també s'han mostrat efectius (Barker *et al.*, 2004; Doultree *et al.*, 1999).

7. BROTS EN L'ÀMBIT FAMILIAR

Pel que fa als brots que es presenten en l'àmbit familiar, la informació disponible és molt limitada, ja que en les estadístiques que es publiquen no sempre s'hi inclouen.

A Catalunya, en l'estudi esmentat anteriorment, s'ha detectat durant un any un total d'11 brots familiars, que representen el 18,3 % dels brots notificats. Aquesta proporció no és gens negligible, si bé la mediana del nombre de persones afectades és de només 4, xifra que dóna idea del menor pes que tenen en termes absoluts. Als Estats Units, els brots familiars tenen una freqüència similar (Lynch *et al.*, 2006).

En alguns països els brots familiars no s'han de notificar, però seria convenient que sempre fossin de notificació obligatòria, ja que a partir de la investigació epidemiològica es poden arribar a identificar més casos amb un origen comú fora de la família, i consegüentment, la magnitud del problema s'estimaria millor.

8. BROTS ASSOCIATS A CREUERS

Un àmbit en què els últims anys s'han descrit brots amb una tendència creixent, explicable en part per les millores en els sistemes de vigilància i d'anàlisi de laboratori, és el dels creuers. Alguns autors (Koopmans *et al.*, 2006 ; Enserink, 2006) assenyalen, però, que l'increment de brots de gastroenteritis per norovirus als creuers simplement reflecteix l'increment de circulació d'aquests virus en la comunitat. Els creuers han augmentat de manera espectacular; moltes de les activitats que s'hi duen a terme es fan en espais tancats i, a més, els passatgers visiten moltes ciutats on es relacionen amb persones i ambients en què també pot haver norovirus que, com hem vist, estan molt disseminats per la comunitat (Smolinski *et al.*, 2003). Els brots que es donen en els creuers afecten centenars de persones, es transmeten per mecanismes mixtos, i acostumen a ser recurrents en els diversos creuers fets amb un mateix vaixell i/o amb la mateixa tripulació. Es tracta de brots en els quals a partir d'una font comuna, freqüentment aliments contaminats (Rooney *et al.*, 2004), la transmissió de persona a persona és molt fàcil (Green *et al.*, 2002; Sharp *et al.*, 1995; Kuusi *et al.*, 2002).

La prevenció d'aquests brots ha de comprendre mesures diverses com ara control dels aliments i de la manipulació, desinfeccions ambientals adequades, aïllament de les persones malaltes i promoció del rentat de mans entre els passatgers i la tripulació. És important assegurar que no es penalitzi els tripulants per comunicar la seva malaltia (Herwaldt *et al.*, 1994). Alguns autors assenyalen que caldria dissuadir els passatgers amb simptomatologia en el moment d'embarcar-se per evitar que s'introdueixi el virus a bord (Isakbaeva *et al.*, 2005).

Un problema addicional que plantegen els brots en creuers és que no acostuma a estar clar qui ha d'encarregar-se de la vigilància, ja que els creuers arriben a diverses ciutats de diferents països i la coordinació de la investigació no és fàcil (Takkinen, 2006). És freqüent que quan les

autoritats sanitàries d'un país tenen notícia del problema, ni els passatgers ni el vaixell ja no hi siguin (Enserink, 2006). Quan els creuers són de curta durada, els brots són encara més difícils d'identificar a causa de la ràpida dispersió dels passatgers. (Isakbaeva *et al.*, 2005; Widdowson *et al.*, 2004; Lawrence, 2004; Takkinen, 2006; Koopmans i Duizer, 2004). Ateses les dificultats que planteja la investigació i el control dels brots associats a creuers, s'ha proposat la conveniència d'elaborar una guia d'àmbit internacional (Takkinen, 2006).

9. REPTES QUE PLANTEJA LA PREVENCIÓ DE LA INFECCIÓ PER NOROVIRUS

Durant les dues dècades que van seguir el descobriment del virus Norwalk, la limitació tan important que suposava no disposar de tècniques diagnòstiques adequades va fer que la majoria dels brots de gastroenteritis per norovirus es consideressin d'etiologia desconeguda i, per tant, tampoc no es van dedicar esforços a investigar com prevenir-los.

Al començament dels anys noranta, amb el desenvolupament de les tècniques de biologia molecular, es va iniciar un reconeixement cada cop més clar del paper d'aquest virus com a causa de gastroenteritis en totes les edats (Mead *et al.*, 1999; Green *et al.*, 2002). Avui se sap que els norovirus causen pràcticament la meitat dels brots de gastroenteritis vehiculats per aliments (Widdowson *et al.*, 2002) i que són un component important dels brots d'infecció nosocomial en residències geriàtriques (Green *et al.*, 2002) i hospitals (Lopman *et al.*, 2004). Algunes vegades, els norovirus han ocasionat l'ingrés en unitats de cures intensives (CDC, 2002) i diarrees cròniques (Kaufman *et al.*, 2003).

També es coneix que hi ha una gran varietat de soques i que algunes d'aquestes soques poden emergir a escala internacional o més local, desplaçar altres soques i augmentar la incidència de la malaltia (Hale *et al.*, 2000, Noel *et al.*, 1999). No es coneix prou bé si aquest fet és nou o si s'ha produït des de sempre i és ara quan s'ha identificat. Tampoc no es coneix prou si l'emergència d'una determinada soca comporta una transmissibilitat més gran o unes manifestacions clíniques més greus. Caldrà respondre totes aquestes preguntes, entre d'altres, per establir polítiques de prevenció efectives.

Una tècnica preventiva de primera magnitud davant les malalties d'origen infecciós és la vacunació. La possibilitat d'evitar aquestes infeccions amb

una vacuna l'han explorat diversos investigadors (Johnson *et al.*, 1990; Mason *et al.*, 1996; Richter *et al.*, 1996; Ball *et al.*, 1999; Estes *et al.*, 2000; Guerrero *et al.*, 2001; Harrington *et al.*, 2002), però avui això encara no és possible, ja que no es pot cultivar el virus i, per tant, no es pot propagar com a font de vacuna atenuada o cultivada; no s'ha pogut analitzar adequadament el paper dels anticossos neutralitzants, i, finalment, malgrat que alguns treballs mostren resultats prometedors en macacos i porcs (Sugieda *et al.*, 1998; Subekti *et al.*, 2002), tampoc no es disposa d'un model animal apropiat.

Les anomenades *virus like particles* (VLP) constitueixen una possibilitat per obtenir vacunes quan es tracta de virus que no poden cultivar-se i altres mètodes tradicionals per obtenir vacunes no són possibles (Conner i Estes, 2004). Es tracta de càpsides buides que són immunògenes, però que no repliquen i no són infeccioses perquè no tenen genoma viral. Habitualment no necessiten adjuvants per induir resposta, si bé aquests poden millorar-ne la immunogenicitat i la protecció conferida.

Aquestes partícules conserven la immunogenicitat dels virions matrius i es manifesten com autèntics epitops. Poden ser simples o complexes: les simples expressen una proteïna de la càpside viral i s'utilitzen per a vacunes contra alguns virus com ara papil·lomavirus humà i calicivirus, entre d'altres; les complexes expressen simultàniament proteïnes múltiples que formen càpsides d'estructures més complexes, com és el cas d'herpesvirus i rotavirus, entre d'altres. S'han utilitzat diferents sistemes per produir-les com ara el baculovirus (Jiang *et al.*, 1992; White *et al.*, 1997), *Escherichia coli* (Tan *et al.*, 2004), el virus de l'encefalitis equina veneçolana (Harrington *et al.*, 2002) i també llevats (Xia *et al.*, 2007).

La immunogenicitat de les VLP enfront de norovirus s'ha provat en ratolins i s'ha confirmat en voluntaris. Els estudis preclínics han mostrat que aquestes vacunes són immunògenes quan s'administren per via sistèmica i per via mucosa (Ball *et al.*, 1999; Guerrero *et al.*, 2001, Harrington *et al.*, 2002), i s'ha demostrat en ratolins que l'administració intranasal resulta més efectiva que l'oral.

S'ha avaluat l'administració de dues dosis per via oral en voluntaris adults sans (Ball *et al.*, 1999). La majoria dels voluntaris van respondre després

d'haver rebut la primera dosi, i no van mostrar increment en rebre la segona. Tanmateix, els títols màxims d'anticossos induïts per la vacuna van ser més baixos que els títols observats quan es produeix la infecció natural. Un estudi en què es van avaluar les respostes a dosis creixents va confirmar la seguretat d'aquesta vacuna (Tacket *et al.*, 2003). També s'ha observat que quan s'utilitza un adjuvant la resposta qualitativa i quantitativa a la vacuna millora (Periwall, 2003).

La manipulació genètica d'aliments vegetals comuns, com ara la patata, per aconseguir que expressin estructures antigèniques que actuïn com a vacunes, és una línia de treball que planteja perspectives molt interessants, ja que permetria arribar amb gran facilitat a moltes persones (Tacket, 2005). Atès que l'exposició als norovirus és molt àmplia, una vacuna comestible tindria un particular interès des d'una perspectiva poblacional (Huang *et al.*, 2005). Estudis duts a terme en ratolins i en voluntaris mostren que en ingerir patates que expressen la proteïna de la càpsida de norovirus es produeixen anticossos (Mason *et al.*, 1996; Tacket *et al.*, 2000).

Tanmateix, queden importants interrogants immunològics i clínics per respondre:

La vacuna obtinguda a partir d'una soca protegirà davant d'altres soques? (Kitamoto *et al.*, 2002; Lo Bue *et al.*, 2006)

Com aconseguir una immunitat de llarga durada en una infecció que confereix immunitat de curta durada? (Johnson *et al.*, 1990; Gray *et al.*, 1994)

Per això, una prioritat indiscutible per a la prevenció de les infeccions per norovirus és la de la recerca bàsica i aplicada. Els resultats de les investigacions seran, sens dubte, elements clau per elaborar guies i orientar adequadament les polítiques de prevenció (Koopmans i Duizer, 2004).

Una segona prioritat que es desprèn, en aquest cas de les dades disponibles, és que cal educar els manipuladors d'aliments i els responsables dels establiments de restauració per tal que es respectin en tot moment les normes d'higiene de les mans, i que quan un manipulador presenti trastorns intestinals deixi de treballar sense penalització de cap tipus.

S'ha proposat que si es detecta que un manipulador, especialment si prepara aliments que es consumeixen crus o si manipula aliments que ja han estat cuits, té manifestacions clíniques de gastroenteritis ha de separar-se del contacte amb els aliments i els glaçons durant el temps que duri la diarrea i fins a 48 hores després i, si es demostra que continua havent-hi transmissió als clients, l'establiment hauria de tancar per un període similar (Hedberg i Osterholm, 1993; Cowden, 2002). Igualment, els manipuladors que tornin al lloc de treball han de saber que encara que es trobin bé poden continuar eliminant virus i que han de seguir escrupolosament les normes d'higiene.

Probablement, la potenciació de les noves tècniques de laboratori disponibles ajudaran a establir el paper causal dels manipuladors en els brots vehiculats per aliments. Això és especialment important si es té en compte que els estils de vida actuals ens porten a consumir cada vegada més freqüentment aliments preparats o semipreparats, en els quals han hagut d'intervenir diverses persones i alguna o algunes poden estar infectades.

En relació amb els aliments presumptament implicats, seria important desenvolupar tècniques d'identificació d'indicadors de contaminació que fossin més sensibles que els que s'utilitzen actualment.

Una tercera prioritat que es desprèn del que hem anat veient és evitar la transmissió de persona a persona als hospitals, centres sociosanitaris i residències geriàtriques. Atesa la persistència de virus a l'ambient, en vòmits, superfícies contaminades o aerosols (Isakbaeva *et al.*, 2005), calen pràctiques de desinfecció molt acurades i ajustar-les en tot moment a allò que els resultats de nous estudis vagin posant de manifest (Wobus *et al.*, 2004).

Per acabar, i com a resum, voldria destacar que avui ja sabem que les infeccions per norovirus constitueixen un problema que, per les

característiques de la societat en què vivim i pels estils de vida que ens envolten, tindrà una importància creixent. Cal una col·laboració molt estreta entre l'Administració i les institucions acadèmiques i científiques per fer la recerca necessària que ens permeti resoldre els interrogants plantejats, com

també per implementar aquelles mesures que, en vista dels coneixements científics existents, puguin contribuir a controlar el problema que avui estan representant aquestes infeccions a la comunitat.

10. BIBLIOGRAFIA

- Agus SG, Dolin R, Wyatt RG, Tousimis AJ, Northrup RS.** Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: intestinal histopathology. Histologic and enzymatic alterations during illness produced by the Norwalk agent in man. *Ann Intern Med* 1973;79: 18-25.
- Ball JM, Graham DY, Opekun AR, Gilger MA, Guerrero RA, Estes MK.** Recombinant Norwalk virus-like particles given orally to volunteers: phase I study. *Gastroenterology* 1999;117: 40-48.
- 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.
- Beller M, Ellis A, Lee SH, Drebot MA, Jenkerson SA, Funk E, Sobsey MD, Simmons OD 3rd, Monroe SS, Ando T, Noel J, Petric M, Middaugh JP, Spika JS.** Outbreak of viral gastroenteritis due to a contaminated well. International consequences. *JAMA* 1997;278: 563-568.
- Blacklow NR, Greenberg HB.** Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991;325: 252-264.
- Blanton LH, Adams SM, Beard RS, Wei G, Bulens SN, Widdowson MA, Glass RI, Monroe SS.** Molecular and epidemiologic trends of caliciviruses associated with outbreaks of acute gastroenteritis in the United States, 2000-2004. *J Infect Dis.* 2006; 193: 413-421.
- Bosch A, Pintó RM, Abad FX.** Survival and transport of enteric viruses in the environment. A "Viruses in Food". Goyal SM (Ed). *Food Microbiology and Food Safety Series.* 2006. Springer, New York, NY; pp151-187.
- Bosch A.** Human enteric viruses in the water environment: a minireview. *Int Microbiol* 1998; 1: 191-196.
- Boyce JM, Pittet D.** Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51: 1-45.

Buesa J, Collado B, López-Andújar P, Abu-Mallouh R, Rodríguez Díaz J, García Díaz A, Prat J, Guix S, Llovet T, Prats G, Bosch A. Molecular epidemiology of caliciviruses causing outbreaks and sporadic cases of acute gastroenteritis in Spain. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2854-2859.

Butt AA, Aldridge KE, Sanders CV. Infections related to the ingestion of seafood. Part 1: viral and bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 201-212.

Cannon RO, Poliner JR, Hirschhorn RB, Rodeheaver DC, Silverman PR, Brown EA, Talbot GH, Stine SE, Monroe SS, Dennis DT, Glass RI. A multistate outbreak of Norwalk virus gastroenteritis associated with consumption of commercial ice. *J Infect Dis* 1991; 164: 860-863.

Caul EO, Ashley C, Pether JV. "Norwalk"-like particles in the epidemic gastroenteritis in the U.K. *Lancet* 1979; 2: 1292.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Norwalk- like viruses" Public Health consequences and outbreak management. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: RR- 9.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Norovirus activity-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 41-45.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel--Afghanistan, May 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51: 477-479.

Centers for Disease Control and Prevention and National Centers for Health Statistics. National nursing home survey, selected years (1973-1999) [revisited 2005 Mar 17]. Available from <http://www.cdc.gov/nchs/data/nnhsd/nnhstrends1973to1999.pdf>

Chadwick PR, McCann R. Transmission of a small round structured virus by vomiting during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Hosp Infect* 1994; 26: 251-259.

Chadwick PR, Beards G, Brown D, Caul EO, Cheesbrough J, Clarke I, Curry A, O'Brien S, Quigley K, Sellwood J, Westmoreland D. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses. *J Hosp Infect* 2000; 45: 1-10.

Cliver DO, Matgui SM, Casteel M. Infections with viruses and prions. A: Riemann HP, Cliver DO, editors. *Foodborne infections and intoxications*. 3th ed. San Diego: Academic Press, 2006: 367-448.

Conner ME, Estes MK. Viruslike particle (VLP) vaccines. A: Levine MM, Kaper

JB, Rappnoli R, Lin MA, Good MF, editors. New generation vaccines. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2004: 283-293.

Cooper E, Blamey S. A norovirus gastroenteritis epidemic in a long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 256-258.

Correia AM, Goncalves G, Saraiva MM. Foodborne outbreaks in northern Portugal, 2002. *Euro Surveill* 2004; 9: 18-20.

Cowden JM. Winter vomiting. *BMJ* 2002;324: 249-250.

Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Bowden RA, Hackman RC, Meyer WG, Mori M, Tarr PI, Oshiro LS. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation – A prospective-study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398-1407.

Dedman D, Laurichesse H, Caul EO, Wall PG. Surveillance of small round structured virus (SRSV) infection in England and Wales, 1990-5. *Epidemiol Infect* 1998;121: 139-149.

Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1994. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1995; XVI : 95-105.

Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1996. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1997; XVIII : 135-142.

Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 1998. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 1999; XX : 109-126.

Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2000. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2001; XXII: 103-111.

Departament de Sanitat i Seguretat Social. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2002. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2003; XXIV: 121-132.

Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2004. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2005; XXVI: 173-187.

Departament de Salut. Brots epidèmics declarats a Catalunya l'any 2005. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2006; XXVII : 157- 174.

Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, Formal S, Buscho RF, Kasel JA, Chames RP, Hornick R, Chanock RM. Transmission of acute infectious nonbacterial gastroenteritis to volunteers by oral administration of stool filtrates. *J Infect Dis* 1971; 123: 307-312.

Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, Buscho RF, Wyatt RG, Kasel JA, Hornick R, Chanock RM. Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 578-583.

- Dolin R, Levy AG, Wyatt RG, Thornhill TS, Gardner JD.** Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent. Jejunal histopathology and serologic response. *Am J Med* 1975; 59: 761-768.
- Dolin R.** Norwalk agent-like particles associated with gastroenteritis in human beings. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 173: 615-619.
- Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, Tralka TS, Schooley RT, Gary W, Morens D.** Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1982; 146: 184-189.
- Dormitzer PR. Rotavirus.** A: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005: 1902-1913
- Dominguez A, Freixas N, Giner P, Grau S, Izquierdo C, Nos C, Sora M.** Antisèptics i desinfectants. Recomanacions per a la prevenció de la infecció als centres sanitaris. Barcelona: Departament de Salut, 2006.
- Doultree JC, Druce JD, Birch CJ, Bowden DS, Marshall JM .** Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *J Hosp Infect* 1999; 41: 51-57.
- Doyle A, Barataud D, Gallay A, Thiolet JM, Le Guyaguer S, Kohli E, Vaillant V.** Norovirus foodborne outbreaks associated with the consumption of oysters from the Étang de Thau, France, December 2002. *Euro Surveill* 2004; 9: 24-26
- Duizer E, Bijkerk P, Rockx B, De GA, Twisk F, Koopmans M.** Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 4538-4543.
- Enserink M.** Gastrointestinal virus strikes european cruise ships. *Science* 2006; 313: 747
- Estes MK, Ball JM, Guerrero RA, Opekun AR, Gilger MA, Pacheco SS, Graham DY.** Norwalk virus vaccines: challenges and progress. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2: S367-S373.
- Evans MR, Meldrum R, Lane W, Gardner D, Ribeiro CD, Gallimore CI, Westmoreland D.** An outbreak of viral gastroenteritis following environmental contamination at a concert hall. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 355-360
- Fankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, Ando T, Glass RI.** Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 1998; 178: 1571-1578.
- Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, Ando T, Glass RI.** Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002 1; 186:1-7
- Fout GS, Martinson BC, Moyer MW, Dahling DR.** A multiplex reverse

transcription-PCR method for detection of human enteric viruses in groundwater. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 3158-3164.

Fretz R, Svoboda P, Luthi TM, Tanner M, Baumgartner A. Outbreaks of gastroenteritis due to infections with Norovirus in Switzerland, 2001-2003. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 429-437.

Gallay A, Vaillant V, Bouvet P, Grimont P, Desenclos JC. How many foodborne outbreaks of Salmonella infection occurred in France in 1995? Application of the capture-recapture method to three surveillance systems. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 171-177.

Gallimore CI, Cubitt D, du Plessis N, Gray JJ. Asymptomatic and symptomatic excretion of noroviruses during a hospital outbreak of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2271-2274

Gangarosa RE, Glass RI, Lew JF, Boring JR. Hospitalizations involving gastroenteritis in the United States, 1985: the special burden of the disease among the elderly. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 281-290.

Gaulin CD, Ramsay D, Cardinal P, D'Halevyn MA. Epidemic of gastroenteritis of viral origin associated with eating imported raspberries. *Can J Public Health* 1999; 90: 37-40.

Gehrke C, Steinmann J, Goroney-Bermes P. Inactivation of feline calicivirus, a surrogate of norovirus (formerly Norwalk-like viruses), by different types of alcohol in vitro and in vivo. *J Hosp Infect* 2004; 56: 49-55.

Glass RI, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, Parashar UD, Bresee JS, Monroe SS. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 2): 254-61

Goller JL, Dimitriadis A, Tan A, Kelly H, Marshall JA. Long-term features of norovirus gastroenteritis in the elderly. *J Hosp Infect* 2004; 58: 286-291.

González F, Moreno A, de Mateo S, Barrasa A, Valades J, Domínguez F, Herrera D, Martínez F. Estudio de un brote epidémico nosocomial de gastroenteritis aguda por virus Norwalk-like. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 611-5.

Gotz H, Ekdahl K, Lindback J, de Jong B, Hedlund KO, Giesecke J. Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 622-628.

Graham DY, Jiang X, Tanaka T, Opekun AR, Madore HP, Estes MK. Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. *Infect Dis* 1994; 170: 34-43.

Gray J J, Cunliffe C, Ball J, Graham DY, Desselberger U, Estes MK.

Detection of immunoglobulin M (IgM), IgA, and IgG Norwalk virus-specific antibodies by indirect enzyme-linked immunosorbent assay with baculovirus-expressed Norwalk virus capsid antigen in adult volunteers challenged with Norwalk virus. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 3059-3063.

Green KY, Belliot G, Taylor JL, Valdesuso J, Lew JF, Kapikian AZ, Lin FY. A predominant role for Norwalk-like viruses as agents of epidemic gastroenteritis in Maryland nursing homes for the elderly. *J Infect Dis* 2002; 185: 133-146.

Grup per a l'estudi de les gastroenteritis víriques de Catalunya. Brots de gastroenteritis víriques a Catalunya. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2007; XXVIII (en prensa).

Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus. Brotes de gastroenteritis por norovirus en España 1999-2002. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004; 12; 1-4.

Guerrero RA, Ball JM, Krater SS, Pacheco SE, Clements JD, Estes MK. Recombinant Norwalk virus-like particles administered intranasally to mice induce systemic and mucosal (fecal and vaginal) immune responses. *J Virol* 2001; 75: 9713-9722.

Hale A, Mattick K, Lewis D, Estes M, Jiang X, Green J, Eglin R, Brown D. Distinct epidemiological patterns of Norwalk-like virus infection. *J Med Virol* 2000; 62: 99-103.

Hamano M, Kuzuya M, Fujii R, Ogura H, Yamada M. Epidemiology of acute gastroenteritis outbreaks caused by Noroviruses in Okayama, Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 282-289.

Harrington PR, Yount B, Johnston RE, Davis N, Moe C, Baric RS. Systemic, mucosal, and heterotypic immune induction in mice inoculated with Venezuelan equine encephalitis replicons expressing Norwalk virus-like particles. *Journal of Virology* 2002; 76: 730-742.

Hedberg CW, Osterholm MT. Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 199-210.

Hedlund KO, Rubilar-Abreu E, Svensson L. Epidemiology of calicivirus infections in Sweden, 1994-1998. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2: S275-S280.

Herwaldt BL, Lew JF, Moe CL, Lewis DC, Humphrey CD, Monroe SS, Pon EW, Glass RI. Characterization of a variant strain of Norwalk virus from a food-borne outbreak of gastroenteritis on a cruise ship in Hawaii. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 861-866.

Hoebé CJ, Vennema H, de Roda Husman AM, van Duynhoven YT. Norovirus

outbreak among primary schoolchildren who had played in a recreational water fountain. *J Infect Dis* 2004; 189: 699-705.

Huang Z, Elkin G, Maloney BJ, Beunher N, Arntzen CJ, Thanavala Y, Mason HS. Virus-like particle expression and assembly in plants: hepatitis B and Norwalk viruses. *Vaccine* 2005; 23: 1851-1858.

Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *J Infect Dis* 2002; 185: 1335-1337.

Isakbaeva ET, Widdowson MA, Beard RS, Bulens SN, Mullins J, Monroe SS, Bresee J, Sassano P, Cramer FH, Glass RI. Norovirus transmission on cruise ship. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 154-158.

Jiang X, Wang M, Graham DY, Estes MK. Expression, self assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein. *J Virol* 1992; 66: 6527-6532.

Johnson PC, Mathewson JJ, Dupont HL, Greenberg HB. Multiple-Challenge Study of Host Susceptibility to Norwalk Gastroenteritis in United-States Adults. *J Infect Dis* 1990; 161: 18-21.

Jones TF, Gerber DE. Perceived etiology of foodborne illness among public health personnel. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 904 -905.

Kageyama T, Shinohara M, Uchida K, Fukushi S, Hoshino FB, Kojima S, Takai R, Oka T, Takeda N, Katayama K. Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2988-2995.

Kapikian AZ, Gerin JL, Wyatt RG, Thornhill TS, Chanock RM. Density in cesium chloride of the 27 nm "8F11a" particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis: determination by ultra-centrifugation and immune electron microscopy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 142: 874-877.

Kaplan JE, Goodman RA, Schonberger LB, Lippy EC, Gary GW. Gastroenteritis due to Norwalk virus: an outbreak associated with a municipal water system. *J Infect Dis* 1982; 146: 190-197.

Kaplan JE, Schonberger LB, Varano G, Jackman N, Bied J, Gary GW. An outbreak of acute nonbacterial gastroenteritis in a nursing home. Demonstration of person-to-person transmission by temporal clustering of cases. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 940-948.

Kass PH, Rieman HP. Epidemiology of foodborne diseases. A: Rieman HP, Cliver DO, editors. *Foodborne Infections and Intoxications*. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2006: 3-26.

Kaufman SS, Chatterjee NK, Fuschino ME, Magid MS, Gordon RE, Morse

DL, Morotti RA, Magid MS, Gondoseli GE, Florman SS, Fishbein TM. Calicivirus enteritis in intestinal transplant recipient. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 764-768.

Keswick BH, Satterwhite TK, Johnson PC, Dupont HL, Secor SL, Bitsuzg JA, Gary W, Hoff JC. Inactivation of Norwalk virus in drinking water by chlorine. *Appl Environ Microbiol* 1985; 50: 261-264.

Khan AS, Moe CL, Glass RI, Monroe SS, Estes MK, Chapman LE, Jiang X, Humphrey C, Pon E, Iskander JK, Schonberger LB. Norwalk virus-associated gastroenteritis traced to ice consumption aboard a cruise ship in Hawaii: comparison and application of molecular method-based assays. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 318-322.

Kitamoto N, Tanaka T, Natori K, Takeda N, Nakata S, Jiang X, Estes MK. Cross-reactivity among several recombinant calicivirus virus-like particles (VLPs) with monoclonal antibodies obtained from mice immunized orally with one type of VLP. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2459-2465.

Koek AG, Bovee LP, van den Hoek JA, Bos AJ, Bruisten SM. Additional value of typing Noroviruses in gastroenteritis outbreaks in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Virol* 2006; 35: 167-172.

Koopmans M, Duizer E. Foodborne viruses: an emerging problem. *Int J Food Microbiol* 2004; 90: 23-41.

Koopmans M, Harris J, Verhoef L, Depoortere E, Takkinen J, Coulombier D. European investigation into recent norovirus outbreaks on cruise ships: update. *Euro Surveill* 2006; 11: E060706.5

Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 197-204.

Kukkula M, Maunula L, Silvennoinen E, von Bonsdorff CH. Outbreak of viral gastroenteritis due to drinking water contaminated by Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 1999; 180: 1771-1776.

Kuusi M, Nuorti JP, Maunula L, Minh Tran NN, Ratia M, Karlsson J, von Bonsdorff CH. A prolonged outbreak of Norwalk-like calicivirus (NLV) gastroenteritis in a rehabilitation centre due to environmental contamination. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 133-138.

Lawrence DN. Outbreaks of gastrointestinal diseases on cruise ships : lessons from three decades of progress. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6: 115-123.

Lawson HW, Braun MM, Glass RI, Stine SE, Monroe SS, Atrash HK, Lee

- LE, Englander SJ.** Waterborne outbreak of Norwalk virus gastroenteritis at a southwest US resort: role of geological formations in contamination of well water. *Lancet* 1991; 337: 1200-1204.
- Le Guyader F, Loisy F, Atmar RL, Hutson AM, Estes MK, Ruvoen-Clouet N, Pommepuy M, Le Pendu J.** Norwalk virus-specific binding to oyster digestive tissues. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 931-936.
- Levett PN, Gu M, Luan B, Fearon M, Stubberfield J, Jamieson F, Petric M.** Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1497-1501.
- Lew JF, Glass RI, Gangarosa RE, Cohen IP, Bern C, Moe CL.** Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987. A special problem for the elderly. *JAMA* 1991; 265: 3280-3284.
- Lo SV, Connolly AM, Palmer SR, Wright D, Thomas PD, Joynson D.** The role of the pre-symptomatic food handler in a common source outbreak of food-borne SRSV gastroenteritis in a group of hospitals. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 513-521.
- LoBue AD, Lindesmith L, Yount B, Harrington PR, Thompson JM, Johnston RE, Moe CL, Baric RS.** Multivalent norovirus vaccines induce strong mucosal and systemic blocking antibodies against multiple strains. *Vaccine* 2006; 20: 5220-5234.
- Lopman B, van DY, Hanon FX, Reacher M, Koopmans M, Brown D.** Laboratory capability in Europe for foodborne viruses. *Euro Surveill* 2002; 7: 61-65.
- Lopman BA, Reacher M, Gallimore C, Adak GK, Gray JJ, Brown DW.** A summertime peak of "winter vomiting disease": surveillance of noroviruses in England and Wales, 1995 to 2002. *BMC Public Health* 2003; 3: 13.
- Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DWG.** Clinical manifestations of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 318-324.
- Lynch M, Painter J, Woodruff R, Braden C.** Surveillance for foodborne-disease outbreaks--United States, 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 2006; 55: 1-42.
- Marie-Cardine A, Goullain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E, Buffet-Janvresse C.** Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1170-1178.
- Marks PJ, Vipond IB, Regan FM, Wedgwood K, Fey RE, Caul EO.** A school

outbreak of Norwalk-like virus: evidence for airborne transmission. *Epidemiol Infect* 2003; 131: 727-736.

Marshall JA, Dimitriadis A, Wright PJ. Molecular and epidemiological features of norovirus-associated gastroenteritis outbreaks in Victoria, Australia in 2001. *J Med Virol* 2005; 75: 321-331.

Marx A, Shay DK, Noel JS, Brage C, Bresee JS, Lipsky S, Monroe SS, Ando T, Humphrey CD, Alexander ER, Glass RI. An outbreak of acute gastroenteritis in a geriatric long-term-care facility: combined application of epidemiological and molecular diagnostic methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 306-311.

Mason HS, Ball JM, Shi JJ, Jiang X, Estes MK, Arntzen CJ. Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5335-5340.

Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 69-74.

Maunula L, Von Bonsdorff CH. Norovirus genotypes causing gastroenteritis outbreaks in Finland 1998-2002. *J Clin Virol* 2005; 34: 186-194.

Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, Griffin PM, Tauxe RV. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 607-625.

Meakins SM, Adak GK, Lopman BA, O'Brien SJ. General outbreaks of infectious intestinal disease in hospitals, England and Wales, 1992-2000. *J Hosp Infect* 2003; 53: 1-5

Milazzo A, Tribe IG, Ratcliff R, Doherty C, Higgins G, Givney R. A large, prolonged outbreak of human calicivirus infection linked to an aged-care facility. *Commun Dis Intell* 2002; 26: 261-264.

Millard J, Appleton H, Parry JV. Studies on heat inactivation of hepatitis A virus with special reference to shellfish. Part 1. Procedures for infection and recovery of virus from laboratory-maintained cockles. *Epidemiol Infect* 1987; 98: 397-414.

Moe CL, Gentsch J, Ando T, Grohmann G, Monroe SS, Jiang X, Wang J, Estes MK, Seto Y, Humphrey C, Stine S, Glass RI. Application of PCR to detect Norwalk virus in fecal specimens from outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 642-648.

Mounts AW, Ando T, Koopmans M, Bresee JS, Noel J, Glass RI. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 2): S284-S287

- Nilsson M, Hedlund KO, Thorhagen M, Larson G, Johansen K, Ekspong A, Svensson L.** Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype. *J Virol* 2003; 77: 13117-13124.
- Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI.** Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. *J Infect Dis* 1999; 179: 1334-1344.
- Oh DY, Gaedicke G, Schreier E.** Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol* 2003; 71: 82-93.
- O'Neil AE, Riche D, Lundrie P.** A waterborne epidemic of acute infectious non-bacterial gastroenteritis in Alberta, Canada. *Can J Public Health* 1985; 76: 199-203.
- Okhuysen PC, Jiang X, Ye L, Johnson PC, Estes MK.** Viral shedding and fecal IgA response after Norwalk virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 566-569.
- Olesen B, Neimann J, Bottiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen KE, Krogh K, Petersen E, Molbak K, Gerner-Smidt P.** Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3636-3641.
- Olsen SJ, MacKinnon LC, Goulding JS, Bean NH, Slutsker L.** Surveillance for foodborne-disease outbreaks--United States, 1993-1997. *MMWR CDC Surveill Summ* 2000; 49: 1-62.
- Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T.** Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J Infect Dis* 2000; 181: 5288 - 5294.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI.** Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-572.
- Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR.** Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med* 1977; 297: 86-89.
- Parshionkar SU, Willian-True S, Fout GS, Robbins DF, Seys SA, Cassady JD, Harris R.** Waterborne outbreak of gastroenteritis associated with a norovirus. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 5263-5268.
- Patterson T, Hutchings P, Palmer S.** Outbreak of SRSV gastroenteritis at an international conference traced to food handled by a post-symptomatic caterer. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 157-162.

- Periwall SB.** A modified cholera holotoxin CT-E29H enhances systemic and mucosal immune responses to recombinant Norwalk virus-virus like particle vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 376-385.
- Prato R, Lopalco PL, Chironna M, Barbuti G, Germinario C, Quarto M.** Norovirus gastroenteritis general outbreak associated with raw shellfish consumption in south Italy. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 37.
- Richter L, Mason HS, Arntzen CJ.** Transgenic plants created for oral immunization against diarrheal diseases. *J Travel Med* 1996; 3: 52-56.
- Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP.** Association of histo- blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis* 2005; 191: 749-754.
- Rodriguez EM, Parrott C, Rolka H, Monroe SS, Dwyer DM.** An outbreak of viral gastroenteritis in a nursing home: importance of excluding ill employees. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 587-592.
- Rooney RM, Cramer EH, Mantha S, Nichols G, Bartram JK, Farber JM, Benembarek PK.** A review of outbreaks of foodborne disease associated with passengers ships: evidence for risk management. *Public Health Rep* 2004; 119: 427-434.
- Sair AI, D'Souza DH, Moe CL, Jaykus LA.** Improved detection of human enteric viruses in foods by RT-PCR. *J Virol Methods* 2002; 100: 57-69.
- Sánchez-Fauquier A, Wilhelmi I, Roman E, Colomina J, Montero V, Negredo A.** Surveillance of human calicivirus in Spain. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1327-1329.
- Sawyer LA, Murphy JJ, Kaplan JE, Pinsky PF, Chacon D, Walmsley S, Schonberger LB, Phillips A, Forward K, Goldman C, Brunton J, Fralick RA, Carter AO, Gari WG Jr, Glass RI, Low DE.** 25- to 30-nm virus particle associated with a hospital outbreak of acute gastroenteritis with evidence for airborne transmission. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1261- 1271.
- Schmid D, Lederer I, Pichler AM, Berghold C, Schreier E, Allerberger F.** An outbreak of Norovirus infection affecting an Austrian nursing home and a hospital. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 802-808.
- Schreiber DS, Blacklow NR, Trier JS.** The mucosal lesion of the proximal small intestine in acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *N Engl J Med* 1973; 288: 1318-1323.

- Sharp TW, Hyams KC, Watts D, Savarino SJ, Trofa AF, Martin GJ, Kapikian AZ, Green KY, Jiang X, Estes MK, Waack M.** Epidemiology of Norwalk virus during an outbreak of acute gastroenteritis aboard a US aircraft carrier. *J Med Virol* 1995; 45: 61-67.
- 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.
- Simmons G, Greening GE, Gao W, Campbell D.** Raw oyster consumption and outbreaks of viral gastroenteritis in New Zealand: evidence for risk to the public's health. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25: 234-240.
- Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, editors.** Microbial threats to health: Emergence, detection, and response. Washington : National Academic Press, 2003.
- Steele AD, Phillips J, Smit TK, Peenze I, Jiang X.** Snow mountain-like virus identified in young children with winter vomiting disease in South Africa. *J Diarrhoeal Dis Res* 1997; 15: 177-182.
- Straub TM, Höner zu Bentrup K, Orosz-Coghlan PO, Dohnalkova A, Mayer BK, Bartholomew RA, Valdez CO, Bruckner-Lea CJ, Gerba CP, Abbaszadegan M, Nickerson CA.** In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 396-403.
- Subekti DS, Tjaniadi P, Lesmana M, McArdle J, Iskandriati D, Budiarsa IN, Walujo P, Suparto IH, Winoto I, Campbell JR, Porter KR, Sajuthi D, Ansari AA, Oyoyo BA.** Experimental infection of *Macaca nemestrina* with a Toronto Norwalk-like virus of epidemic viral gastroenteritis. *J Med Virol* 2002; 66: 400-406.
- Sugieda M, Nagaoka H, Kakishima Y, Ohshita T, Nakamura S, Nakajima S.** Detection of Norwalk-like virus genes in the caecum contents of pigs. *Arch Virol* 1998; 143: 1215-1221.
- Tacket CO.** Plant derived vaccines against diarrheal diseases. *Vaccine* 2005; 23: 1866-1869.
- Tacket CO, Sztein MB, Losonsky GA, Wasserman SS, Estes MK.** Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles (VLPs) in volunteers. *Clin Immunol* 2003; 108: 241-247.
- Tacket CO, Mason HS, Losonsky G, Estes MK, Levine MM, Arntzen CJ.** Human immune responses to a novel norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. *J Infect Dis* 2000; 182: 302-305.
- Takkinen J.** Recent norovirus outbreaks on river and seagoing cruise ships in

Europe. Euro Surveill 2006; 11: E060615.2

Tan M, Zhong W, Song D, Thornton S, Jiang X. *E. coli*-expressed recombinant norovirus capsid proteins maintain authentic antigenicity and receptor binding capability. J Med Virol 2004; 74: 641-649.

Taylor JW, Gary GW, Jr., Greenberg HB. Norwalk-related viral gastroenteritis due to contaminated drinking water. Am J Epidemiol 1981; 114: 584-592.

Thomas TL, Lynch E. Infections diarrhea. A: Slaven EM, Stone SC, López FA, editors. Infection diseases. New York: McGraw-Hill, 2007: 166-175.

Thornhill TS, Wyatt RG, Kalica AR, Dolin R, Chanock RM, Kapikian AZ. Detection by immune electron microscopy of 26- to 27-nm viruslike particles associated with two family outbreaks of gastroenteritis. J Infect Dis 1977; 135: 20-27.

Treanor JJ, Dolin R. Noroviruses and other caliciviruses. A: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005; p. 2194-2201.

Turcios RM, Widdowson MA, Sulka AC, Mead PS, Glass RI. Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. Clin Infect Dis 2006; 42: 964-969.

Van Der Poel WH, Vinjé J, van Der HR, Herrera MI, Vivo A, Koopmans MP. Norwalk-like calicivirus genes in farm animals. Emerg Infect Dis 2000; 6: 36-41.

Vinjé J, Altena SA, Koopmans MP. The incidence and genetic variability of small round-structured viruses in outbreaks of gastroenteritis in The Netherlands. J Infect Dis 1997; 176: 1374-1378.

Vinjé J, Vennema H, Maunula L, von Bonsdorff CH, Hoehne M, Schreier E, Richards A, Green J, Brown D, Beard SS, Monroe SS, de Bruin E, Svensson L, Koopmans MP. International collaborative study to compare reverse transcriptase PCR assays for detection and genotyping of noroviruses. J Clin Microbiol 2003; 41: 1423-1433.

Vipond IB, Caul EO, Hirst D, Carmen B, Curry A, Lopman BA. National epidemic of Lordsdale Norovirus in the UK. J Clin Virol 2004; 30: 243-7.

Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Vinjé J, Brown VM, MacFarquhar JK, Engel JP, Rutala WA. Lessons learned from a norovirus outbreak in a locked pediatric inpatient psychiatric unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 841-843.

White LJ, Hardy ME, Estes MK. Biochemical characterization of a smaller form

of recombinant Norwalk virus capsids assembled in insect cells. *J Virol* 1997; 71: 8066- 8072.

Widdowson MA, Monroe SS, Glass RI. Are noroviruses emerging? *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 735-736.

Widdowson MA, Cramer EH, Hadley L, Bresce JS, Beard RS, Bulens SN, Charles M, Chege W, Isakbaeva E, Wright JG, Mintz E, Forney D, Massey J, Glass RI, Monroe SS. Outbreaks of acute gastroenteritis on cruise ships and on land: identification of a predominant circulating strain of norovirus- United States 2002. *J Infect Dis* 2004; 190: 27-36.

Wilson R, Anderson LJ, Holman RC, Gary GW, Greenberg HB. Waterborne gastroenteritis due to the Norwalk agent: clinical and epidemiologic investigation. *Am J Public Health* 1982; 72: 72-74.

Wobus CE, Karst SM, Thackray LB, Chang KO, Sosnovtsev SV, Belliot G, Krug A, Mackenzie JM, Green KY, Virgin HW. Replication of Norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biol* 2004; 2: e432.

Wu HM, Fornek M, Schwab KJ, Chapin AR, Gibson K, Schwab E, Spencer C, Henning K. A norovirus outbreak at a long-term-care facility: the role of environmental surface contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 802-10.

Wyatt RG, Dolin R, Blacklow NR, DuPont HL, Buscho RF, Thornhill TS, Kapikian AZ, Chanock RM. Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross- challenge in volunteers. *J Infect Dis* 1974; 129: 709-714.

Xia M, Farkas T, Jiang X. Norovirus capsid protein expressed in yeast forms virus-like particles and stimulates systemic and mucosal immunity in mice following an oral administration of raw yeast extracts. *J Med Virol* 2007; 79: 74-83.

Zahorsky J. Hyperemesis heimis or the winter vomiting disease. *Arch Pediatr* 1929; 46: 391.

Zheng D, Ando T, Fankhauser R, Beard R, Glass R, Monroe S. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006; 346: 312-323.

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.

Excel·lentíssim Senyor President,
Digníssimes autoritats,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors acadèmics,
Senyores i senyors,

Ara fa tres anys i escaig tenia la satisfacció de llegir als membres d'aquesta docta institució el discurs de presentació de la doctora Àngela Domínguez i García durant l'acte reglamentari de nomenament com acadèmica corresponent.

Avui, passat aquest temps, torno a ser altra vegada dalt d'aquesta tribuna i em torno a dirigir als membres acadèmics d'aquesta Reial Acadèmia per contestar al seu discurs d'ingrés com a acadèmica numerària.

En primer lloc, voldria agrair a la Junta de Govern que m'hagi designat per a aquesta tasca que no se'm fa gens feixuga, ans tot al contrari, considerant els meus llaços d'amistat amb la doctora Domínguez, fruit de molts anys de col·laboració en la docència de la salut pública, tant a la Facultat de Farmàcia com a la de Medicina.

En les breus paraules de benvinguda que li vaig dirigir aquell 22 de setembre de 2003, vaig destacar la coherència com la qualitat que jo considerava més important en la seva trajectòria professional tant en el camp de la docència universitària com en el camp de l'Administració pública. Potser em vaig oblidar de destacar-ne una altra: la seva capacitat de

treball.

Com que abans de contestar al seu discurs d'ingrés en certa manera em pertoca explicar o justificar els motius que crec que van portar els tres signants de la proposta d'ingrés de la doctora Domínguez a presentar-la i els membres d'aquesta Reial Acadèmia a acceptar-la, crec que tindrè ocasió de corregir el meu oblit.

Si en les meves paraules de presentació i benvinguda de l'any 2003 deia que la nova acadèmica corresponent tenia 158 treballs publicats (38 en revistes estrangeres), ara són 227, es a dir, 69 més; 75 d'aquests articles estan publicats en revistes estrangeres de les quals 70 tenen factor d'impacte.

Els capítols de llibres s'han incrementat en 13, els projectes de recerca aprovats, en 15; les monografies institucionals de les quals és coordinadora o autora, en 18 i les ponències presentades en congressos nacionals i internacionals, en 60.

Crec que les xifres que acabo de donar són més que suficients per demostrar la seva enorme capacitat de treball. Però això no és tot, a més de totes les publicacions esmentades, la presentació de ponències en congressos i la participació en projectes de recerca, el desenvolupament de la seva tasca professional com a subdirectora de Programes de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública en el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i el desenvolupament de la seva tasca docent a la Facultat de Farmàcia com a professora titular de Salut Pública, l'any 2006, gràcies als seus esforços i dedicació, la doctora Domínguez va obtenir l'habilitació per accedir al cos de catedràtics d'Universitat.

D'acord amb la coherència que ha mostrat durant tota la seva carrera professional, la nova acadèmica numerària ha elegit un discurs evidentment relacionat amb la salut pública i molt en la línia de la seva tasca de Subdirectora de Programes de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública que ha desenvolupat en el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Les infeccions per norovirus constitueixen un problema important per a la

salut pública i són a la vegada un problema molt actual. Per comprendre'n la transcendència i actualitat només hem de recordar algunes de les xifres que ens ha donat la doctora Domínguez. Es calcula que dels dos milions aproximats de nens que moren en el món a causa de gastroenteritis agudes, la majoria estan produïdes per virus, entre els quals els norovirus ocupen el segon lloc en importància. També es calcula que un 90 % dels casos de gastroenteritis associats al consum d'aliments contaminats són deguts als norovirus.

Com ens ha dit la doctora Domínguez hi ha alguns autors que consideren que les infeccions per norovirus són un problema emergent. Això és causat evidentment pels canvis en els estils de vida. No és casual que els brots més importants estiguin associats al consum d'aliments contaminats, a la transmissió de persona a persona en residències geriàtriques i en centres sanitaris i a la transmissió primer per aliments contaminats i després de persona a persona en creuers.

Durant les darreres dècades s'han produït canvis importants en els hàbits alimentaris de la població. Cada dia hi ha més gent que menja fora de casa i cada dia es consumeixen més menjars elaborats de manera quasi industrial, els quals es distribueixen a moltes persones. Quan es produeix una contaminació d'un d'aquests aliments el problema afecta evidentment també a moltes persones.

D'altra banda, també sabem que durant les últimes dècades, el nombre de persones acollides en residències geriàtriques s'ha incrementat d'una manera espectacular. Així mateix s'ha incrementat el nombre de persones que gaudeixen de les seves vacances viatjant en creuers.

La prevenció d'aquestes infeccions -la primera paraula que apareix en el títol del discurs de la doctora Domínguez-, és molt important. Dissortadament no es disposa de cap vacuna ni sembla que hi hagi perspectives a curt termini de trobar-ne una que sigui eficaç. En conseqüència, per prevenir aquestes infeccions només ens queden les mesures d'higiene, les mateixes que s'utilitzen en la profilaxi de moltes altres malalties de transmissió fecal-oral.

No voldria abusar més de la vostra benevolència i donaré per acabades les

meves paraules de contesta al discurs de la nova acadèmica numerària. Ara, només em resta donar-li la benvinguda i agrair novament als membres d'aquesta Reial Acadèmia l'honor que m'han atorgat en encarregar-me que fes la contestació al seu discurs. També voldria felicitar, en nom meu i en nom dels membres d'aquesta docta institució, a la doctora Domínguez pel seu ingrés com a acadèmica numerària d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Crec que ens hem de felicitar tots ja que penso que la seva elecció ha esta un encert. Espero que a partir d'ara podrem comptar amb els seus coneixements i la seva participació activa en les tasques pròpies de la nostra Reial Acadèmia, de la mateixa manera que ja hi hem comptat durant la seva etapa d'acadèmica corresponent.

Ara, per acabar, d'acord amb el que estableixen els Estatuts d'aquesta Reial Acadèmia, prego a l'Excel·lentíssim Senyor President que faci el lliurament de manera solemne a la nova acadèmica numerària de la medalla i el títol que l'acreditaran com a tal.

Moltes gràcies a tothom.

