

## FONDO DE INNOVACIÓN Y VALOR SOCIAL AÑO 2023

### FORMULARIO DE INFORME FINAL

#### A.-ANTECEDENTES GENERALES

NOMBRE PROYECTO	ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA PRESENCIA DE NOROVIRUS HUMANO EN CASOS DE GASTROENTERITIS AGUDA EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE ANTOFAGASTA PARA EL DISEÑO DE UNA VACUNA
NOMBRE DIRECTOR	Dra. Margarita Lay Remolcoi
EQUIPO DE TRABAJO	Dr. Sergio Barahona Richard Olivares Olivares Estudiantes UA: Leidy Altamirano; Jonatan Carvajal; Carlos Garrido

#### a. Síntesis del proyecto ejecutado:

Los Norovirus Humanos (HuNoV) son los principales agentes etiológicos causantes de gastroenteritis aguda (GEA) a nivel mundial, los cuales afectan a personas de todas las edades, provocando 699 millones de casos y más de 200.000 muertes por año. Además, estos virus causan un costo estimado de \$4.2 mil millones de dólares en gastos al sistema de salud, como también, \$ 56,2 mil millones dólares en pérdidas de productividad cada año a nivel mundial. Estos virus son altamente contagiosos y contaminantes frecuentes de los alimentos y del agua, lo que constituye un grave problema tanto a la Salud Pública, como a la Industria Alimentaria. A pesar de su elevada incidencia y el alto impacto económico-social que ocasionan, no se cuenta con una vacuna licenciada y comercialmente disponible contra estos virus.

La ciudad de Antofagasta en Chile posee el récord a nivel nacional de GEA en niños menores de 5 años. De hecho, el año 2010, se registró un masivo brote de GEA en la Región de Antofagasta, notificándose 31.036 casos (9% de la población en Antofagasta). El ISP determinó como agente causal de este brote al HuNoV GII asociado al consumo de hortalizas crudas contaminadas con aguas de la planta desalinizadora que contenían baja concentración de cloro libre residual.

Los Norovirus se clasifican en 10 genogrupos (GI-X), de los cuales el 90% de las infecciones son causadas por el GII, a nivel mundial. A su vez, el GII se subdivide en 27 genotipos, siendo el GII.4 el más prevalente a nivel mundial. Se ha reportado que las variantes pandémicas de GII.4 emergen aproximadamente cada 2 a 3 años, con la variante Sydney como la más prevalente en los últimos años. Asimismo, nuestro laboratorio, en un convenio con el CDC de los EE.UU., reportó que la variante GII.4 Sydney de HuNoV fue la más predominante en muestras de heces de pacientes menores de 5 años con GEA viral del Hospital Regional de Antofagasta, el año 2019. Sin embargo, no se ha podido continuar estos estudios y extender a la incidencia de los HuNoV en brotes epidémicos de diarrea que ocurren en Antofagasta, especialmente en jardines infantiles, posterior a la Pandemia del COVID-19. Además, existe información limitada de la epidemiología de estos importantes patógenos causantes de GEA, considerando que en los últimos años, el agua

potable de esta ciudad proviene del mar, a través de plantas desalinizadoras, y el HuNoV también se encuentran presente en el mar, ya que las aguas servidas no son tratadas apropiadamente en la ciudad, antes de ser desechadas al mar. Por ello, surge la necesidad de un estudio sistemático de la prevalencia real de los HuNoV en la comuna de Antofagasta, lo que permitirá tomar medidas de control y prevención, como también diseñar y desarrollar una vacuna para que pueda proteger, de forma eficiente, a la población de Antofagasta, del país y del mundo de enfermarse de GEA causada por estos virus.

En base a lo anterior, en esta propuesta nos planteamos el siguiente objetivo general: “Determinar si el GII.4 de los HuNoV es el de mayor prevalencia en niños de Antofagasta que padece de GEA, con el fin de establecer estrategias de contención y de monitoreo, como también diseñar una vacuna candidata que proteja a la población infantil de la enfermedad causada por estos virus”, lo cual fue realizado en estos 6 meses de ejecución del proyecto.

Como resultado del proyecto, pudimos determinar que el genogrupo II del HuNoV, es el más prevalente en niños menos de 5 años que asisten a jardines infantiles de Antofagasta. Además, durante la ejecución del proyecto, se pudo realizar charlas informativas en siete jardines infantiles de tres comunas de la Región de Antofagasta: Antofagasta, Tocopilla y Calama. En esta última comuna, se realizó una serie de charlas en el AIEP, donde se forman técnicos y profesionales para el cuidado de niños pequeños, como asistentes de párvulos y técnicos de salud con una gran participación de los asistentes. Asimismo, se pudo generar el protocolo de prevención de la enfermedad causada por el HuNoV en niños titulado: “Protocolo de Prevención y Manejo de Infecciones por Norovirus Humano en Recintos Educativos y de Salud de Atención a la Población Pediátrica”, el cual fue entregado a todas las instituciones. Finalmente, en este estudio, se pudo sentar las bases del diseño *in silico* de una vacuna candidata contra los HuNoV que pueda proteger a los niño/as de nuestra región y país de enfermarse por este importante virus que afecta la salud pediátrica.

## **b. Descripción de la metodología y actividades desarrolladas durante la ejecución.**

### **1. OE1: Identificar el/los genogrupo(s) de HuNoV en muestras fecales de niños con GEA en Antofagasta por medio de técnicas basadas en PCR convencional.**

Actividades:

#### **1.1 Generación de vínculos con las instituciones para obtención de muestras.**

Se llevaron a cabo charlas educativas en diversos jardines infantiles con el objetivo de informar a padres y cuidadores sobre la relevancia del Norovirus Humano (HuNoV) y su impacto en la salud pública. Estas instancias abrieron la posibilidad de futuras colaboraciones en el ámbito de la prevención de enfermedades infecciosas.

Durante las charlas, se entregaron trípticos informativos (Anexo 1) dirigidos tanto a los tutores de los niños como al personal de los establecimientos, proporcionando información detallada sobre el virus. Además, se diseñó un protocolo para orientar a los

centros de cuidado infantil sobre las medidas a tomar en casos de niños con diarrea. Este protocolo abarca aspectos como:



- Uso de elementos de protección personal (EPP) por parte del personal de aseo.
- Limpieza y desinfección adecuada de superficies.

El protocolo también se puede adaptar para ser compartido directamente con los tutores, con el objetivo de prevenir contagios masivos.

Como parte del proceso, el Consentimiento Informado fue enviado al Comité de Ética Científico de la Universidad de Antofagasta, Tras la aprobación, se procedió a gestionar cartas de apoyo de las instituciones involucradas para dar inicio al estudio.

Además, se realizó un primer vínculo con el Hospital Regional de Antofagasta, el cual se adhirió al proyecto, a través de una carta de participación. Aún se encuentra en tramitación la autorización final del director del hospital para poder coleccionar las muestras de niños hospitalizados con gastroenteritis aguda viral.

#### Actividades de Charlas Informativas:

Fecha de Charlas	Jardines infantiles	Lugar	Cantidad de personas
05-09-2024	San Andrés	Antofagasta 	15 (Apoderados y Asistentes de Párvulos y directora)
06-09-2024	Barquito de colores	Antofagasta 	10 (Apoderados y Asistentes de Párvulos y directora)
10-09-2024	Play	Antofagasta	10 (Apoderados y Asistentes de

			Párvulos y directora)
22-10-2024	Instituto AIEP	Calama 	17 (Estudiantes de las carreras; Trabajo Social, Asistente de Párvulos, Técnico en Enfermería)
23-10-2024	instituto AIEP	Calama 	27 (Asistente de Párvulos, Técnico en Enfermería, Técnico en Odontología)
25-10-2024	Instituto AIEP	Calama 	21 (directoras de jardines infantiles, Asistente de Párvulos)
05-11-2024	Talita Cumi	Antofagasta	15 (Apoderados y Asistentes de Párvulos y directora)

			
13-11-2024	My Castle Garden junior	Antofagasta 	12 (Apoderados y Asistentes de Párvulos y directora)
19-11-2024	Javiera Carrera	Tocopilla 	10 (Apoderados y Asistentes de Párvulos y directora)
28-11-2024	Sueñitos de Colores	Calama 	14 (Apoderados y Asistentes de Párvulos y directora)

## 1.2 Obtención de las muestras

Una vez que el Comité de Ética Científico de la Universidad de Antofagasta aprobó el consentimiento informado, este fue entregado a los padres de los distintos jardines infantiles. Se estableció contacto con los Jardines infantiles “Barquito de Colores”, “Play”, “San Andrés”, “Piecitos de Ángel”, “My Castle Garden” para la recolección de muestras fecales de niños menores de 5 años. Las muestras fueron recolectadas y depositadas en medio Cary-Blair, y se trasladaron en cajas de poliestireno, conservando



la cadena de frío. Se recolectaron un total de 35 muestras que fueron rotuladas de manera específica para cada Jardín (Tabla 1). Finalmente, se almacenaron en  $-80^{\circ}\text{C}$  para evitar su degradación.

#### Recolección de muestras:

Fecha de recolección de muestra	Jardines infantiles	Cantidad de muestras obtenidas
11-07-2024	Piececitos de Ángel (PA)	8
06-11-2024 y 08-11-2024	San Andrés (SA)	5
11-11-2024	Play (P)	4
13-11-2024	My Castle Garden Junior (Mc)	9
14-11-2024	Barquito de Colores (Bc)	9

Tabla 1: Fecha de recolección de las muestras y códigos utilizados para rotular las muestras de cada jardín.

### 1.3 Análisis de las muestras por PCR convencional

#### 1.3.1 Clarificado de heces y extracción de ARN viral

Este protocolo se desarrolló en dos etapas. Inicialmente, las muestras fecales se homogenizaron mediante la suspensión de 0,1 g de heces en 0,5 mL de PBS, seguidas de agitación en vórtex durante 1 minuto y centrifugación a 10.000 rpm por 10 minutos. El sobrenadante clarificado obtenido se utilizó como fuente de ARN viral. En la segunda etapa, se procedió a la extracción de ARN viral utilizando el Kit QIAamp de Qiagen, siguiendo estrictamente las recomendaciones del fabricante. Se alicuotaron 140  $\mu\text{L}$  del sobrenadante clarificado en tubos de microcentrifuga de 1,5 mL, adicionando 560  $\mu\text{L}$  de Buffer AVL, con una incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos para facilitar la lisis viral y la liberación de ARN. Posteriormente, se incorporaron 560  $\mu\text{L}$  de etanol, mezclando vigorosamente mediante vórtex durante 15 segundos para promover la precipitación del ARN. La mezcla resultante, con un volumen total de 1360  $\mu\text{L}$ , se cargó en una columna QIAamp en fracciones de 630  $\mu\text{L}$ , centrifugando cada fracción a 12.000 rpm durante 1 minuto. Posteriormente, Se realizaron dos lavados secuenciales utilizando 500  $\mu\text{L}$  de Buffer AW1 y AW2, centrifugando a 12.000 rpm durante 1 minuto y 3 minutos, respectivamente, para eliminar posibles contaminantes. Finalmente, el ARN viral fue eluido con 60  $\mu\text{L}$  de Buffer AVE tras una incubación de 1 minuto a temperatura ambiente y centrifugación a 12.000 rpm durante 1 minuto. El ARN purificado se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  para preservar su estabilidad y permitir su posterior análisis.

#### 1.3.2 Preparación de RT-PCR para la genotipificación de Norovirus humano

Para la preparación del máster mix de PCR, se ajustó el volumen para un total de 39 reacciones, considerando 35 muestras provenientes de jardines infantiles, un control positivo, un control negativo y dos reacciones adicionales para compensar posibles errores de pipeteo, siguiendo las especificaciones del protocolo “One-Step RT-PCR” de QIAgen

(Tabla 2). Posteriormente, se añadieron 5  $\mu$ L de ARN viral extraído en el paso previo a cada reacción, las cuales fueron colocadas en el termociclador. La RT-PCR se llevó a cabo iniciando con una transcripción inversa a 42°C durante 30 minutos, seguida de la activación de la Taq polimerasa a 95°C por 15 minutos. La amplificación consistió en 45 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 1 minuto, alineamiento a 50°C durante 1 minuto y extensión a 72°C durante 1 minuto. Finalmente, se realizó una extensión final a 72°C durante 10 minutos, seguida de un enfriamiento a 4°C durante 30 minutos para estabilizar los productos amplificados.

### 1.3.3 Visualización de productos de PCR en electroforesis en gel de agarosa

Se prepararon geles de agarosa al 2% utilizando buffer TAE 1X en un matraz Erlenmeyer, calentando la mezcla en un microondas en intervalos de 30 a 60 segundos hasta obtener una solución homogénea. Una vez la mezcla alcanzó aproximadamente los 60°C, se añadieron 10  $\mu$ L de Gel Red® y se mezcló suavemente antes de verterla en un molde para geles de 100 mL. Los productos de PCR, incluidos los controles, se combinaron con 2  $\mu$ L de buffer de carga 6X y se dispusieron individualmente en los pocillos del gel. La electroforesis se realizó a 90 V durante 60 minutos. Finalmente, los resultados se visualizaron en un transiluminador UV, identificándose bandas de 579 pb para GI y 570 pb para GII.

## 2. **OE2. Identificar los genotipos de HuNoV en muestras fecales de niños con GEA en Antofagasta por medio de técnicas de secuenciación viral genómica y vía in-silico con base en el programa Norovirus Typing Tool Version 2.0.**

Se realizó el análisis de los productos de PCR convencional por electroforesis de gel de agarosa para poder secuenciar los productos de PCR. Dado lo acotado del tiempo de la ejecución del proyecto y hubo un retraso en la aprobación del certificado de ética por el comité de ética de la UA, no se alcanzó a obtener los resultados de dichas secuencias para la determinación de los genotipos. Se espera obtener dichos resultados en la continuación de dicho proyecto.

## 3. **OE3. Diseñar una vacuna vía *In-silico* basada en la secuenciación de genotipos publicadas en la base de datos NCBI y la de los genotipos determinados en los brotes de diarrea causados por HuNoV en jardines infantiles de la ciudad de Antofagasta.**

Actividades:

### 3.1 **Análisis de secuencias obtenidas a partir de base de datos NCBI y las determinadas en OE2**

Se estableció, a través de estudios anteriores, en muestras de heces del año 2019 procedentes del Hospital Regional de Antofagasta, que la variante prevalente en circulación en Antofagasta es GII.4 Sydney. En base a estos resultados, se diseñó una vacuna *In silico* contra HuNoV GII.4 utilizando secuencias aminoacídicas de la proteína no-estructural y VP1 disponibles en la base de datos NCBI. Las secuencias seleccionadas

fueron sometidas a alineamiento múltiple, para posteriormente, identificar regiones conservadas dentro de estas secuencias.

### **3.2 Realizar análisis de predicción de epítomos inmunogénicos en regiones conservadas de proteínas del genotipo de HuNoV determinado**

Una vez determinados los dominios conservados de la proteína no estructural y VP1, se efectuaron análisis bioinformáticos para identificar epítomos inmunogénicos dentro de estas secuencias conservadas. Se observó la capacidad de unión a anticuerpos y moléculas del MHC-I y MHC-II, tanto humanas como modelos animales, para evaluar la capacidad de inducción de respuesta inmunológica.

### **3.3 Realizar predicciones de antigenicidad, alergenicidad y toxicidad de epítomos candidatos a incorporación en diseño vacunal contra HuNoV**

Tras la selección de epítomos inmunogénicos capaces de activar el sistema inmune, fueron evaluadas estas mismas secuencias para predecir su antigenicidad, alergenicidad y toxicidad, en son de descartar aquellas secuencias menos aptas por producir respuestas desfavorables.

## **c. Identificación de los Productos y Resultados Logrados**

### **Productos Logrados:**

1. Se llevó a cabo la vinculación y realización de charlas a diversos jardines infantiles de tres comunas de la Región de Antofagasta, proporcionándoles información clave sobre el norovirus humano, incluyendo medidas de prevención de la enfermedad causada por este virus y pasos a seguir en caso de un brote epidémico.
2. Se obtuvo un protocolo estandarizado para la detección del norovirus humano por medio de técnicas moleculares basadas en amplificación de su genoma viral por PCR a partir de muestras fecales de niños menores de 5 años de la región.
3. Generación del protocolo titulado: "PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y MANEJO DE INFECCIONES POR NOROVIRUS HUMANO EN RECINTOS EDUCACIONALES Y DE SALUD DE ATENCIÓN A LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA", el cual fue entregado a los diferentes jardines infantiles de tres comunas de la región, como también a los directivos del Instituto Profesional AIEP de Calama.
4. Generación de tríptico informativo sobre la infección por el norovirus humano, el cual fue entregado a los asistentes de las diferentes charlas realizadas.



## Resultados logrados:

### 1. Resultados de Objetivo específico 1

Los productos de PCR fueron analizados mediante electroforesis para determinar la presencia de bandas correspondientes a los genogrupos del Norovirus Humano. La detección positiva de bandas de 579pb indica la presencia de GI y 570 pb indicó la presencia de GII. Como se puede observar en las siguientes imágenes:

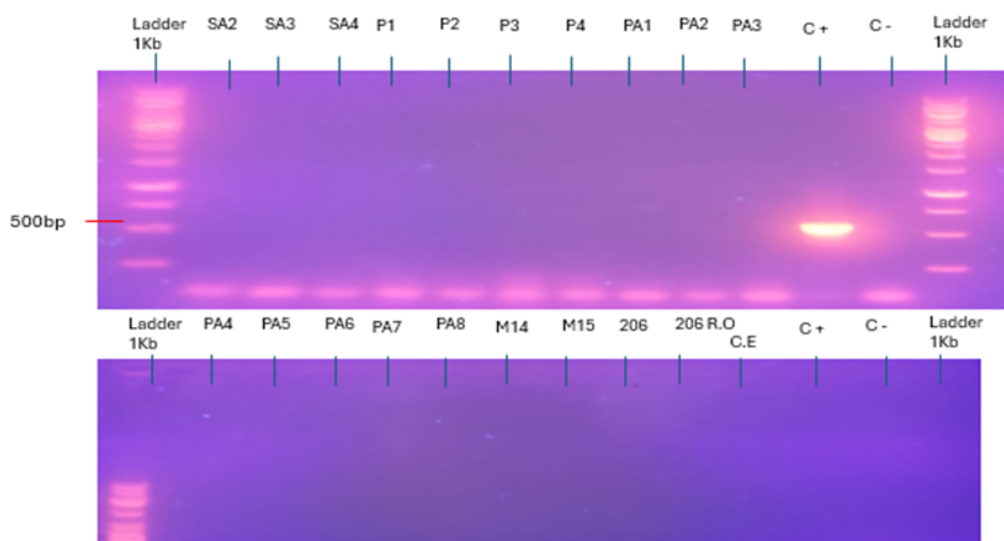


Imagen 1: Muestras negativas para GI.

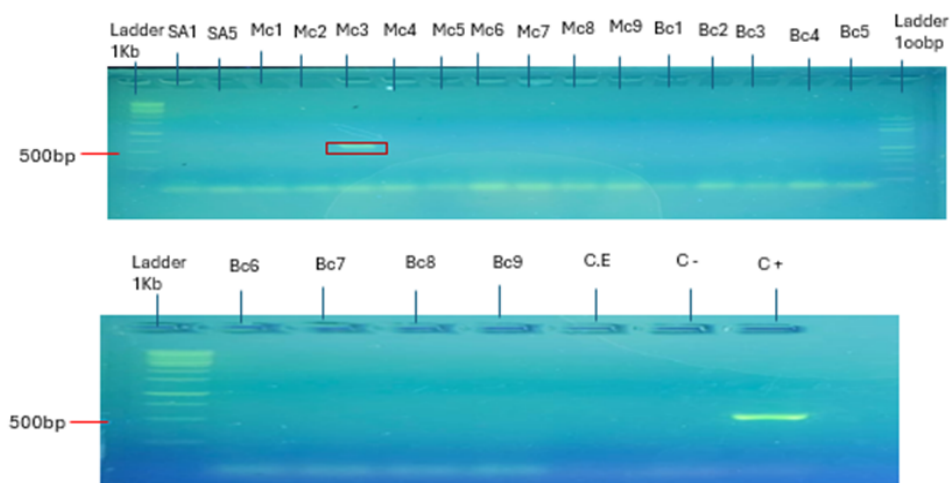


Imagen 2: Se observa 1 muestra positiva para GI, correspondiente al jardín infantil My Castle Garden Junior, código Mc3.

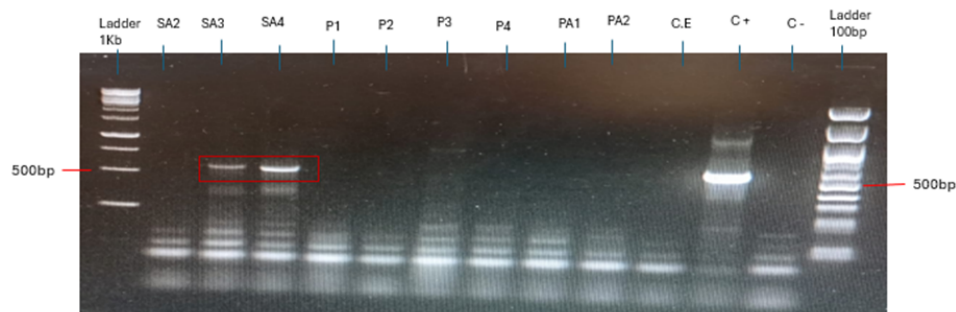


Imagen 3: Se observa 2 muestras positivas para GII, correspondientes al jardín infantil San Andrés, código SA3 y SA4.

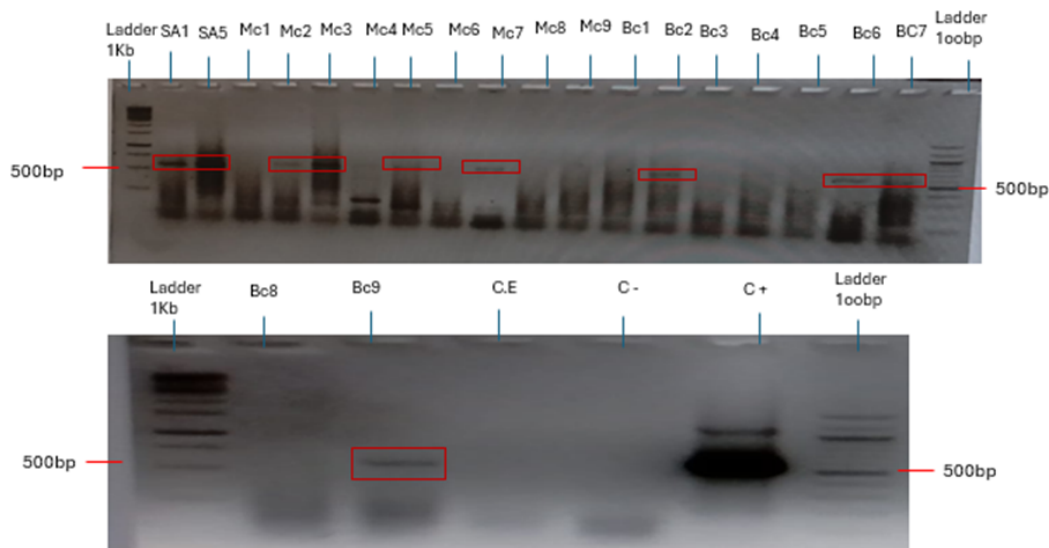


Imagen 3: Se observa 10 muestras positivas para GII, corresponden a los jardines infantiles; San Andrés (SA1, SA5), My Castle Garden Junior (Mc2, Mc3, Mc5, Mc7), Barquito de Colores (Bc2, Bc6, Bc7, Bc9).

**Tabla de resumen de resultados objetivo específico 1:**

Jardines Infantiles	Total, de muestras	Positivos HuNoV GI	Positivo HuNoV GII	Porcentaje positivas
Piececitos de Ángel (PA)	6	0	0	0%
San Andrés (SA)	5	0	4	80%
Play (P)	4	0	0	0%

My Castle Garden Junior (Mc)	9	1	4	55.56% (4GII + 1 GI)
Barquito de Colores (Bc)	9	0	4	44.44%

Tabla 2: Porcentaje de muestras de heces positivas para norovirus humano de cada jardín infantil.

## 2. Resultados de Objetivo Específico 2: Pendiente.

## 3. Resultados de Objetivo Específico 3

Se identificaron los dominios conservados dentro de la proteína VP1 (Figura 1), que poseen una potencial inmunogenicidad para desarrollar una vacuna *In silico* que levante una respuesta inmune contra el norovirus humano de manera eficiente.

Figura 1. Dominios conservados dentro de la proteína VP1 para HuNoV GII.4. Umbral <0.5

Fragments of 6 or more consecutive residues with V <= 0.5				
N	Start	End	Sequence	
1	7	118	DANPSDGSAAANLVPEVNNEVMALPEVVGAAIAAPVAGQQNVIDPWIRNNFVQAPGGFTVSPRNAPGEILWSAPLGPDLN PYLSHLARMYNGYAGGFVQVILAGNAFTAGK	
2	120	144	IFAAVPPNFPTEGLSPSQVTMFPHI	
3	146	173	VDVRQLEPVLIPLDVRNNFYHYNQSN	
4	175	192	TIKLIAMLYTLRANNAG	
5	194	227	DVFTVSCRVLTRPSPDFDFIFLVPPTVESRTKPF	
6	232	293	LTVEEMTNSRFPIPLEKLFTGPSSAFVVQPQNGRCTTDGVLLGTTQLSPVNICTFRGDVTHI	
7	298	305	NYTMNLAS	
8	310	332	NYDPTTEEIPAPLGPDPFVGKIQG	
9	341	356	DGSTRGHKATVYTGSA	
10	379	392	QNTKFTFPVGIQDG	
11	394	412	TTHRNEPQQWVLPYSYGRN	
12	415	459	NVHLAPAVAPTFFPGEQLLFFRSTMPGCSGYPNMDLDCLLPQEWVQ	
13	461	539	FYQEAAPQSDVALLRFVNPDTGRVLFECKLHKSGYVTVAHGTQHDLVIPPNGYFRFDSWVNQFYTLAPMGNGTGRRRA	

Las secuencias se depuraron por inmunogenicidad, alergenicidad y toxicidad, seleccionando las más aptas para desarrollar la vacuna.

## d. Identificación de los Entregables

1. Protocolo de prevención de infecciones causadas por el norovirus humano detallado para guiar a los establecimientos de cuidado infantil sobre cómo actuar ante casos de niño/as con diarrea (**Anexo 1**). El documento abarca recomendaciones específicas para:

- El cuidado del personal de aseo, enfatizando el uso adecuado de elementos de protección personal (EPP).

- Protocolos claros para la limpieza y desinfección de superficies potencialmente contaminadas.
- Instrucciones sobre cómo proceder con los tutores del niño afectado, garantizando una comunicación efectiva y medidas preventivas.

Además, este protocolo está diseñado para ser adaptado y entregado a los tutores, con el objetivo de reforzar las medidas de prevención de la enfermedad y evitar la propagación masiva del norovirus humano.

2. Material informativo en formato de trípticos diseñado para proporcionar información clave sobre el virus (**Anexo 2**). Este material está destinado tanto a los tutores de los niños como al personal del recinto de cuidado infantil, con el objetivo de fomentar la comprensión, prevención y manejo adecuado de la infección causada por el norovirus humano.

Los trípticos incluyen:

- Información básica sobre el virus.
- Medidas de prevención recomendadas.
- Acciones para tomar en caso de contagio del virus o sospecha de éste.

Este recurso busca garantizar que todos los involucrados estén informados y preparados para actuar de manera efectiva.

3. Protocolos detallados para la extracción de ARN viral a partir de muestras fecales y la realización de RT-PCR convencional (**Anexo 3**). Incluye las instrucciones paso a paso, los reactivos necesarios y las condiciones óptimas para garantizar resultados confiables en el análisis.

#### e. **Conclusiones:**

Con la ejecución de este proyecto, se pudo determinar lo siguiente:

1. El Genogrupo más prevalente de los norovirus humano en la población infantil de los jardines infantiles de Antofagasta, en el año 2024, fue el GII, lo que está en línea con otros resultados obtenidos de estudios realizados por nuestro grupo en otras regiones del país, como la Región Metropolitana.
2. Se identificó 1 muestra positiva de 33 para el GI de los norovirus humano provenientes de 5 jardines infantiles de la comuna de Antofagasta.
3. Se detectó la presencia de norovirus humano en más del 44% de las muestras de heces analizadas de niños asintomáticos en 3 jardines infantiles de Antofagasta de los 5 estudiados. Estos hallazgos subrayan la necesidad de monitoreo continuo de norovirus humano y la implementación de estrategias de prevención de brotes epidémicos de gastroenteritis aguda en estos recintos infantiles.

4. Un diseño de vacuna para el norovirus humano basado en el genogrupo II es el adecuado para poder proteger a los niño/as de enfermarse de gastroenteritis aguda en la Región de Antofagasta y el país.
5. Este proyecto contribuyó a que padres, apoderados, personal de cuidado infantil, incluyendo educadores de párvulos, técnicos y profesionales de la salud, como también directivos de jardines infantiles y de educación y salud, sean instruidos acerca de la enfermedad causada por el norovirus humano y su prevención a través de charlas informativas, realizadas en jardines infantiles y centros de educación como el AIEP de tres comunas de la Región de Antofagasta: Tocopilla, Antofagasta y Calama. Estas actividades resultaron una innovación al ecosistema comunal, como también regional, ya que entrega información de un virus de gran relevancia que afecta la salud de los niño/as de la región y que la población en general desconoce. Este nuevo conocimiento que se va difundiendo en la comunidad, especialmente en quienes están a cargo del cuidado de la población infantil, contribuye a que se puedan tomar las medidas de control y prevención de la gastroenteritis aguda causada por el norovirus humano que es altamente contagioso.
6. Este proyecto ha podido beneficiar a la comunidad en entregar conocimiento acerca de la gastroenteritis aguda causada por los norovirus humano a los responsables del cuidado infantil de tres comunas de la Región de Antofagasta, con ello se pueda adoptar una cultura de control y prevención de las infecciones por estos virus en los recintos infantiles. Por lo que a su vez, tendría un impacto positivo en disminuir la tasa de enfermedades infecciosas infantiles en la región y con ello los gastos económicos asociados a ello, como también en reducir la tasa de ausentismo laboral de los padres y apoderados por el cuidado de sus hijo/as al enfermarse.
7. A partir de los resultados obtenidos, se puede entregar dicha información a las autoridades sanitarias de la región para poder implementar una vigilancia sistemática (determinar genogrupos y genotipos del virus), como también los protocolos de control y prevención de la infección causada por los norovirus humano tanto en los recintos de educación infantil como también los de atención primaria de salud, clínicas y hospitales. Además, se puede continuar con el desarrollo de una vacuna candidata para la prevención de la enfermedad causada por los norovirus humano.



## Anexos

**Anexo 1.** Protocolo de prevención de infecciones por Norovirus Humano.

**Anexo 2.** Tríptico Informativo del Norovirus Humano.

**Anexo 3.** Protocolo de detección del Norovirus humano GI y GII, a partir de muestras fecales.