

Integración de datos genómicos y epidemiológicos para estudiar la transmisión de un norovirus emergente en dos brotes consecutivos en un hospital: implicaciones para su prevención y control

María Dolores Fernández García
Unidad de Enterovirus y Gastroenteritis Víricas
Centro Nacional de Microbiología
5 Febrero 2026
mdfernandez@isciii.es

Unidad de
Enterovirus y
Gastroenteritis
Viricas

- María Cabrerizo (CIBERESP)
- Nerea Garcia-Ibañez
- Juan Camacho
- Estrella Ruiz-Pedro
- MD Fernandez-Garcia (CIBERESP)

Jasmin Kutter



Servicio de Microbiología H.
U. de Getafe

- Oscar Cuevas-Lobato
- Juan Ignacio-Alós

Servicio de Medicina Preventiva
H. U. de Getafe

- Blanca Fdez-Pacheco
- Carolina Moreno

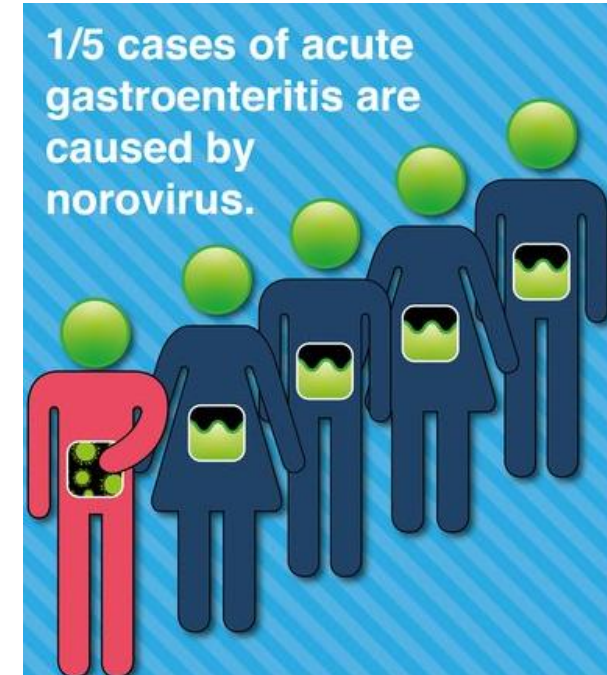
Unidad de Inmunopatología del SIDA

- Francisco Diez-Fuertes (CIBERINFECT)

La causa más común de gastroenteritis aguda a nivel mundial



- Problema tanto en los países de bajos como altos ingresos
- Distribución: en **todo el mundo** durante todo el año (países templados en invierno)
- Individuos de **todas las edades**



- **Niños, ancianos e inmunodeprimidos** → asociación con complicaciones graves y mayor duración de la infección



698 millones de casos
200 000 muertes

Region	Norovirus Illnesses ^a	Norovirus Deaths ^b
Low and Middle Income Countries	570.3 (380.8–943.9)	212.5 (164.8–270.8)
High Income Countries	126.5 (97.0–168.5)	6.3 (5.4–7.3)
Total Global Burden	698.8 (488.7–1,086.0)	218.8 (170.9–277.2)

a) In millions
b) In thousands

Bartsch et al. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0151219 2016



60 millones de dólares

Region	Norovirus Illnesses ^a	Norovirus Deaths ^b	Total Health System Costs ^a	Total Productivity Losses ^a	Total Societal Costs ^a
Low and Middle Income Countries	570.3 (380.8–943.9)	212.5 (164.8–270.8)	1,580.2 (1,070.1–2,531.4)	23,846.0 (18,085.4–32,914.2)	25,438.5 (19,350.0–35,173.9)
High Income Countries	126.5 (97.0–168.5)	6.3 (5.4–7.3)	2,574.4 (1,970.7–3,369.0)	32,209.9 (22,166.8–46,556.6)	34,660.2 (24,310.0–49,573.2)
Total Global Burden	698.8 (488.7–1,086.0)	218.8 (170.9–277.2)	4,182.1 (3,153.9–5,680.8)	56,181.1 (40,888.1–78,331.2)	60,268.9 (44,428.8–83,362.6)

Bartsch et al. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0151219 2016

^a\$US in millions

La enfermedad

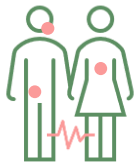


Dosis infectiva

muy baja (desde 10 partículas virales)



Periodo de incubación: 24-48h



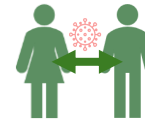
Síntomas: Gastroenteritis → náuseas, vómitos (niños), diarrea (adultos) y calambres abdominales (fiebre poco frecuente)



Duración: 12-60h → síntomas pueden persistir en pacientes hospitalizados y en niños menores, entre 4 y 6 días

Transmisión

FECAL-ORAL



Persona a persona (~70%)



Objetos o superficies contaminadas



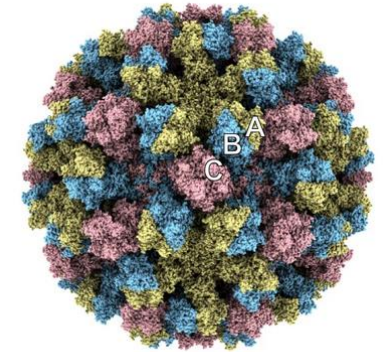
Alimentarios y agua contaminados (26% y 1-3%)

Transmisibilidad



- Hasta 2 semanas (después de fin de síntomas)
- Más en personas inmunocomprometidas → **eliminación prolongada**

Persistencia prolongada en el medio ambiente: puede persistir en las superficies y en el agua durante períodos prolongados de hasta varias semanas



Hu, L., Salmen, W.,
Chen, R. et
al. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28757-z>

- Carecen de **envuelta lipídica**



- Amplio rango de **temperaturas** (desde menos de 0 °C hasta 60 °C)



- Resistente a la **congelación y descongelación**

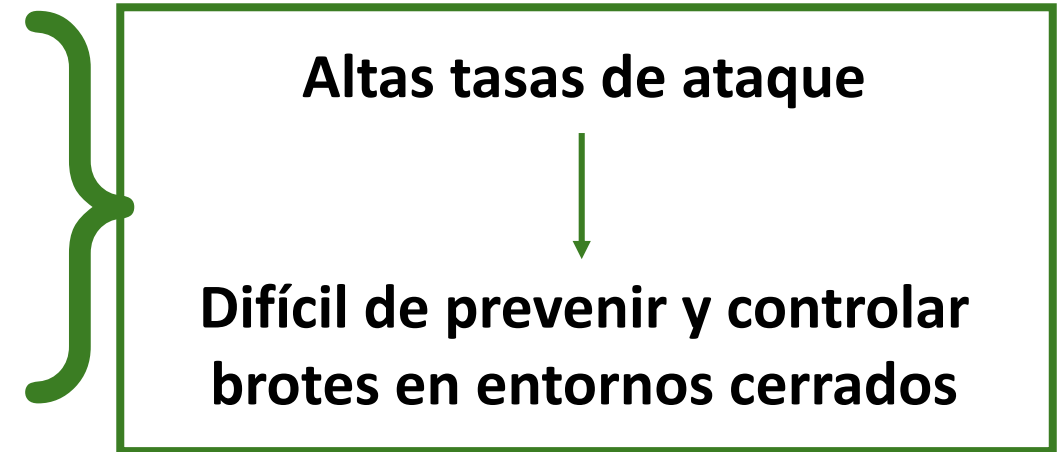


- pH extremos, desecación, radiación



- Relativamente resistente a desinfectantes como el **etanol** y el **cloro**

- Estabilidad y resistencia
- Altamente contagiosos
- Prolongada excreción
- Persistencia prolongada en el medio ambiente



- **Norovirus:** principal causa de brotes de GEA en entornos sanitarios
- Población altamente susceptible (inmunodeprimidos, mayores)
- Riesgo elevado de enfermedad grave y estancias prolongadas
- Riesgo significativo para el personal sanitario
- Debido a la persistencia, se requieren medidas de IPC exhaustivas: limpieza intensiva, aislamiento, cohortización y cierre de unidades
- Gran presión asistencial y económica

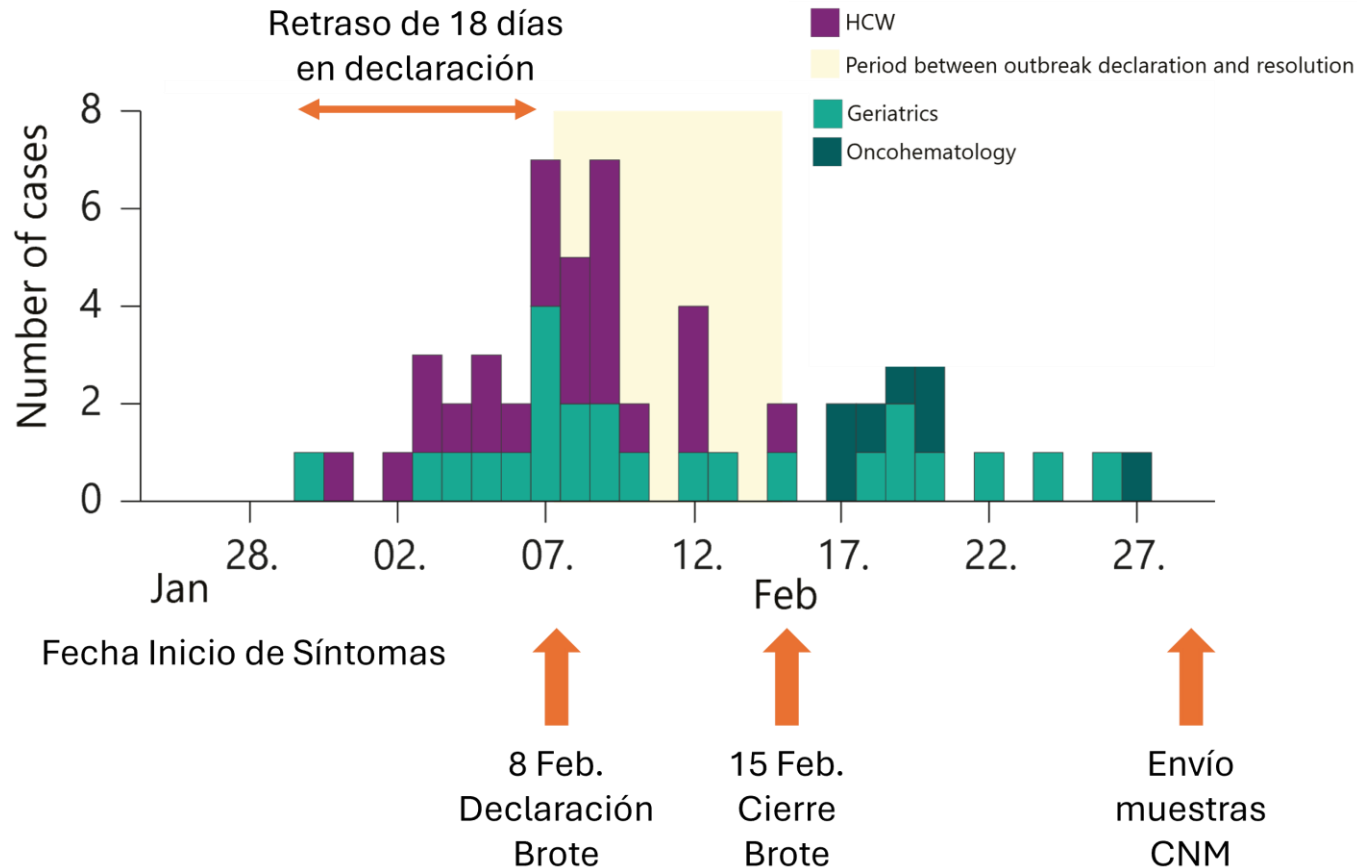


Importante investigar estos brotes, estudiar las dinámicas de transmisión y evaluar la efectividad de las medidas de IPC implementadas



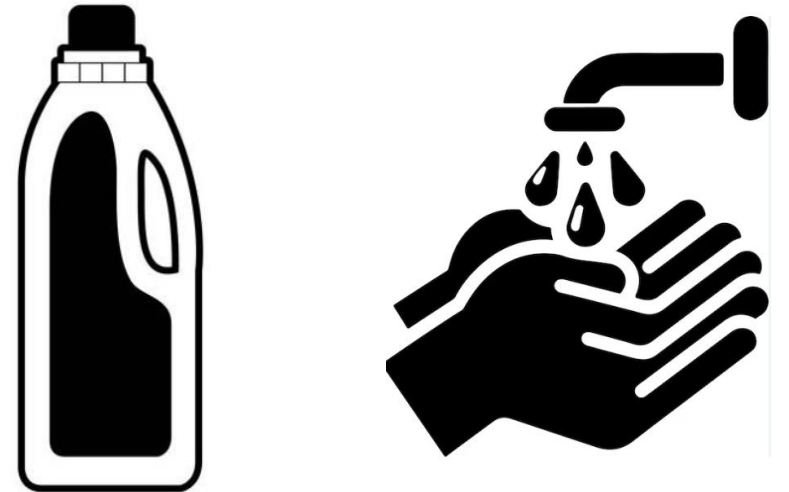
Justificación

Primer brote



- 8 -15 Feb. notificación brote de GEA en Geriatria
- 21 pacientes y 24 sanitarios asociados al brote
 - ✓ 5 pacientes positivos NoV por FIA
 - ✓ Sanitarios no se testaron
- 17-28 Feb. casos de GEA en Geriatria y Oncohematología → negativos a patógenos entéricos
- Muestras de 32 pacientes sintomáticos: 23 Geriatria y 9 Oncohematología → CNM
- Se implementaron medidas de IPC

- Restricción de visitas y suspensión de nuevas admisiones
- Organización del personal por unidades
- Refuerzo de higiene, uso guantes y pruebas diagnósticas
- Intensificación de limpieza y desinfección
- Comunicación inmediata y reuniones de coordinación
- Seguimiento del personal sanitario y control de síntomas



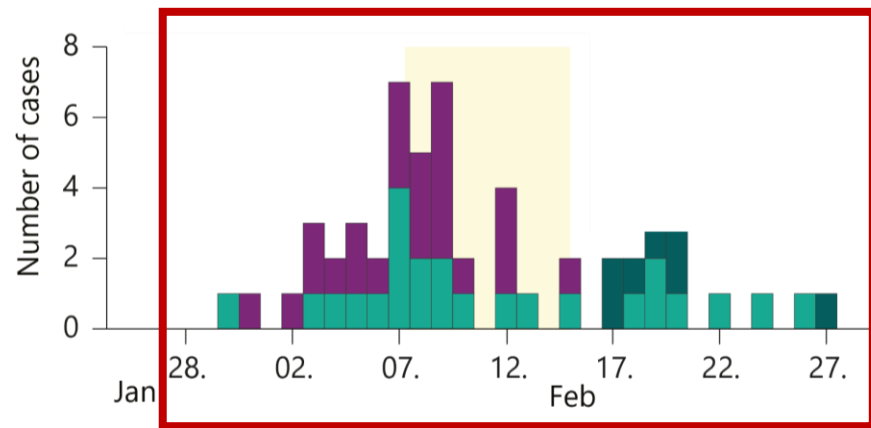


Justificación

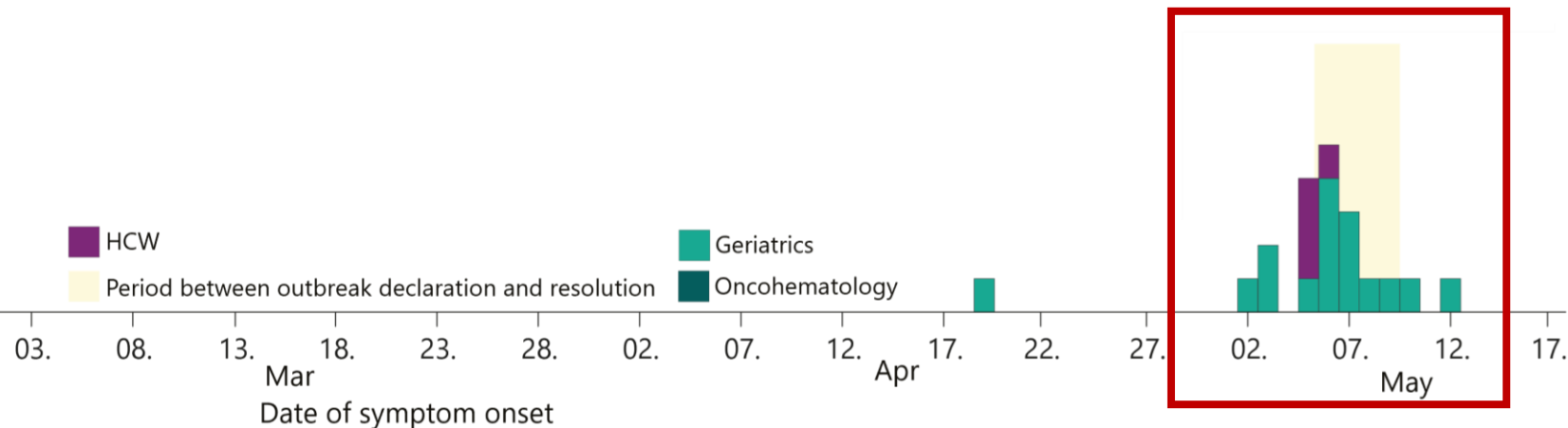
Segundo brote

- 5 -9 May. notificación brote de GEA en Geriatria
- 22 pacientes y 4 sanitarios asociados al brote
 - ✓ 5 pacientes positivos NoV por FIA
 - ✓ Sanitarios no se testaron
- Sin casos en Oncohematología
- Muestras de 22 pacientes sintomáticos → CNM

1^{er} brote



2^o brote



La fecha de inicio de los síntomas no está registrada para

Objetivos específicos

1. Confirmación del agente etiológico y evaluación de diferentes métodos para detección de NoV : ¿Qué método es más sensible para detectar NoV en muestras de heces? ¿Es sensible el método usado en el hospital?
 - ✓ Análisis de muestras de heces con diferentes métodos de detección
 - ✓ Determinación de la tasa de detección para cada método
2. Análisis de la dinámica de transmisión: ¿Fue el brote 2 una continuación del brote 1 o fue por una nueva introducción de NoV?
 - ✓ Análisis descriptivo de los casos
 - ✓ Análisis genómico

1. Confirmación del agente etiológico y evaluación de diferentes métodos para detección de NoV

¿Qué método es más sensible para detectar NoV en muestras de heces? ¿Es sensible el método usado en el hospital?

- Análisis de muestras de heces con diferentes métodos de detección
- Determinación de la tasa de detección para cada método

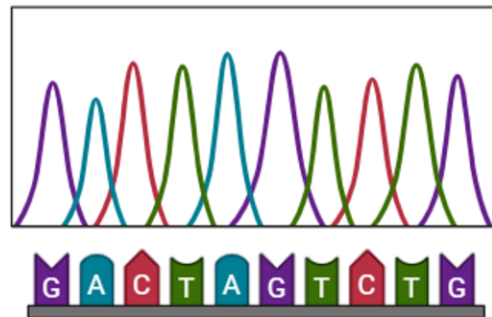
Métodos



Inmunoensayo
fluorescente (FIA)



PCR y
secuenciación
Sanger



Panel molecular
Multiplex: LiquidArray®

Well 1

Bacteria and toxins:

Campylobacter spp.
C. difficile toxin A
C. difficile toxin B
E. coli O157
Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC)
Enteroinvasive *E. coli* (EIEC)/*Shigella* spp.
Enteropathogenic *E. coli* (EPEC)
Salmonella spp.
Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC)
Yersinia enterocolitica

Viruses:

Norovirus GI
Norovirus GII
Rotavirus

Parasites:

Cryptosporidium spp.
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia

Well 2

Bacteria:

Enteroaggregative *E. coli* (EAEC)
Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC)
Plesiomonas shigelloides
Vibrio cholerae
Vibrio spp.

Viruses:

Adenovirus 40/41
Astrovirus
Sapovirus

Parasites:

Ascaris spp.
Cyclospora cayentanensis



- Detección de hasta 26 enteropatógenos productores GEA
- Co-infecciones (bacterias, parásitos, virus)

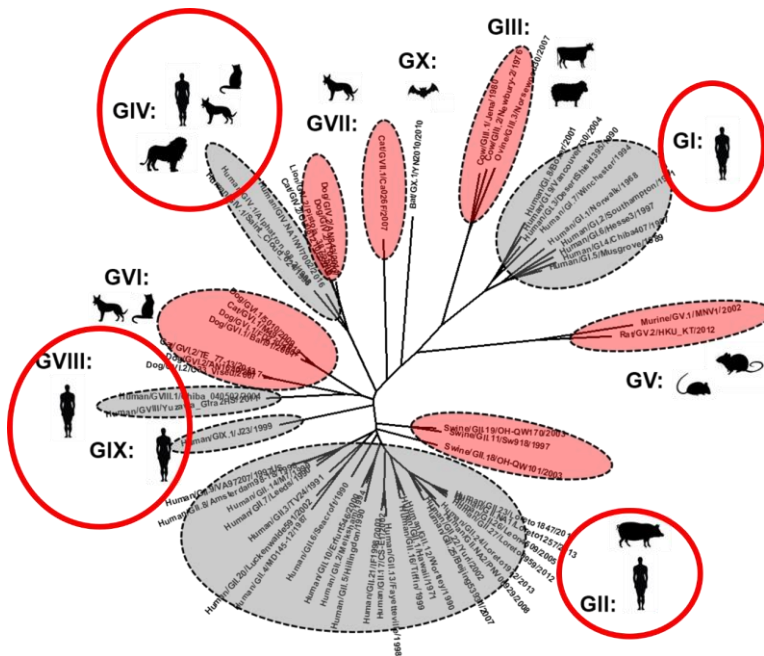
Unidad	Brote	LiquidArray
Geriatría (n=23)	1	14
Geriatría (n=22)	2	11
Oncohematología (n=9)	1	5
Total (n=54)		30 (55,6%)

1) Se detectó NoV en muestras de heces de 30/54 pacientes (55,6%) mediante LiquidArray® confirmándose como el agente etiológico de ambos brotes.

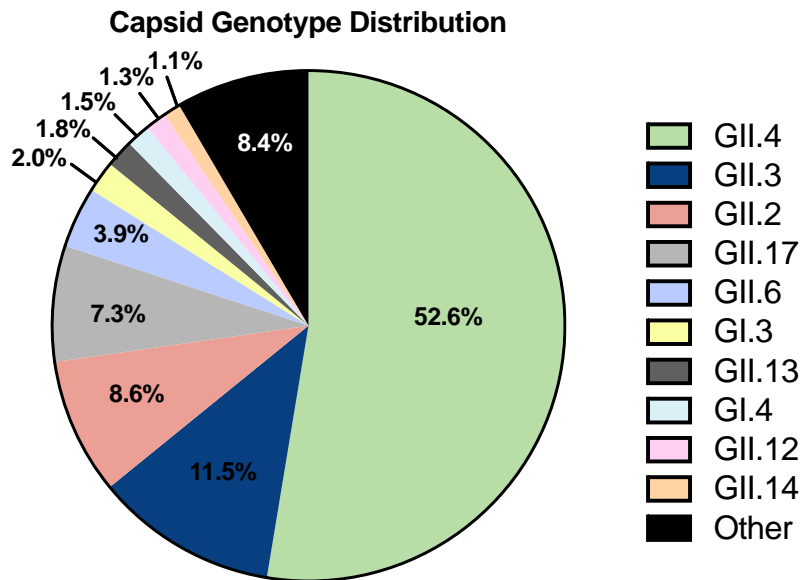
Unidad	Brote	LiquidArray	PCR
Geriatría (n=23)	1	14	14
Geriatría (n=22)	2	11	9
Oncohematología (n=9)	1	5	3
Total (n=54)		30 (55,6%)	26 (48%)

1) Se detectó NoV en muestras de heces de 30/54 pacientes (55,6%) mediante LiquidArray® confirmándose como el agente etiológico de ambos brotes.

2) Genotipado PCR: Todas las infecciones por NoV fueron causadas por **GII.17 [P17]**



Parra. Virus Evol
2019



Total Capsid Genotypes = 37
N = 25632

RAPID COMMUNICATION

Increased circulation of GII.17 noroviruses, six European countries and the United States, 2023 to 2024

Preeti Chhabra¹, Shan Wong², Sandra Niendorf³, Ingeborg Lederer⁴, Harry Vennema⁵, Mirko Faber⁶, Athinna Nisavanh⁷, Sonja Jacobsen³, Rachel Williams⁸, Aoife Colgan⁹, Zoe Yandle¹⁰, Patricia Garvey⁹, Haider Al-Hello¹¹, Katia Ambert-Balay¹², Leslie Barclay¹, Miranda de Graaf¹³, Cristina Celma², Judith Breuer⁸, Jan Vinjé¹, Amy Douglas¹⁴

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-66279-6>

GII.17 norovirus re-emerged in the 2020s as a result of dynamic and adaptive evolutionary processes

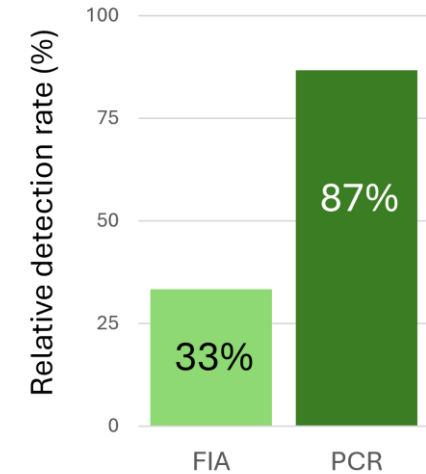
Received: 27 June 2025

Accepted: 31 October 2025

Published online: 24 November 2025

Kentaro Tohma¹✉, Sonja Jacobsen², Britta Altmann², Joseph A. Kendra¹, Michael Landivar¹, William E. De La O¹, Maria Dolores Fernandez-Garcia^{3,4}, Karina A. Gomes⁵, Sophia Chudnovsky¹, Lauren A. Ford-Siltz¹, Kelsey A. Pilewski¹, Yamei Gao¹, Ilya Mazo⁶, Sandra Niendorf² & Gabriel I. Parra¹✉

Unidad	Brote	LiquidArray	PCR	FIA
Geriatría (n=23)	1	14	14	5
Geriatría (n=22)	2	11	9	5
Oncohematología (n=9)	1	5	3	0
Total (n=54)		30 (55,6%)	26 (48%)	10 (18,5%)



3) FIA no detecta NoV en Oncohematología: brote no declarado

4) Tasa de detección (%) de FIA respecto a LiquidArray® del 33%

- ✓ Con FIA, solo se identificó un tercio de los casos de NoV detectados por LiquidArray®
- ✓ Sensibilidad limitada. Útil cribados preliminares

Specification

Specimen	Feces
Test time	15 minutes
Specimen volume	Liquid : 50 ~ 75 ul / Solid : 50 ~ 75 mg
Sensitivity	98.75%
Storage temperature	2-30°C / 36-86°F

2. Análisis de la dinámica de transmisión

¿Fue el brote 2 una continuación del brote 1 o fue por una nueva introducción de NoV?

- Análisis descriptivo de los casos
- Análisis genómico

Resultados 2

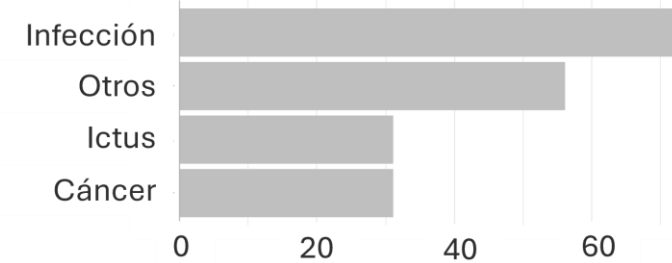
Análisis descriptivo

Resumen de las características de los pacientes

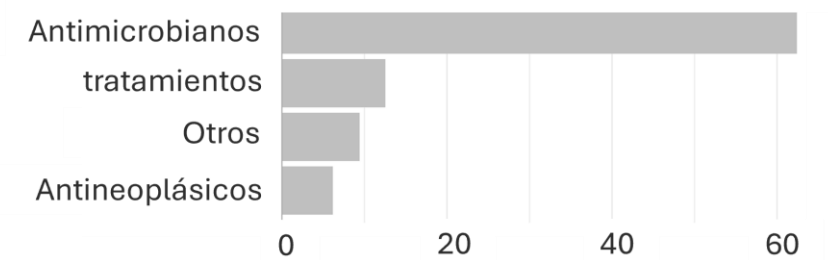
Característica	Total N = 54	Brote 1		Brote 2
		Oncohematología N = 9	Geriatría N = 23	Geriatría N = 22
Edad				
Medio (DE)	84 (11)	72 (18)	86 (6)	68(8)
Género, n (%)				
Mujer	39 (72.2)	7 (77.8)	17 (73.9)	15 (68.8)
Hombre	15 (27.8)	2 (22.2)	6 (26.1)	7 (31.8)
Síntomas n (%)				
Fiebre (>38°C)	13 (24.1)	2 (22.2)	9 (39.1)	2 (9.1)
Vómito	10 (18.5)	1 (11.1)	8 (34.8)	1 (4.5)
Diarrea	45 (84.9)	9 (100)	23 (100)	13 (61.9)
Duración síntomas (hrs.)				
Medio (DE)	45 (20.0)	35 (23.9)	48 (23.1)	48 (12.8)
Estado de alta, n (%)				
Vivo	45 (83.3)	8 (88.9)	19 (82.6)	18 (81.8)
Éxitus*	9 (16.7)	1 (11.1)	4 (17.4)	4 (18.2)

*Norovirus no fue la causa de éxitus

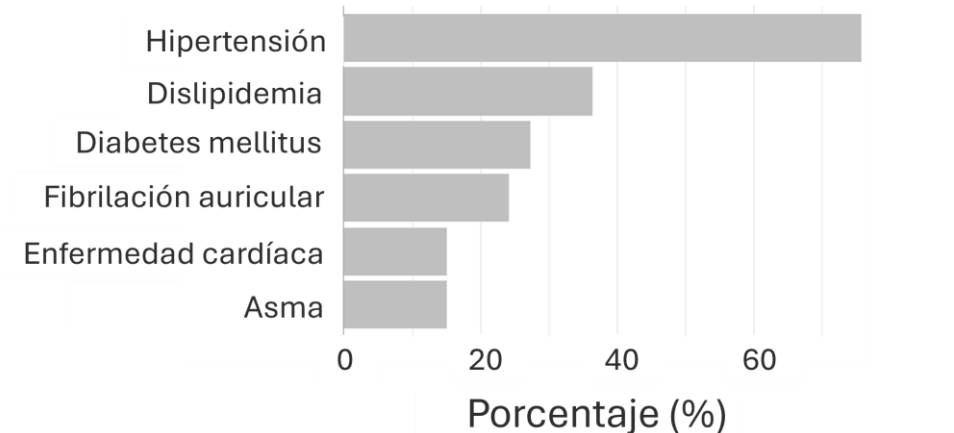
Motivo de hospitalización



Tratamientos más frecuentes



Comorbilidades más frecuentes

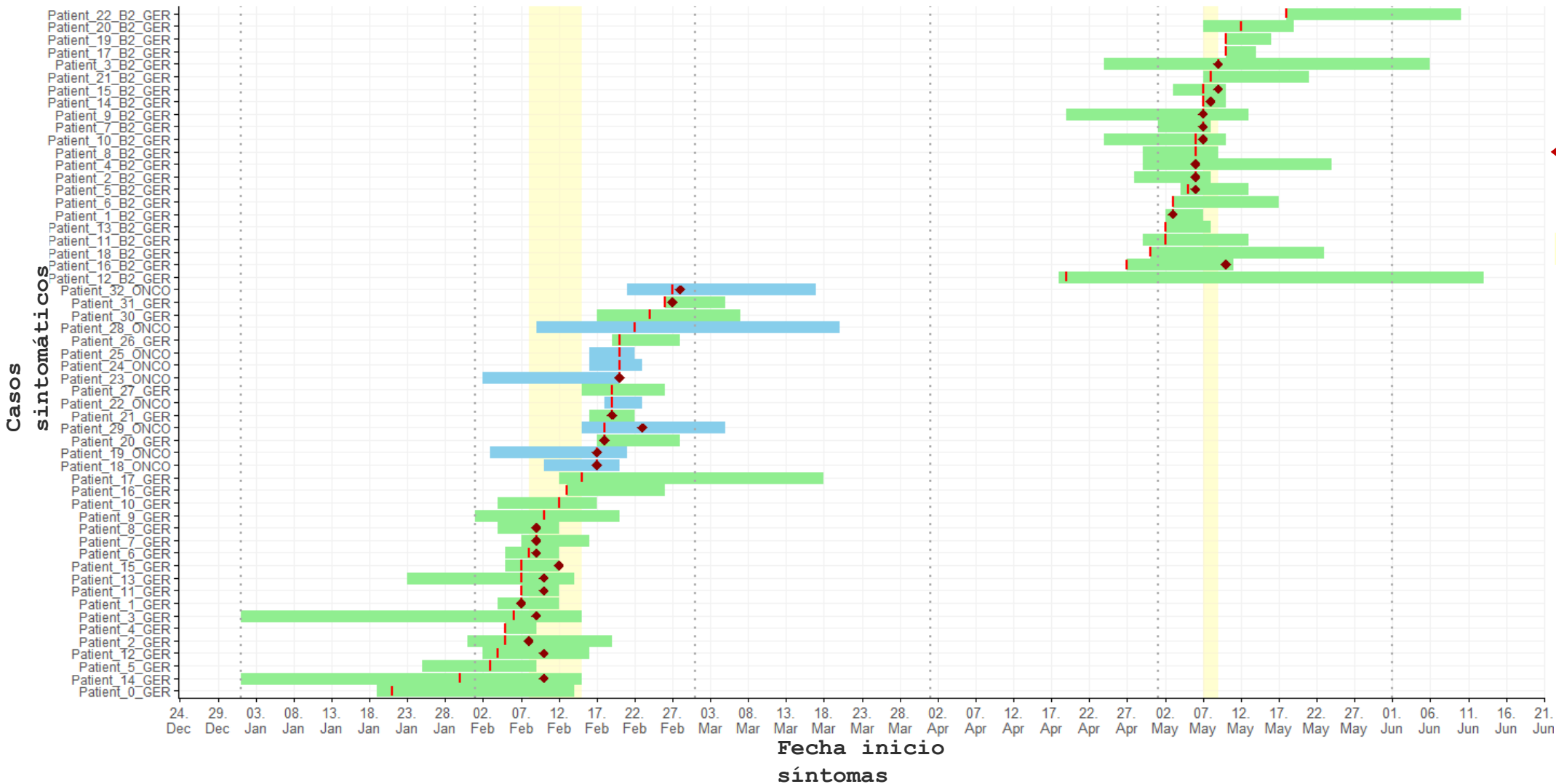


Porcentaje (%)

Brote 1

Brote 2

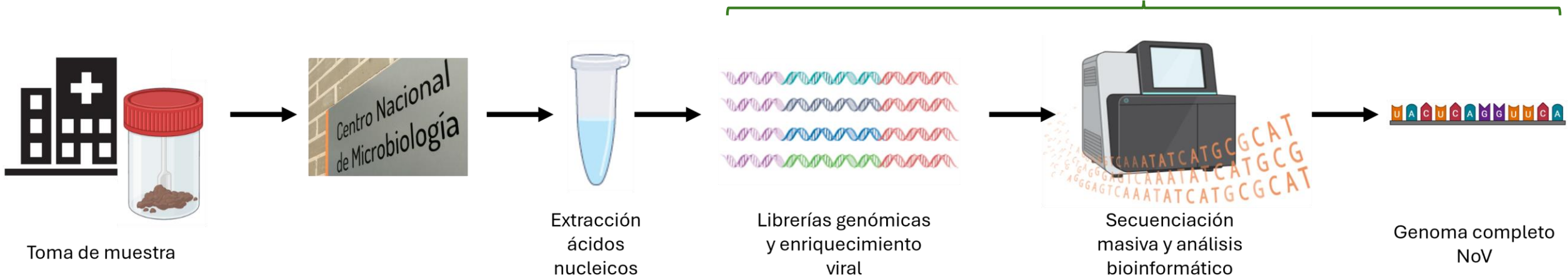
- Geriatria
- Oncohematología
- | Fecha del inicio de los síntomas
- ◆ Fecha de toma muestra
- Tiempo entre la notificación de los casos sintomáticos hasta el final oficial del brote.



Para algunos pacientes, falta la fecha de inicio de los síntomas y algunos dieron negativo para norovirus.

Métodos Análisis Genómico

Whole Genome Sequencing

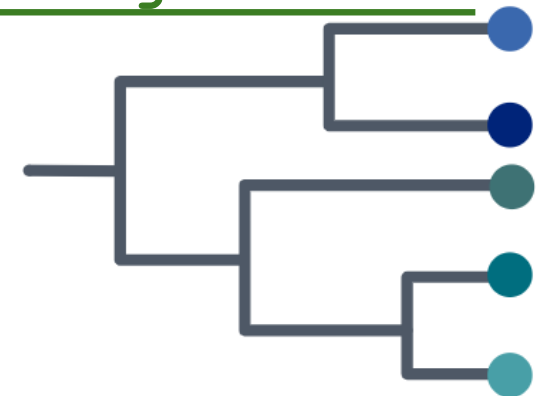


Análisis de variantes de nucleótido único (SNV)

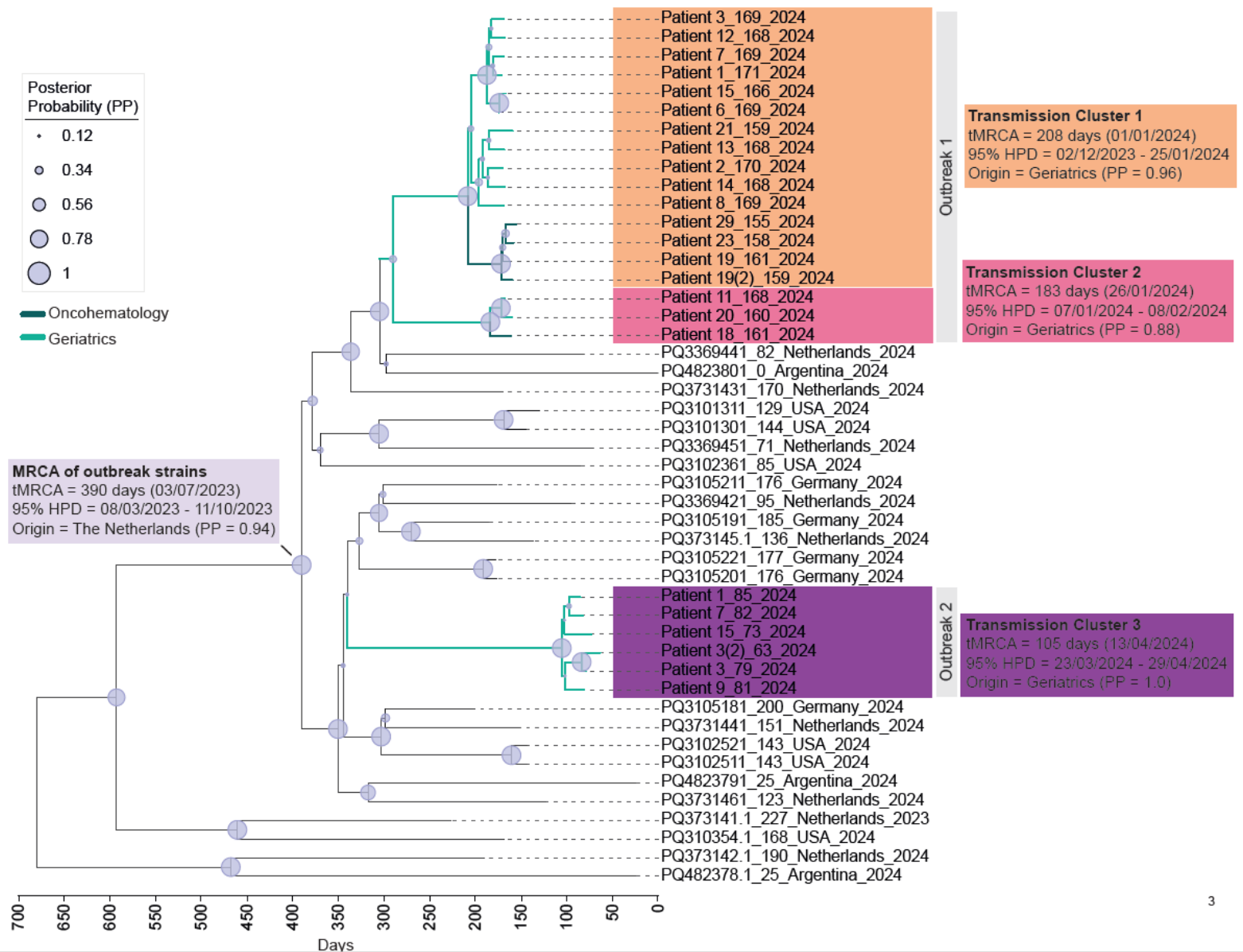
	A	G	T	C	T	T	T	A	G	A	C	C	G	A	SNV Δ
Paciente 1	A	G	T	C	T	T	T	A	G	A	C	C	G	A	
Paciente 2	A	G	T	C	C	T	T	A	A	A	C	C	G	A	$\Delta = 2$
Paciente 3	A	G	T	C	T	T	T	A	G	A	C	C	G	A	$\Delta = 0$
Paciente 4	A	T	T	C	T	G	T	G	G	A	C	C	G	C	$\Delta = 4$

↑
Single nucleotide variant (SNV)

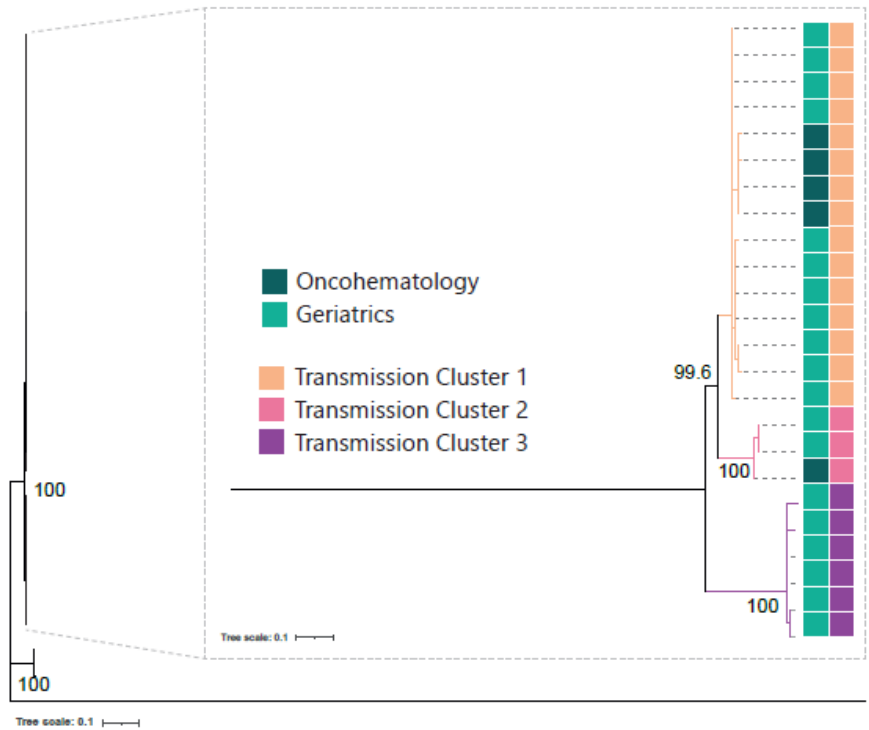
Análisis Filogenéticos

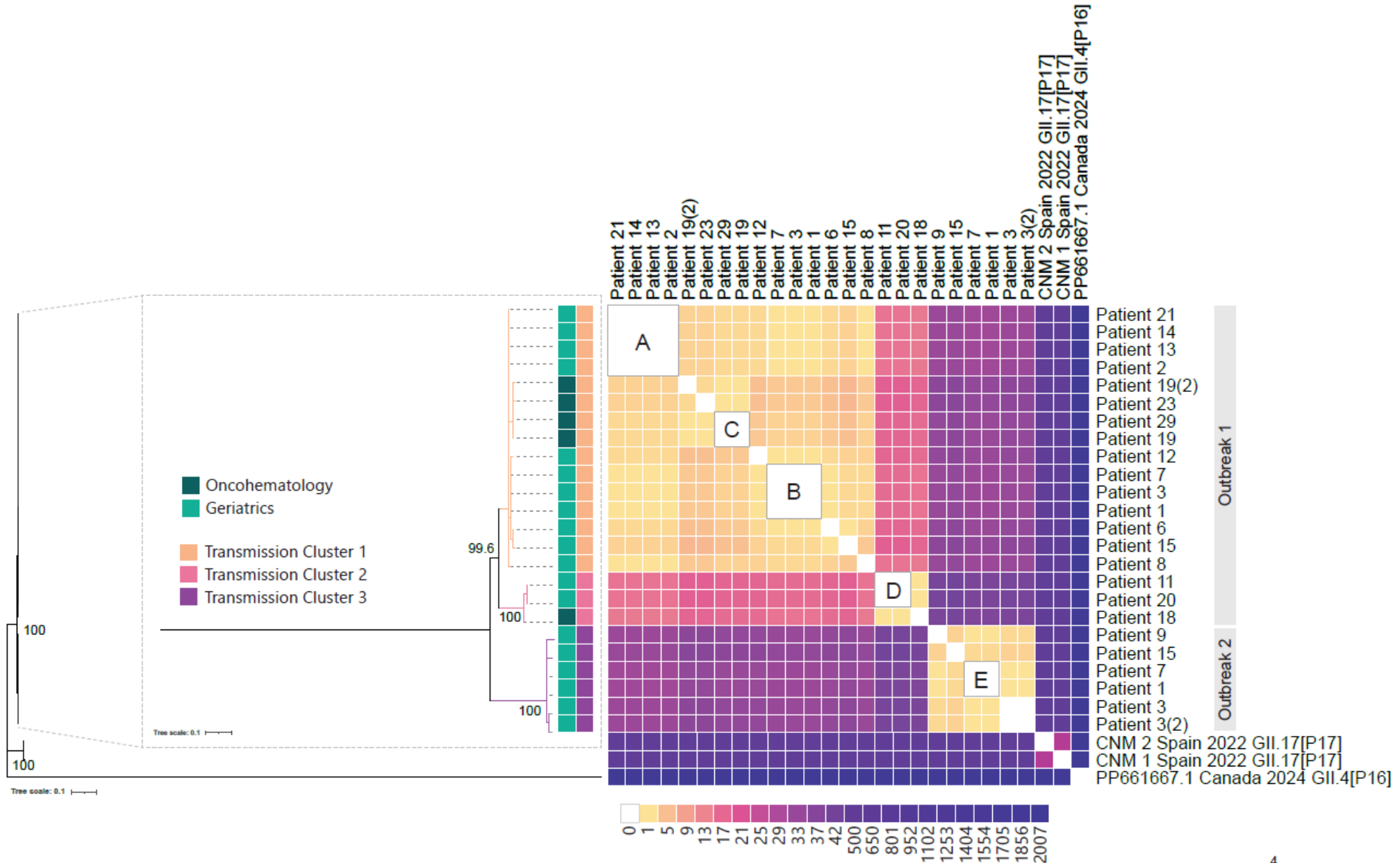


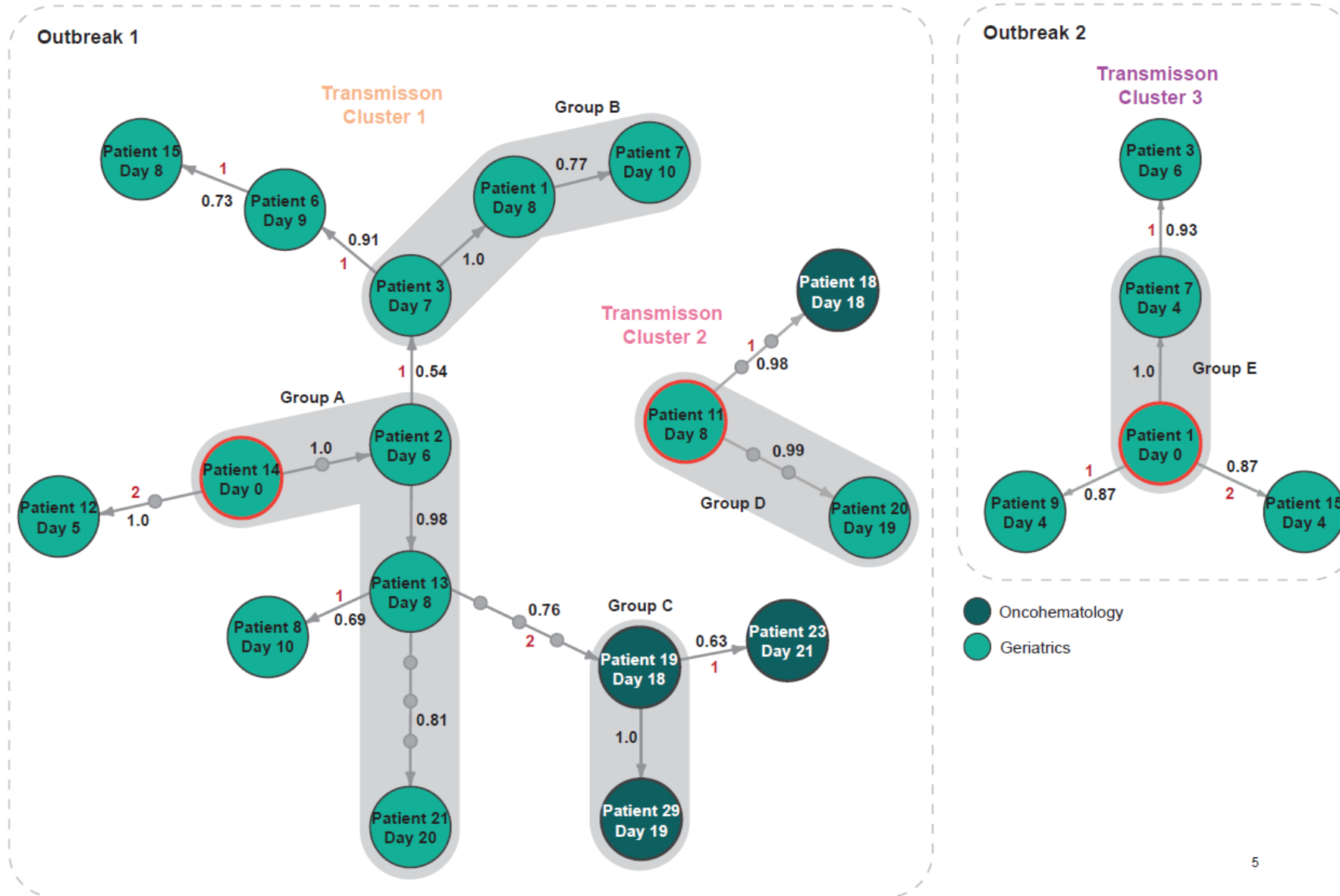
- Se generaron genomas casi completos (cobertura promedio 99,9%) a partir de 24 muestras de heces de 22 pacientes NoV-positivos
 - ✓ 18 pacientes del Brote 1
 - ✓ 6 pacientes del Brote 2
- Se incluyeron 2^{as} muestras NoV-positivas de:
 - ✓ Paciente 3 (Geriatría, Brote 2) → 16 días después
1^a muestra



- **Estimación bayesiana de la tasa evolutiva del virus**
 - ✓ $3,7 \times 10^{-3}$ sustituciones/sitio/año
 - ✓ $\approx 0,53$ SNV por genoma y semana
 - ✓ Permite estimar cuántas diferencias genéticas podemos esperar
 - ✓ Ayuda a delimitar clústeres de transmisión reales
- **Aplicación a los brotes**
 - ❖ **Brote 1 (≈ 6 semanas)**
 - ✓ Diferencias esperadas dentro de un mismo clúster: $\leq 3,2$ SNVs
 - ❖ **Brote 2 (≈ 3 semanas)**
 - ✓ Diferencias esperadas: $\leq 1,6$ SNVs
- **Interpretación**
 - ✓ Diferencias pequeñas \rightarrow transmisión reciente y relacionada
 - ✓ Diferencias mayores \rightarrow posible introducción independiente

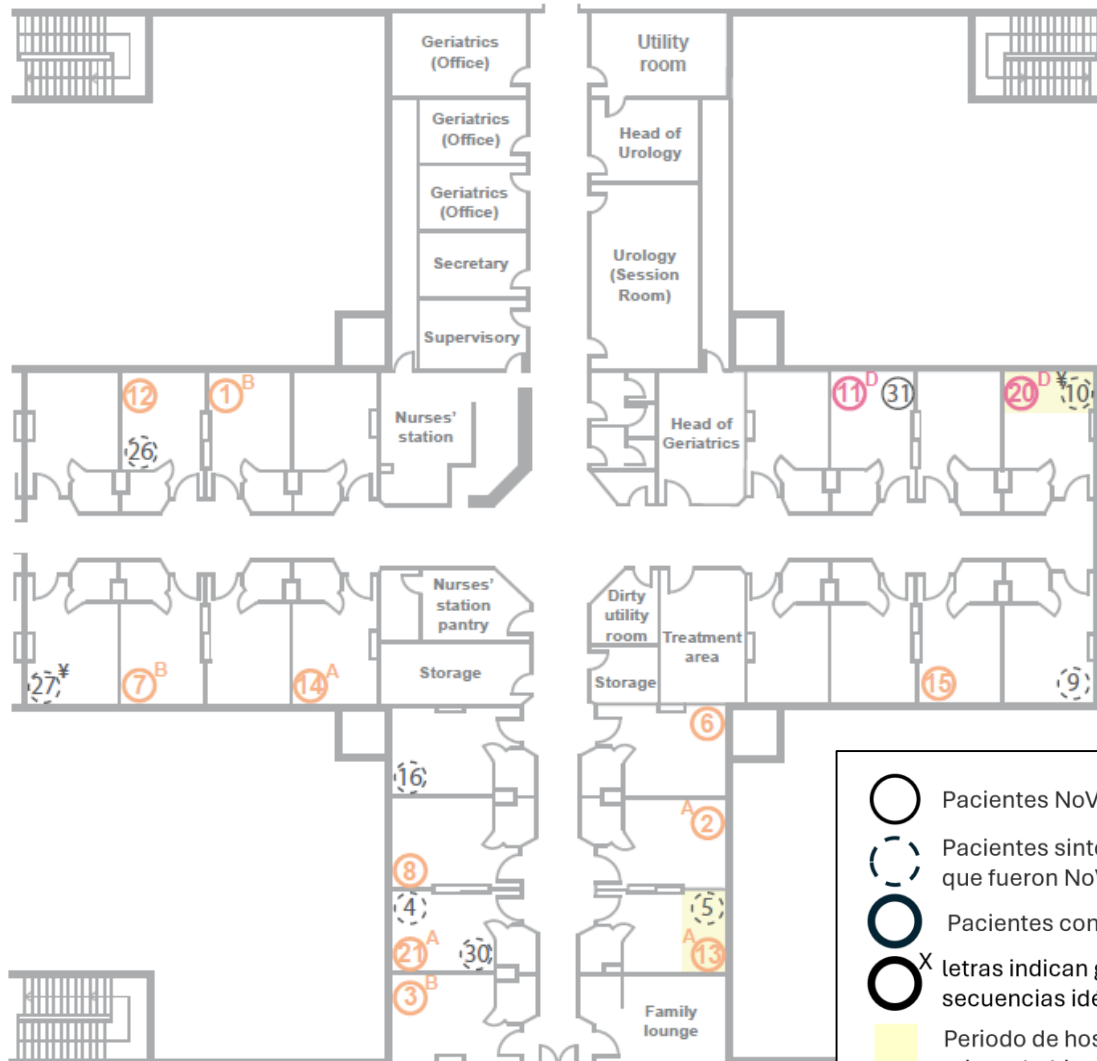






Geriatría

Plano de geriatría que muestra a los pacientes asociados con el brote.



Oncohematología

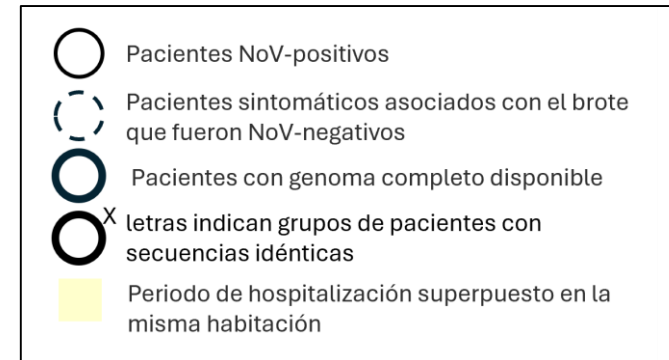
Plano de oncohematología que muestra a los pacientes asociados con el brote.



- Pacientes NoV-positivos
- ⊖ Pacientes sintomáticos asociados con el brote que fueron NoV-negativos
- ⊙ Pacientes con genoma completo disponible
- ⊙^x letras indican grupos de pacientes con secuencias idénticas
- Periodo de hospitalización superpuesto en la misma habitación

Geriatría

Plano de geriatría que muestra a los pacientes asociados con el brote.



Positivo para:

- † Salmonella spp.
- ¥ C. difficile tox A+B
- § ETEC (1t/st)
- * Rotavirus

Conclusiones

1. Dos introducciones diferentes fueron las causantes del primer brote
2. El segundo brote fue causado por una nueva introducción → **Las medidas para contener el brote fueron efectivas**
3. Los análisis genómicos son útiles para investigar brotes hospitalarios, ya que permiten trazar cadenas de transmisión complementando los estudios epidemiológicos
4. Casos no detectados por baja sensibilidad de FIA → útil para cribados preliminares. Necesidad de confirmación molecular
5. La eliminación prolongada del virus sugiere mantener las medidas de control más allá de las 48h tras resolución de síntomas.

Agradecimientos



ECDC Fellowship Programme

cnii

Centro Nacional de Microbiología

Unidad de
Enterovirus y
Gastroenteritis
Viricas

- María Cabrerizo (CIBERESP)
- Nerea García-Ibañez
- Juan Camacho
- Estrella Ruiz-Pedro
- MD Fernández-García (CIBERESP)

cnii
Centro Nacional de Microbiología

Jasmin Kutter



Servicio de Microbiología H.
U. de Getafe

- Oscar Cuevas-Lobato
- Juan Ignacio-Alós



Servicio de Medicina Preventiva
H. U. de Getafe

- Blanca Fdez-Pacheco
- Carolina Moreno

Unidad de Inmunopatología del SIDA

- Francisco Díez-Fuertes (CIBERINFECT)

Integración de datos genómicos y epidemiológicos para estudiar la transmisión de un norovirus emergente en dos brotes consecutivos en un hospital: implicaciones para su prevención y control

María Dolores Fernández García
Unidad de Enterovirus y Gastroenteritis Víricas
Centro Nacional de Microbiología
5 Febrero 2026
mdfernandez@isciii.es

Supplementary Table 1. Detection of pathogens in stool samples with different methods.

Patient	Sample number	Collection date	In-hospital analysis				Viral gastroenteritis reference laboratory (CNM)			
			Stool culture	FIA (NoV)	Rota-virus	PCR <i>C. diff</i> toxin	RT-PCR	LiquidArray®	mNGS	mNGS coverage (%)
Outbreak 1										
Patient 1	1	07/02/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	99.9
Patient 2	1	08/02/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
Patient 3	1	08/02/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	99.9
Patient 4	1	08/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NA
Patient 5	1	08/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 6	1	09/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17] Human rhinovirus 1	99.9 99.7
Patient 7	1	09/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	1
	2	12/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	NoV GII	NT	NA
Patient 8	1	09/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
Patient 9	1	12/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NA
	2	20/03/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NA
Patient 10	1	12/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 11	1	10/02/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
Patient 12	1	10/02/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	99.8
Patient 13	1	10/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	99.4
Patient 14	1	10/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17] Human rhinovirus 1	99.4 100
Patient 15	1	12/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
Patient 16	1	15/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 17	1	17/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NA
Patient 18*	1	17/02/2024	neg	neg	neg	neg	neg	NoV GII	NoV GII.17[P17]	99.9
Patient 19*	1	17/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
	2	19/02/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
Patient 20	1	18/02/2024	neg	neg	neg	<i>C. diff</i> toxin B [±]	NoV GII.17[P17]	NoV GII <i>C. diff</i> toxin A+B	NoV GII.17[P17]	99.9

Patient	Sample number	Collection date	In-hospital analysis				Viral gastroenteritis reference laboratory (CNM)			
			Stool culture	FIA (NoV)	Rota-virus	PCR <i>C. diff</i> toxin	RT-PCR	LiquidArray®	mNGS	mNGS coverage (%)
	2	07/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 7	1	07/05/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NT	NA
Patient 8	1	06/05/2024	neg	pos	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 9	1	07/05/2024	neg	pos	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	99.9
Patient 10	1	07/05/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII ETEC (It/st)	NT	NA
	2	07/05/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NT	NA
Patient 11	1	07/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
	2	10/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 12	1	07/05/2024	neg	neg	neg	<i>C. diff</i> toxin B [±]	neg	<i>C. diff</i> toxin A+B <i>Salmonella</i> spp.	NT	NA
Patient 13	1	07/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	Invalid	NT	NA
Patient 14	1	08/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	NoV GII	NT	NA
Patient 15	1	09/05/2024	neg	neg	neg	neg	NoV GII.17[P17]	NoV GII	NoV GII.17[P17]	100
Patient 16	1	10/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	NoV GII	NT	NA
Patient 17	1	10/05/2024	neg	neg	neg	<i>C. diff</i> toxin B [±]	neg	<i>C. diff</i> toxin A+B	NT	NA
Patient 18	1	11/05/2024	neg	neg	neg	<i>C. diff</i> toxin B [±]	neg	<i>C. diff</i> toxin A+B	NT	NA
Patient 19	1	12/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 20	1	13/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 21	1	12/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	neg	NT	NA
Patient 22	1	21/05/2024	neg	neg	neg	neg	neg	Rotavirus	NoV GII.17[P17]	30.3
									Rotavirus A	95.1

*Patients admitted to Oncohematology; [±]PCR-method (GeneXpert – Cepheid) does not detect toxin A; *C. diff*: *Clostridium difficile*; ETEC (It/st): Enterotoxigenic *Escherichia coli* (heat-labile/heat-stable); NoV: Norovirus; NT: not tested; NA: not applicable; neg: negative; pos: positive