

MESA III. Brotes y estudio de contactos en la COVID

Moderadores: **J. Pau Millet.** *Epidemiólogo. Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Servicios Clínicos. Barcelona. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*
Fernando Alcaide. *Microbiólogo. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

Factores asociados a la transmisión del SARS-CoV-2 en los domicilios: una *scoping review*

Pere Godoy* y colaboradores

**Institut de Recerca Biomèdica (IRB Lleida). Lleida. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

Correspondencia:
Pere Godoy
E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enfermedades Emergentes* 2022;21(2):85-88.

Brotes de COVID en diversos colectivos: utilidad e interpretación de las muestras ambientales de aire y aguas residuales. Aplicación y casos prácticos

Juan B. Bellido-Blasco, Juan Garlos Gascó-Laborda

*Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón**

Correspondencia:
Juan B. Bellido-Blasco
E-mail: bellido_jua@gva.es

Expondremos aquí un trabajo en el que se resume lo esencial de varios *estudios epidemiológicos de brotes de covid-19* en los que se realizaron mediciones ambientales. Estudios que, aun con las limitaciones que conllevan, pueden interpretarse bajo el prisma

de la investigación científica en el marco de la *epidemiología de campo*.

A lo largo de la pandemia, ha habido muchísimos brotes. En la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública

de Castellón -al igual que muchas otras unidades periféricas de epidemiología- hemos tenido que afrontar el trabajo de la vigilancia epidemiológica en nuestro territorio. Fundamentalmente, la gestión de los casos y brotes notificados. En el caso de los brotes, en la investigación de campo concurren necesariamente profesionales de la asistencia sanitaria y de epidemiología-salud pública. Ocasionalmente de otras disciplinas.

Hemos seleccionado algunos en los que pudimos obtener *mediciones ambientales* de diversa índole y que se resumen en la Tabla que acompaña al texto. En ellos se han involucrado no pocos investigadores de diversas disciplinas e instituciones, vinculados entre sí por la investigación implementada en cada brote.

Los brotes son oportunidades de investigar, pero exigen un trabajo que no siempre se ha podido llevar a cabo satisfactoriamente por limitación de personal y tiempo. Recordemos algunos de los axiomas de la epidemiología de campo: *“get it while you can”, “quick an dirty”* y *“It’s better to be approximately right today than exactly right tomorrow”*.

De forma muy simplificada, una vez confirmado un brote podemos: (a) describir características de los casos, la curva epidémica y la distribución espacial; (b) calcular tasas de ataque global y por subgrupos; (c) investigar factores de transmisión, y (d) investigar factores de progresión de la infección. Factores que pueden ser de riesgo o de protección (o nada). Esto en cuanto a la parte numérica de medidas epidemiológicas y biológicas. Disponer de la secuenciación del virus completaría el estudio en la vertiente de epidemiología molecular.

Pero en el trabajo de campo se puede obtener más información. Mediciones ambientales, por ejemplo. *Mediciones en aguas residuales y en aire*. En aguas residuales y en aire se puede determinar la presencia y concentración de SARS-CoV-2 mediante PCR dirigida a distintas dianas, obteniendo los ciclos (Ct) y equivalentes de concentración en unidades genómicas. En aire, además, se puede medir la concentración de CO₂ como indicador de la ventilación en un espacio interior.

En la Tabla se sintetizan los brotes seleccionados para esta ponencia ordenados según el calendario. El primer brote (brote 0) se incluye como modelo de investigación cuando no disponíamos de posibilidad para mediciones ambientales. Luego, comenzamos con aguas residuales. En siete brotes se tomaron muestras de aguas residuales en puntos de interés de: dos barrios, en una residencia de estudiantes y en 4 residencias de ancianos. Las muestras de aire se tomaron mediante un filtro de unos 5 cm de diámetro conectado a una bomba de aspiración pequeña que se instalaba igualmente en puntos de interés durante 24 horas, en general a una altura de 2 metros o más. El primer ensayo se realizó en un domicilio de un paciente amigo que se prestó a

colaborar (fue positivo). Después, ya en brotes, lo pudimos usar en brotes acaecidos en 13 residencias de ancianos y en 2 barcos epidemiados que estaban atracados en el puerto de Castellón. Las muestras a aguas residuales se analizaron en laboratorios de la *Universitat Jaume I* (UJI) y de la empresa FACSA; en uno de los brotes presentados aquí (brote nº 5), el muestreo y análisis de las aguas procede del programa que la Conselleria de Sanitat implementó durante un tiempo en residencias de ancianos. Las muestras de los filtros de aire se analizaron todas en el laboratorio de que la UJI habilitó a tal fin. En dos de los brotes de la Tabla se logró secuenciar el material genético detectados en el ambiente (brotes nº 1 y 10). Las mediciones de CO₂ se efectuaron con un dispositivo portátil que mostraba en pantalla la concentración en ppm durante el trabajo de campo; en dos ocasiones se dejaron 12-24 horas para registrar de forma continua los valores, cada 10 minutos. Inicialmente los puntos de aire muestreados se focalizaron en los espacios donde había sospecha epidemiológica de transmisión por aerosol en salas comunes o pasillos (recuérdese que el filtro se colocaba a unos 2 metros de altura). En dos brotes (nº 15 y 16), por el contrario, se instalaron a modo de “controles” en salas de residencias de ancianos donde no había habido casos presentes en esas salas, destinadas a los usuarios no infectados en ese momento. En ambos casos los análisis no detectaron material genético, y han aportado validez a los resultados positivos obtenidos en salas de sospecha epidemiológica de alta transmisión.

Los brotes se pueden examinar y discutir uno a uno, consecutivamente; examinando la complejidad que entraña coordinar e implementar el estudio epidemiológico en humanos con la toma de muestras ambientales en cada situación. Pero aquí, en este texto, resumiremos las conclusiones según el tipo de muestra: agua residual o aire.

En *aguas residuales*, para la detección de brote o seguimiento de su evolución, es fundamental poder atribuir el resultado de un análisis a una población en un periodo concreto. La duración de la eliminación de virus en heces puede prolongarse desde unos días hasta varias semanas. Para interpretar un resultado en este tipo de muestras es necesario contextualizarlas. En el caso de colectivos cerrados (residencias de ancianos, de estudiantes, escuelas, etc.), el conocimiento exacto del punto de muestreo y qué aguas recoge es fundamental. ¿Son aguas exclusivas de ese colectivo?, o, por el contrario, valorar si existe la posibilidad de que haya mezcla de la vecindad. Otro aspecto fundamental es la concentración calculada. En tercer lugar, es de gran utilidad saber si hay más muestras. Es decir, si hay algún resultado anterior negativo o posibilidad de repetir la muestra enseguida, e incluso, proseguir el muestreo unos días mientras se adopta

Tabla 1. Resumen de los episodios y brotes en los que se tomaron algunas muestras o mediciones ambientales durante el trabajo de campo (salvo el primero, usado como modelo).

Nº	Fecha	Brote				Ambiental			Genómica		Estudio epidemiológico		
		Casos	Población	Tasa	Ámbito1	Aguas Residuales PCR	Aire-filtro captador PCR	Aire CO ₂	Casos	Ambiental	I Descriptivo	II Riesgo de transmisión	III Riesgo de progresión
0	05/04/2020	39	160	24%	R Ancianos	no	no	no	no		X	X	X
1	27/06/2020	37	70	53%	Barrio	sí + x27	no	no	20A.EU1	sí	X		
2	02/11/2020	42	203	21%	R estudiantes	sí + x28	no	no	no		X	X	
3	04/11/2020	1	1		FJCM (**)	no	sí+	no	no				
4	24/11/2020	11	32	34%	R discapacitados	no	sí+	no	no		X		
5	12/12/2020	101	128	79%	R Ancianos	sí - PRE	sí+ x3	no	alfa	no	X	X	
6	15/01/2021	55	57	96%	R Ancianos	no	sí+	no	alfa	no	X		
7	01/02/2021	17	27	63%	R Ancianos	sí + x2	falló	no	clado B.1	no	X		
8	08/04/2021	243			Barrio	sí + x30	no	no	no		X		
9	17/05/2021	15	25	60%	Barco	no	sí+ x2	no	alfa	no	X		
10	11/08/2021	57	125	46%	R Ancianos	no	sí+ x2	puntual	delta B.1.617.2	sí	X	X	X
11	04/11/2021	25	698	4%	Escolar	no	no	puntual	no		X		
12	01/12/2021	31	54	57%	R Ancianos	no	sí	puntual	delta AY.43	no	X		X
13	30/12/2021	27	134	20%	R Ancianos	no	sí	puntual	no		X		X
14	30/12/2021	25	137	18%	R Ancianos	sí	no	no	no		X		X
15	25/01/2022	33	54	61%	R Ancianos	no	sí-	puntual	no		X		X
16	01/02/2022	67	106	63%	R Ancianos	no	sí-	continuo	omicron BA.1	no	X		X
17	18/02/2022	18	20	90%	Barco	no	sí+	puntual	omicron BA.2	no	X		
18	01/03/2022	125	129	97%	R Ancianos	sí x2	sí+	continuo	sí (pendiente)	no	X		X

**Paciente varón de 62 años, un amigo.

una actitud expectante. Eso ocurrió en las muestras recogidas periódicamente en algunas residencias en nuestra casuística. De ese modo si la concentración es baja, si existe un dato negativo previo y otro negativo posterior, podemos interpretar que la detección podría ser atribuible a alguna persona externa (¿hay visitas que puedan utilizar los aseos?). En cuarto lugar, la distancia entre el punto de muestreo y la residencia de los casos. En el brote nº 2 se vieron afectadas varias familias emparentadas entre sí, residentes en un barrio periférico de Castellón. Los resultados de las muestras tomadas en la arqueta del edificio con presencia de casos fueron positivas. La genómica de las muestras de los pacientes y las aguas residuales fue coincidente. En aquel momento (julio de 2020) con muy baja incidencia comunitaria en Castellón, las muestras de las aguas residuales de la depuradora

municipal, a unos 3 km, fueron negativas. Finalmente, las aguas residuales pueden servir para monitorizar un brote activo, bien en un barrio (brotes nº 1 y 8) o en un colectivo cerrado (brotes nº 2 y 18) y verificar la efectividad de la intervención (incluso respecto a casos asintomáticos) si se observa una clara disminución de concentraciones de material genético del virus o muestras negativas persistentemente.

En el caso de *muestras de aire para detección de material genético*, su incorporación en el trabajo de campo ha contribuido de forma importante a sustentar la sospecha epidemiológica de transmisión por aerosol en espacios cerrados. Esto ya lo vimos en diciembre de 2020 en una residencia de ancianos no vacunados (brote nº 5); en agosto de 2021, 6 meses después de la segunda dosis de vacuna (brote nº10), y finalmente en marzo de 2022,

después incluso de la tercera dosis de vacuna (brote nº 18). Podemos instalar un filtro de captación cuando el observamos una curva epidémica semejante a la de los brotes de foco puntual (con o sin cribados), difícilmente explicable por una transmisión persona-persona, e identificamos algún punto de riesgo como pudiera ser una sala común, mal ventilada, donde se congregan personas sin mascarilla. Esto ocurrió en los brotes mencionados en residencias de ancianos. En segundo lugar, puede ser útil para explicar casos aislados en los que difícilmente podría explicarse la transmisión de otro modo, por ejemplo, en pasillos de residencias (brotes nº 12 y 13) o en barcos (brotes nº 9 y 17). En tercer lugar, la colocación de uno de estos filtros en espacios de residencias razonablemente ventilados, donde están usuarios sin sospecha de infección, puede ser una suerte de “control” que, de ser negativo, validaría los resultados positivos de los puntos infectados; añádase que este resultado da un punto de tranquilidad, en el sentido de que en ese espacio sin sospecha epidemiológica no se detecta material genético del virus en ese momento. Dado que los filtros se colocan a una altura de 2 m o más, cuando resulta positivo es un argumento de mucho peso para las recomendaciones que damos para ventilar y/o reducir el número de personas en un ‘espacio confinado’.

Las mediciones de CO₂ en aire ambiente las incorporamos ya mediado el segundo año de la pandemia. El estudio para describir la ventilación mediante sensores de CO₂ en espacios interiores puede ser muy complejo, fuera de nuestras posibilidades. Nosotros nos hemos limitado a: (a) medir la concentración puntual de este gas en espacios y momentos concretos durante el trabajo de campo (brotes nº 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17 y 18), y (b) también es posible instalar el medidor (o varios) para registrar valores continuos de concentración de CO₂ durante, por ejemplo, 12-24 horas (brotes 16 y 18). Una de las ventajas del uso “durante” el trabajo sobre el terreno en brotes es que se identifican en tiempo real espacios mal ventilados y pueden darse recomendaciones en ese momento. Dado que la mejora en la ventilación es perceptible muy pronto -casi de inmediato, una vez se ventila bien-, podría ser de utilidad para verificar in situ que el problema se puede corregir. La inmediatez del resultado, unido a la sencillez son virtudes de esta medición puntual, que se puede hacer en presencia de los responsables de las residencias, escuelas, empresas (¡vestuarios!) etc.

Final. En definitiva, los brotes, como se ha dicho, son oportunidades de investigación. Que debe ser aprovechada, sobre todo, ante una enfermedad nueva y de cortos periodos de latencia e incubación. Las muestras ambientales pueden completar la investigación epidemiológica de forma muy relevante. Ahora bien, han de ser interpretadas en el contexto epidemiológico y

conociendo bien los métodos de muestreo usados y las limitaciones analíticas (de las que aquí no se habla). En tono eutrapélico podemos decir que, si se les escucha, los brotes hablan. Ahora bien, hay que estar atentos, acudir y disponer de los medios suficientes para el estudio de estos episodios de, permítasenos la expresión, *small data*.

A lo largo de la pandemia, los estudios epidemiológicos de brotes a nivel local, sobre el terreno, deberían haber sido una prioridad debido a la valiosa información que podían aportar. La epidemiología meramente numérica a distancia no basta. Del análisis epidemiológico de algunos brotes en residencias de ancianos podíamos inferir la presencia de casos asintomáticos que intervenían en cadenas de transmisión, ya en los meses de marzo y abril de 2020 (brote nº 0). Poco más tarde, veíamos que los niños podían transmitir la infección, y que el contagio en espacios interiores era de mucha mayor relevancia que en exteriores (brote nº 1). El muestreo de aguas residuales bien dirigido puede ser útil para determinar el final de un brote, incluyendo asintomáticos (brotes 1, 2, 8, 14). Se ha discutido si el virus detectado en las heces las alcanza vía digestiva (tragarlo) o vía sistémica; y en este último supuesto, se podría plantear -al menos teóricamente- si los vacunados eliminarían virus como lo hacían los no vacunados. En febrero de 2021, constatamos que así era (brote nº7). Por otra parte, los patrones de transmisión vistos en residencias de ancianos en brotes explosivos nos señalaban que, además del contagio directo persona-persona, la transmisión por aerosol era muy verosímil; asimismo, la importancia de los fómites posiblemente era muy baja. Esta sospecha epidemiológica vino reforzada por la detección de RNA viral en muestras ambientales tomadas a 2 o más metros de altura, es decir, en puntos inalcanzables para las gotas gruesas de las secreciones respiratorias proyectadas a corta distancia, según la concepción clásica (brotes nº 5, 6, 9, 10). Ciertamente que la viabilidad de virus no ha sido examinada en los casos a estudio que se presentan aquí; pero la evidencia epidemiológica nos indica que es muy probable que sean infectantes. En fin, la importancia de la ventilación de espacios interiores quedaba patente cuando se incorporaron las mediciones de CO₂ mediante dispositivos portátiles, sobre el terreno.

Finalmente, cabe subrayar que esta ponencia y las conclusiones vertidas en ella suponen tan sólo una pequeña aportación al conocimiento de la epidemiología de la covid-19, realizada desde la experiencia acumulada en la unidad de epidemiología de un centro de salud pública local como el nuestro. Sin embargo, el trabajo ha sido fruto de la estrecha colaboración con miembros de grupos de investigación altamente especializados de la UJI, FACSA y FISABIO, involucrados cada uno en sus respectivos proyectos y equipos, con los que por fortuna hemos podido participar.

(*) Han participado en los equipos de trabajo:

En el caso de aguas residuales, el proyecto de investigación dirigido por el Profesor Félix Hernández-Hernández, de la UJI; y también con Ernesto Santateresa, Subdirector Explotaciones de Calidad Ambiental de la empresa FACSA. En el caso de muestras de aire, el proyecto de investigación dirigido por la Dra. Juana Mari Delgado-Saborit, de la UJI. El Dr. Xavier Querol, de IDAEA-CSIC, nos orientó en lo concerniente a las mediciones de dióxido de carbono. Rosa de Llanos y María Barberá-Riera contribuyeron permanentemente tanto en los análisis de muestras de aguas residuales como en las de aire.

Aguas residuales o aire: M. Barneo-Muñoz, Lubertus Biljisma, S Porru, A. Celma, M. Torres-Puente, V. Esteve-Cano, P. Carrasco-Espí, M. Rebagliato-Ruso, A. Esplugues, F. Ballester, C. Iñiguez, M. Estarlich, N. Galindo. R. Cejudo-Marín, A. Pérez-Cataluña, G. Sánchez, N. Zamorano. Microbiología clínica: B Gomila-Saz, M Moreno-Muñoz, MD Tirado-Balaguer, S Sabater, M Gil-Fortuño, O. Pérez-Olaso. Asistencia médica en residencias: J Ortíz-Rambla, C Ferreres, R Moya-Malo, MA Jiménez-Aldasoro. Genómica-FISABIO-SeqCOVID: I. Comas, F. González-Candelas, A. Bracho, L. Ruiz, A. Sanz. Epidemiología CSP-Castellón: MA Romeu-García, G. Deaconescu, N Meseguer-Ferrer, L Safont-Adsuara, V Rusen, N Tomás, E Silvestre-Silvestre, L González, M Alayrach

Evolución de los brotes de COVID-19 en residencias de gente mayor de la ciudad de Barcelona (marzo 2020-marzo 2021)

Montserrat Guillaumes, Àngels Prieto

Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona.

Correspondencia:

Montserrat Guillaumes

E-mail: mguillau@aspb.cat

Introducción

Las residencias para mayores (RPM) son centros, con carácter permanente o temporal, dirigidos a personas de más de 65 años que no tienen un grado de autonomía suficiente para realizar las actividades de la vida diaria, que necesitan supervisión constante y que sufren una situación sociofamiliar que requiere la sustitución de su hogar.

En octubre del 2019¹, en España había un total de 5.417 residencias con que contaban con 372.985 plazas, y se estimaba que el 79% de la población mayor de 80 años vivía en residencias. En Barcelona ciudad, en el inicio de la pandemia² había 271 residencias entre titularidad pública y privada con un total³ de 13.390 plazas.

La gente mayor que vive en residencias es un grupo especialmente vulnerable a la transmisión, infección y mortalidad por COVID-19 por varios motivos: se trata de centros de ámbito cerrado en que los residentes están en contacto estrecho y continuo con sus cuidadores y con otros residentes. La infraestructura de las RPM también contribuye, ya que son centros pensados más desde el punto de vista de necesidades sociales que sanitarias y, por último, también influyen factores intrínsecos como la avanzada edad de los residentes, elevado grado de dependencia, condiciones complejas de salud, enfermedades crónicas, pluripatología e inmunosenescencia.

En Cataluña⁴, el número de casos declarados de COVID-19 en mayores de 60 años durante el periodo de estudio fue de 127.343 de los cuales fallecieron 20.703, representando el 96% de las muertes por el SARS-CoV-2 en este período.

Conocer la evolución de los brotes epidémicos es básico para ver su magnitud y evaluar el impacto de las medidas de prevención y control. El objetivo del estudio es describir la evolución y características de los brotes y el impacto de las principales medidas de control en RPM de Barcelona en el período de marzo 2020-marzo 2021.

Metodología

Estudio descriptivo con base poblacional de las RPM de Barcelona. Se definió brote⁵ como la aparición de al menos un caso confirmado entre las personas residentes o trabajadoras de RPM. Se calculó el número de brotes y el número de casos en cada período: la 1ª ola del 13 de marzo al 21 de junio, la 2ª ola del 22 de julio al 30 de noviembre y del 1 de enero a 29 de marzo de 2021 la 3ª ola. Para el estudio se utilizaron los datos recogidos por la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) y la información publicada en <https://dadesocovid.cat/> de la Generalitat de Catalunya.

Resultados

Se observaron 667 brotes de COVID-19 de los cuales 76 tuvieron lugar en la 1ª ola con 3513 casos, 46 en la 2ª ola con 1.362 casos y 53 en la tercera ola con 1082 casos. La primera ola concentró el mayor número de brotes y casos, mientras que la segunda ola fue de mayor duración, pero notablemente inferior

en número de brotes y reduciéndose los casos a más de la mitad. En la tercera ola, el número de casos fue el más bajo de las tres olas. Tras esta última ola, se observó una drástica caída tanto en casos como en brotes.

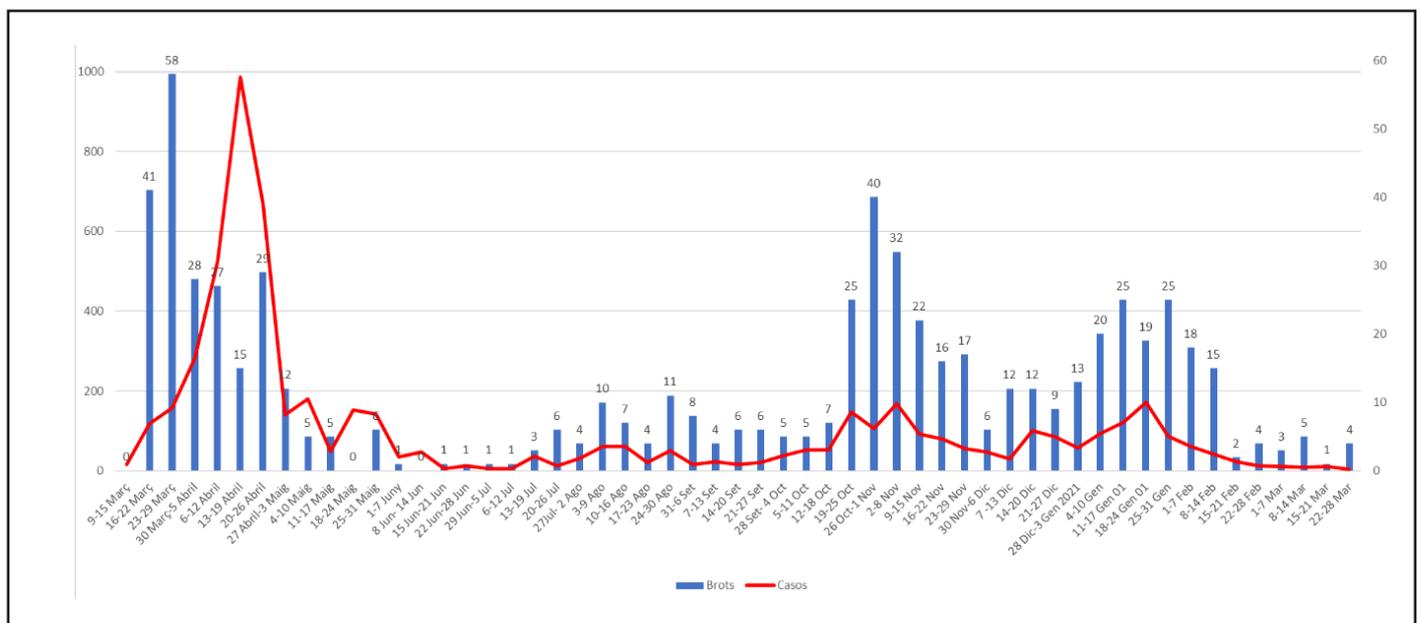
Discusión

Tal como se observa en la Figura 1, entre la primera y segunda ola disminuye de número de casos tanto como el número de brotes. Entre los principales factores implicados en esta reducción de casos estuvieron: la disponibilidad y formación del personal en el uso de equipos de protección individual (EPI), la implementación de planes de contingencia que hasta el momento eran inexistentes y el establecimiento de circuitos de comunicación y coordinación entre los principales actores implicados: RPM, atención primaria, salud pública y servicios sociales.

Entre la segunda y la tercera ola se constata un ligero aumento en el número de brotes que podría atribuirse al cribado sistemático de profesionales y usuarios de las RPM. Tras esta tercera ola también se observa una drástica caída tanto en casos coincidiría con los beneficios de la campaña de vacunación en RPM iniciada el 27 de diciembre de 2021.

Como se ha comentado, las RPM son centros de elevada complejidad y vulnerabilidad tanto por el perfil de los residentes como por las condiciones de habitabilidad (espacio cerrado, imposibilidad de mantener distancias de seguridad y la propia

Figura 1. Evolución de casos y brotes COVID-19 en RPM de Barcelona (marzo 2020-marzo 2021).



Fuente: ASPB y <https://dadesocovid.cat/>

infraestructura que no facilita la sectorización). Además, otras deficiencias funcionales han contribuido a agravar la vulnerabilidad; el hecho de no contar con material de protección, limpieza y desinfección ni acceso a pruebas de confirmación diagnóstica; la no existencia de planes de contingencia, la formación inadecuada del personal en prevención de infecciones y uso de EPI. También ha influido la pobre coordinación con otros organismos (Equipos de Atención Primaria, Salud Pública) y falta de protocolos de actuación entre otros factores.

A medida que se va actuando sobre estas deficiencias se observa una reducción importante en la morbilidad por Covid-19 en las RPM.

Conclusiones

El colectivo de personas que viven en RPM es especialmente vulnerable a infectarse por el SARS-CoV-2 y sufrir sus consecuencias, por este motivo las medidas de prevención y control de COVID19 en RPM (protocolos y planes de contingencia) son esenciales para disminuir su impacto en esta población y contribuir a cortar las cadenas de transmisión. Asimismo, la coordinación entre los diferentes actores (atención primaria, Salud Pública, Servicios Sociales, etc.) es fundamentales para actuar de la forma más eficiente.

La vacunación ha sido la medida clave y con mayor impacto en la prevención y control de los brotes en las residencias.

La pandemia ha contribuido a hacer visibles ciertas deficiencias que probablemente ya existían en la época pre-COVID-19 y que, a raíz de la misma, se han aplicado medidas que ayudan tanto en el presente como en el futuro en el control de cualquier tipo de brote en las residencias de mayores. Se requieren de más recursos económicos y humanos para poder hacer frente a la pandemia con mayores garantías.

Esta situación ha puesto en evidencia la necesidad de crear las medidas anteriormente expuestas y adaptadas a cada centro residencial, que no sólo den respuesta en caso de brote por COVID-19 sino a cualquier situación de enfermedad transmisible.

Bibliografía

1. Envejecimiento en red <http://envejecimineto.CSIC.es/estadisticas/indicadores/residencias/index.html>
2. Registre d'entitats, serveis i establiments socials (RESES) del Departament de Drets Socials, Abril 2020.
3. Consorci de Serveis Socials a Barcelona - Inici (cssbcn.cat)
4. <https://dadescovid.cat/> de la Generalitat de Catalunya.
5. Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2 en la fase de desconfiament. Indicadors de seguiment Actualitzat: 22.06.2020 Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública.

SARS-CoV-2 Variants: Clinical and Epidemiological Implications

Roger Paredes

Head, Department of Infectious Diseases, Institut de Recerca de la SIDA – irsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Catalonia, Spain.

Correspondencia:

Roger Paredes

E-mail: rparedes@irsicaixa.es

SARS-CoV-2 has been continuously evolving since it first reached humans in December 2019, and will continue to do so, unless virus replication and onward transmissions are completely halted. Already in January 2020, a variant including the D614G mutation in the spike domain emerged in Europe and the US.

It rapidly substituted the ancestral Wuhan strain, becoming the predominant variant around the world by March 2020. This initial mutation conferred 20% increased transmissibility to the new variant relative to its antecessor. Studies, however, did not firmly identify an increased ability of D614G to avoid neutralizing

antibody responses or lead to worse clinical outcomes. Other demographic and clinical factors such as age, body mass index and comorbidities were better determinants of clinical complications. After the D614G mutant, other variants have continued to emerge, each one substituting its antecessor.

There are thousands of variants coexisting simultaneously in our Planet, but only those better able to replicate and outcompete the pre-existing ones predominate. Such advantage may arise because variants incorporate mutations that either increase intrinsically their replicative capacity (e.g. increase ACE2 receptor binding), or confer them a selective advantage against natural or vaccine-induced immune responses.

Until late 2020, SARS-CoV-2 was evolving at a relatively slow pace globally. Coronaviruses mutate more slowly than most other RNA viruses, because they have a 'proofreading' enzyme that corrects potentially fatal copying mistakes. Indeed, a typical SARS-CoV-2 virus accumulates only two single-letter mutations per month in its genome —a rate of change about half that of influenza and one-quarter that of HIV-1. Two SARS-CoV-2 viruses collected from anywhere in the world differ by an average of just 10 RNA letters out of approximately 30000.

However, by December 2020 three new SARS-CoV-2 variants (B.1.1.7, B.1.351 and P1) carrying an unusually high number of mutations in different virus domains including the spike were identified. Such mutations either conferred increased transmissibility, allowed them to partially evade neutralizing responses, or completely evade the effect of some therapeutic monoclonal antibodies. The emergence of the three variants was associated with increases in hospitalizations and deaths in the places where they emerged. This prompted to a renewed interest in molecular epidemiology surveillance of SARS-CoV-2 around the World.

The clinical and epidemiological impact of novel variants depend not only on purely biological factors, but also on the social & economical context of the region where a new variant arises. This includes vaccination coverage rates and the ability and rapidity to enforce social distancing measures when needed, as well as the ability to provide early antiviral treatment to vulnerable populations.

Although some experts predicted that it would be difficult for the virus to accumulate further mutations, in Autumn 2022, a new variant accumulating more than 35 mutations was detected in South Africa due to an excellent molecular genomics surveillance system. Such variant, labelled Omicron by the WHO, was able to escape the neutralizing effect of vaccine induced antibodies and was resistant to several monoclonal antibodies used to prevent and treat severe COVID-19. Omicron rapidly swept the World, and has had a profound impact of the COVID-19 pandemic.

In comparison with previous variants, Omicron preferably replicates in the upper respiratory system. This makes it more transmissible but intrinsically less severe. Whereas the number of new infections worldwide has been huge and unprecedented, a smaller proportion of those ended up developing severe disease and requiring hospitalization. However, a small proportion of a large number of cases still implies a large number of hospitalizations. Also, the Omicron wave in places with lower vaccine coverage in elderly populations, such as Hong Kong or other Asian countries, has been associated with a high number of hospitalizations and deaths, showing that omicron is not "mild". Rather, that SARS-CoV-2 vaccines exert an immunological wall, possibly through T-cell-mediated responses, that prevents severe disease.

To date, no new variant has been associated with increased lethality. However, the emergence of a more transmissible variant, in the absence of an adequate population vaccine coverage or social distancing measures, may lead, once again, to exponential increases in COVID-19 cases, hospitalizations and deaths, which may be remarkably higher than with just a more lethal variant.

In summary, a number of variants of interest (VOI, for those with potential for increased transmission, immune evasiveness or lethality) and variants of concern (VOC, i.e., those with confirmed increased transmission or immune evasiveness, or both) will continue to affect humans until onward SARS-CoV-2 transmission is halted throughout the world. By definition, every new variant able to outcompete the former/s and become predominant in the population will be more transmissible and better adapted than the previous ones. Some of such new variants may no longer be treatable with some monoclonal antibodies or small molecules targeting the virus spike.

However, the real threat of the ongoing evolution and progressive adaptation of SARS-CoV-2 to human populations is the emergence of variants able to completely evade vaccine effectiveness and lead, again, to increased hospitalizations and deaths. This would require reengineering of the currently available vaccines, which is feasible, but would significantly complicate our ability to contain and control the SARS-CoV-2 pandemic. Having multiple vaccine versions would worsen vaccine shortages and lead to logistical obstacles difficult to surmount.

The only way to stop SARS-CoV-2 variant evolution, thus, is by halting onward transmissions. In turn, as of today, the only way of halting onward transmissions is to keep vaccinating everyone in the World as fast as possible with complete vaccine regimens. This has to include the poorest and most disenfranchised countries and populations in the world, which in the past, has proven to be extraordinarily difficult. New, cheap and available antivirals are urgently needed to aid in this effort, by enabling test-and-

treat approaches, particularly in outbreaks. It is unknown what vaccine population coverage will be needed to protect us against incoming variants. An important caveat to keep in mind, is that increasing the selective pressure against a species without ending its ability to replicate or transmit may, in fact, accelerate its evolution. Therefore, soft or medium-intensity interventions may be counterproductive in terms of variant evolution.

We must vaccinate everyone, but we must do it fast, and with complete, highly effective regimens. This may include adding boosting vaccine doses if needed. Until we are able to achieve complete virus control, we need novel antiviral test-and-treat approaches, and must keep on doing SARS-CoV-2 screens and apply social distancing measures when needed.

Genómica de SARS-CoV-2: una sola llave para abrir varias puertas

Darío García de Viedma

Microbiólogo. Hospital Gregorio Marañón. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Madrid.

Correspondencia:

Darío García de Viedma

E-mail: dgvedma2@gmail.com

El conocimiento derivado de la aplicación de la caracterización genómica al estudio preciso de las dinámicas de transmisión en otras enfermedades, como la tuberculosis, ha sido crucial para poder transferir eficazmente estas mismas estrategias al abordaje de los retos de conocimiento surgidos en la pandemia de COVID-19.

De este modo, la experiencia acumulada en nuestro grupo en epidemiología genómica de tuberculosis nos ha colocado en una posición idónea para hacer especialmente rentable su aplicación en el análisis de SARS-CoV-2. Así, apoyados en un único lenguaje, el genómico, hemos abordado análisis enfocados en i) el paciente con COVID-19, ii) la transmisión nosocomial de SARS-CoV-2 y iii) la vigilancia poblacional de variantes de SARS-CoV-2 de especial interés.

Análisis genómico enfocado al paciente

Desde los primeros momentos de la pandemia, ha sido necesario dirigir esfuerzos a la identificación y caracterización de reinfecciones por SARS-CoV-2. La asignación de reinfecciones ha descansado en la comparación directa de las secuencias genómicas de SARS-CoV-2 obtenidas en cada uno de los episodios de casos de COVID-19 recurrente. Sin embargo, esta aproximación

requiere de disponer de las muestras retrospectivas almacenadas, algo que no se ha podido asegurar de modo sistemático. Como alternativa, nosotros proponemos abordar el estudio de reinfecciones a partir de la muestra del episodio recurrente en el momento del diagnóstico, sin necesidad de contar con la muestra del episodio previo. Nuestra propuesta descansa en el conocimiento preciso de la cronología de aparición de las diferentes variantes de SARS-CoV-2 a lo largo de la pandemia. De este modo, una vez asignada la variante de SARS-CoV-2 implicada en el episodio recurrente, si el primer episodio ocurrió en un momento que precede a la aparición de la variante implicada, podemos considerar la recurrencia como una reinfección. Esta filosofía fue aplicada para la descripción de la primera reinfección por SARS-CoV-2 en España, y se completó con un estudio genómico del escenario epidemiológico completo alrededor de esta reinfección¹, que incluyó a los casos que ocasionaron la exposición que condujo a la reinfección, así como los casos secundarios surgidos tras la reinfección (Figura). Finalmente, en el terreno del estudio de la reinfección, hemos incluido el refinamiento analítico de contemplar el estudio del genoma humano a partir del material celular presente en las muestras nasofaríngeas, para confirmar que ambas muestras corresponden a un mismo paciente, descartando que la asignación de algunas reinfecciones pudiera deberse a errores en

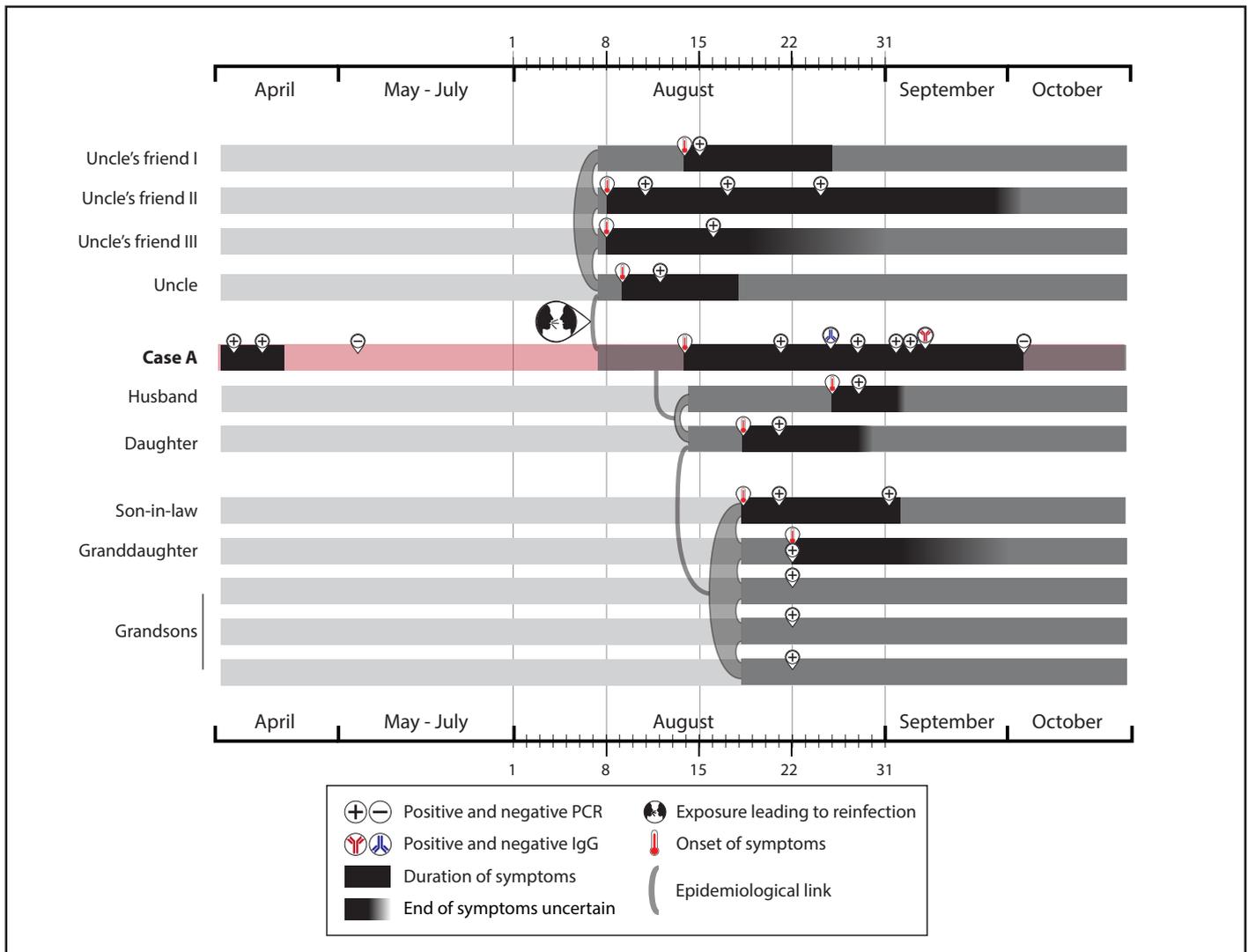
el etiquetado o manejo de las muestras implicadas en el análisis. Todos estos avances metodológicos y analíticos se han aplicado más allá del estudio de reinfecciones en casos concretos, extendiéndolos a estudios sistemáticos con base poblacional, que nos han permitido conocer la verdadera frecuencia de recurrencias, reinfecciones y reactivaciones en COVID-19².

En el contexto del análisis de pacientes individuales, además, hemos demostrado cómo SARS-CoV-2 puede persistir de modo prolongado durante meses en replicación activa en pacientes con inmunodepresión severa³. El análisis genómico longitudinal nos ha permitido describir diferentes patrones de adquisición de diversidad genómica a lo largo de estas persistencias, con algunos ejemplos de evolución en el seno del paciente que sugieren ritmos de adquisición de mutaciones superiores a los descritos en el entorno de la transmisión poblacional.

Análisis genómico en el entorno nosocomial

La integración del análisis genómico de SARS-CoV-2 para obtener una mejor comprensión de las dinámicas de transmisión en el entorno nosocomial ha seguido la misma filosofía de integración multidisciplinar de profesionales que habíamos seguido en los estudios previos en tuberculosis. De este modo, se creó un Grupo de Trabajo que aglutinó a nuestro grupo de análisis genómico con los responsables de los Servicios de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Preventiva, Riesgos laborales y de la Dirección del Hospital. De este modo, cada semana se discuten conjuntamente los resultados genómicos, obtenidos en tiempo real en el momento en el que cada brote está activo. Este análisis ha permitido reinterpretar brotes que se consideraban homogéneos y autolimitados y que, a la luz de la genómica

Figura 1.



se revelaban como extensos, transversales implicando a varios servicios o, por el contrario mostraban la participación de varias cepas introducidas independientemente en un mismo Servicio, que daban lugar a transmisiones solapantes⁴. En resumen, el análisis genómico permitió conocer la verdadera complejidad y naturaleza de cada brote y así instaurar medidas de control dirigidas a sus características, que optimizaran su control.

Análisis genómico poblacional

El último eje de actividad del grupo en la aplicación de genómica en la pandemia, ha querido abarcar tareas hasta el momento restringidas a centros de referencia, como son la vigilancia de la introducción de variantes emergentes de riesgo y el estudio de su impacto en la población. La actividad constante de caracterización genómica de nuestro grupo ha acumulado más de 8.500 secuencias de pacientes diferentes a lo largo de las diferentes olas pandémicas. Esta actividad genómica ha permitido identificar los primeros casos con variantes alfa, gamma y omicron en nuestro país, así como vigilar sus dinámicas de transmisión en la población, una vez introducidas⁵, y precisar las pautas poblacionales de sustitución de variantes exitosas tras la llegada de nuevas variantes de preocupación.

En esta línea de actividad se ha prestado especial atención a la vigilancia de las variantes implicadas en casos de viajeros internacionales diagnosticados a su llegada a España, en los que se han aplicado nuevos sistemas de cribado molecular y secuenciación ultrarrápida, preparados para dar una respuesta precoz, en 2-4 horas tras el diagnóstico.

En resumen, la aplicación de las estrategias de análisis genómico que habían sido optimizadas para la vigilancia refinado de tuberculosis ha permitido crear en el entorno hospitalario un

nodo de estudio avanzado de SARS-CoV-2 que ha sido capaz de dar respuestas a retos relevantes surgidos en esta pandemia a lo largo de tres ejes, el del paciente, el nosocomial y el poblacional, apoyados en un mismo análisis, la secuenciación genómica.

Bibliografía

1. Pérez Lago L, Pérez Latorre L, Herranz M, Tejerina F, Sola-Campoy PJ, Sicilia J, *et al*. Gregorio Marañón Microbiology-ID COVID 19 Study Group. Complete Analysis of the Epidemiological Scenario around a SARS-CoV-2 Reinfection: Previous Infection Events and Subsequent Transmission. *mSphere*. pp. e0059621. 08/09/2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/msphere.00596-21>.
2. Rodríguez-Grande C, Alcalá L, Estevez A, Sola-Campoy PJ, Buenestado-Serrano S, Martínez-Laperche C, *et al*. Gregorio Marañón Microbiol-ID COVID; García de Viedma, Dario. Systematic Genomic and Clinical Analysis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfections and Recurrences Involving the Same Strain. *Emerging Infectious Diseases*. 28 - 1, pp. 85 - 94. Centers Disease Control & Prevention, 01/01/2022. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2801.211952>.
3. Pérez-Lago L, Aldamiz-Echevarría T, García-Martínez R, Pérez-Latorre L, Herranz M, Sola-Campoy P, *et al*. Gregorio Marañón Microbiology-ID. Different Within-Host Viral Evolution Dynamics in Severely Immunosuppressed Cases with Persistent SARS-CoV-2. *Biomedicine*. 9-7, MDPI, 01/07/2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9070808>.
4. Pérez-Lago L, Martínez-Lozano H, Pajares-Díaz JA, Díaz-Gómez A, Machado M, Sola-Campoy PJ, *et al*. Gregorio Marañón Microbiology. Overlapping of Independent SARS-CoV-2 Nosocomial Transmissions in a Complex Outbreak. *MSPHERE*. 6 - 4, Amer Soc Microbiology, 01/07/2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/msphere.00389-21>.
5. Pérez-Lago L, Sola Campoy PJ, Buenestado-Serrano S, Catalan P, Estevez A, de la Cueva VM, *et al*. Epidemiological, clinical and genomic snapshot of the first 100 B.1.1.7 SARS-CoV-2 cases in Madrid. *Journal of travel medicine*. 28 - 4, 01/01/2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jtm/taab044>.