

VIGILÀNCIA DE VARIANTS DE SARS-CoV-2: INTEGRACIÓ DE LA SEQÜENCIACIÓ GENÒMICA DEL SARS-CoV-2 AL SISTEMA DE VIGILÀNCIA A CATALUNYA

Actualitzat: 14.09.2022

Sistema de Notificació Microbiològica de Catalunya (SNMC)

**Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències
de Salut Pública**



Alguns drets reservats

© Setembre 2022, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a la **pàgina web de Creative Commons**.

Edita:

Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Secretaria de Salut Pública de Catalunya.

Edició:

Barcelona, setembre de 2022.

URL:

<http://canalsalut.gencat.cat/coronavirus>

Disseny de plantilla accessible 1.03: Oficina de Comunicació. Identitat Corporativa.

Aquest protocol està basat en el document: INTEGRACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN GENÓMICA EN LA VIGILANCIA DEL SARS-CoV-2. Ministerio de Sanitat, ISCIII, aprovat per la Ponència d'Alertes i Plans de Preparació i Resposta i per la Comissió de Salut Pública del Consell Interterritorial.

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integracion_de_la_secuenciacion_genomica-en_la_vigilancia_del_SARS-CoV-2.pdf

Document relacionat amb:

- *Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2.*
<https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf>

Coordinació: Pilar Ciruela

Aurora Sabrià

Jacobo Mendioroz

Document aprovat per acord de la Comissió de Vigilància Epidemiològica de Catalunya: Irene Barrabeig, Nuri Bes, Gloria Carmona, Mònica Carol, Pilar Ciruela, Joaquim Ferràs, Pilar Gomà, Ana Martínez, Sofia Minguell, Ignasi Parrón, Glòria Pérez, Sandra Pequeño, Cristina Rius, M Rosa Sala.

Revisat per part de professionals experts en camps de microbiologia: Andrés Anton, Fina Ayats, Ignacio Blanco, Albert Bernet, Mireia Canal, Pere-Joan Cardona, M. Ángeles Domínguez, M. Antònia Llopis, M. Angeles Marcos, Elisa Martró, Mel·lina Pinsach, Tomàs Pumarola, Gemma Recio, Teresa Sans, Glòria Sòria, Francisco Vidal.

Han col·laborat en l'elaboració d'aquest document altres professionals experts en el seu àmbit: Érica Martínez

Sumari

1	INTRODUCCIÓ	4
2	METODOLOGIA DE CRIBRATGE I SEQÜENCIACIÓ	5
	2.1. Cribratge per PCR	5
	2.2. Seqüenciació completa del virus per seqüenciació de nova generació (NGS)	5
3	SELECCIÓ DE MOSTRES.....	6
	3.1. Identificació i vigilància de les variants que circulen a Catalunya – Mostreig aleatori ...	7
	3.2. Estudi de casos d'interès epidemiològic - Mostreig dirigit	7
4	CIRCUIT PER A LA SEQÜENCIACIÓ	9
5	PROCEDIMENT DE NOTIFICACIÓ.....	11
	5.1. Notificació de mostres cribrades per PCR.....	12
	5.2. Notificació de mostres seqüenciades (aleatòries i no aleatòries).....	12
	Annex 1. Serveis de vigilància epidemiològica i resposta a emergències de salut pública i Servei d'Urgències de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (SUVEC)	13
	Annex 2. Informació a recollir dels casos seqüenciats	15

1 INTRODUCCIÓ

El seguiment de variants de SARS-CoV-2 és una eina important per a la vigilància epidemiològica del virus i la presa de decisions. La detecció de la diversitat de variants de SARS-CoV-2 que circulen requereix la seqüenciació sistemàtica d'una mostra representativa o aleatòria dels virus detectats, que ha de coordinar-se a escala regional.

L'aparició de variants que augmenten la transmissibilitat del virus, la seva virulència o que escapen a l'acció dels anticossos neutralitzants generats després de la infecció natural o vacunació, constitueix un problema seriós de salut pública que pot repercutir de forma important en el control de la pandèmia. Per aquest motiu, és necessària la **integració de la seqüenciació genòmica en el sistema de vigilància amb els objectius següents:**

1. Determinació de la incidència de les diferents variants de SARS-CoV-2
2. Identificació precoç de les variants de SARS-CoV-2 que estarien associades a:
 - Increment de la transmissibilitat
 - Increment de la virulència
 - Qualsevol canvi fenotípic que pugui implicar modificacions en les intervencions en salut pública
 - Resistència als tractaments antivirals
3. Identificació de grups vulnerables associats a la infecció per variants
4. Elaboració d'estudis de filodinàmia amb l'objectiu de:
 - Caracteritzar filodinàmicament un microorganisme i predir la seva repercussió a escala fenotípica (transmissibilitat, patogenicitat i d'altres)
 - Determinar l'impacte de les variants en els mètodes de diagnòstic molecular, serològic o detecció d'antígens
 - Determinar l'impacte de les variants davant de possibles tractaments antimicrobians

La Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública (SGVRESP) coordina la xarxa de laboratoris amb l'objectiu d'integrar la informació de la

seqüenciació genòmica dins de la Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (XVEC).

El Centre de Coordinació d'Alertes Sanitàries (CCAES) i la Xarxa Nacional de Vigilància Epidemiològica (RENAVE) coordina la vigilància de la integració de la seqüenciació genòmica en l'àmbit estatal. El Centre Nacional de Microbiologia (CNM) de l'Institut de Salut Carlos III (ISCIII) actua com a node central de la xarxa de laboratoris respecte als aspectes científicotècnics relacionats amb la seqüenciació (estandardització, harmonització, etc.).

2 METODOLOGIA DE CRIBRATGE I SEQÜENCIACIÓ

S'han establert uns laboratoris de referència dins la xarxa del sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC) per a la seqüenciació per part dels laboratoris que han diagnosticat el SARS-CoV-2 (vegeu el punt 4: Circuit per a la seqüenciació).

Les variants que circulen presenten mutacions múltiples en el gen S de la proteïna de l'espícula i en altres regions genòmiques. Per a la vigilància de les variants de SARS-CoV-2 es proposa una metodologia combinada amb una tècnica de cribratge per PCR, ja sigui mitjançant un protocol propi o per algun sistema de PCR específic, i la de referència basada en seqüenciació completa del genoma.

2.1. Cribratge per PCR

La detecció d'alguna o diverses mutacions mitjançant el cribratge per PCR pot constituir un bon mètode per detectar de manera ràpida la sospita d'una determinada variant, encara que s'haurà de confirmar per seqüenciació.

2.2. Seqüenciació completa del virus per seqüenciació de nova generació (NGS)

Aquesta tècnica permet la caracterització de tot el seu genoma i, per tant, també d'aquelles mutacions que li són característiques.

3 SELECCIÓ DE MOSTRES

Durant l'any 2021 s'ha seqüenciat una mitjana setmanal de 12,8% dels casos diagnosticats per PCR (rang: 0,2% - 38,0%)¹.

Segons el nombre d'habitants per a cada servei de vigilància epidemiològica territorial, s'ha calculat el nombre de soques a seqüenciar per tal que sigui representatiu del territori català. El nombre de mostres totals a seqüenciar setmanalment és de 224, tant de mostreig aleatòri com de mostreig dirigit segons criteris epidemiològics. La distribució del nombre de casos a seqüenciar es distribueixen segons es determina a la taula 1.

Taula 1. Nombre de casos totals, desglossats en seqüenciació aleatòria i dirigida, que cal seqüenciar setmanalment segons el nombre d'habitants per servei de vigilància epidemiològica (SVE)

Servei de vigilància epidemiològica	Nombre de casos <u>aleatoris</u>	Nombre de casos <u>dirigits</u> pels SVE	Nombre <u>total</u> de casos a seqüenciar/setmana
Barcelona Ciutat	41	7	48
Barcelona Sud	33	6	39
Barcelonès Nord i Maresme	18	3	21
Catalunya Central	14	2	16
Camp de Tarragona	15	3	18
Girona	21	4	25
Lleida i Alt Pirineu i Aran	11	2	13
Terres de l'Ebre	4	1	5
Vallès Occidental i Oriental	33	6	39
Total	190	34	224

¹ https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_Professionals/Vigilancia_epidemiologica/snmc/variants-genomiques-sars-cov-2/informe-variants-genomiques-sars-cov-04-22.pdf

Les mostres es recullen seguint el procediment habitual de presa de mostres respiratòries especificat al document *Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2*². Les mostres per seqüenciar cal que tinguin un Ct<30³.

3.1. Identificació i vigilància de les variants que circulen a Catalunya – Mostreig aleatori

Per a la identificació i el seguiment de les variants que circulen a Catalunya cal seqüenciar completament el genoma viral de forma planificada.

Es proposa un procediment basat en els principis següents:

- a) Seqüenciació completa
- b) La seqüenciació ha d'incloure el 80% que corresponguin a mostres procedents de l'atenció primària (AP) i el 20% de l'atenció hospitalària (AH).

Cal tenir en compte que en el marc de la vigilància del Sistema de vigilància d'infeccions de Catalunya (SIVIC) es recullen mostres aleatòries de quadres amb simptomatologia d'infecció respiratòria aguda i que els casos positius de SARS-CoV-2 se seqüencien en els laboratoris que formen part de la xarxa de seqüenciació del SARS-CoV-2.

3.2. Estudi de casos d'interès epidemiològic - Mostreig dirigit

A banda de l'estudi sistemàtic, és important detectar les variants circulants segons els criteris epidemiològics d'interès en aquests moments, per aquest motiu se seqüenciaran d'una a set mostres setmanals per SVE (taula 1). En les setmanes que no hi hagi mostres per seqüenciació dirigida es pot complementar amb mostres aleatòries, sempre mantenint el nombre estipulat setmanalment per SVE.

² Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2.

https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf

³ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-euro-2022.pdf>

Aquest mostreig està indicat pels **serveis de vigilància epidemiològica territorials** tenint en compte els criteris següents:

- **Sospita epidemiològica o vincle epidemiològic en llocs o àmbits** en els quals s'hagi descrit una elevada incidència de variants d'interès epidemiològic (*VOC, variants of concern* o *VOI, variants of interest*) que hagin estat detectats en baixa freqüència al nostre territori, així com casos que pertanyin a brots amb transmissibilitat o virulència extraordinàriament elevada.

Per a l'estudi de brots, no és necessari seqüenciar totes les mostres sinó una selecció, amb un màxim del 10% de les mostres, de tal manera que tots els casos associats es consideren afectats per la mateixa variant per vincle epidemiològic.

- **Sospita clínica d'implicació d'una variant amb característiques fenotípiques diferents a les variants circulants:** casos en els quals s'observi una evolució inusualment greu (hospitalitzats, sobretot en menors de 50 anys), casos en els quals s'aprecii una mala resposta a tractaments específics contra el SARS-CoV-2, casos de reinfecció recent (menys de 3 mesos) amb clínica greu (ingrés hospitalari) o casos d'infecció prolongada (més de 30 dies de duració) i/o recurrent en pacients immunodeprimits.

4 CIRCUIT PER A LA SEQÜENCIACIÓ

A la taula 2 s'especifiquen els laboratoris de la xarxa de laboratoris del sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC) que efectuen els diagnòstics d'infecció per SARS-CoV-2 amb la tècnica de la PCR.

Els laboratoris de suport a la vigilància genòmica de les variants de SARS-CoV-2 són:

- Banc de Sang i Teixits
- Hospital Clínic de Barcelona
- Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- Hospital Universitari de Bellvitge
- Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta
- Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- Hospital Universitari Vall d'Hebron
- Laboratori de Referència de Catalunya

La seqüenciació s'ha d'efectuar als laboratoris designats per a cada regió. La derivació als centres de seqüenciació segons les regions i el nombre de mostres a enviar setmanalment (per a la selecció aleatòria i dirigida per criteri epidemiològic) es recull a la taula 2.

Taula 2. Circuit de la seqüenciació completa de SARS-CoV-2 de les mostres setmanals assignades per laboratori d'acord amb el centre de procedència i l'SVE.

Vigilància de variants de SARS-CoV-2: integració de la seqüenciació genòmica del SARS-CoV-2 al Sistema de Vigilància a Catalunya.

Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública

SVE (nre. total de mostres)	Centre procedència de la mostra	Nre. de mostres	Lab. de referència
Barcelona Sud (39)	H. de Sant Joan de Déu de Barcelona	1	H. Clínic de Barcelona
	H. Universitari de Bellvitge	27	H. Universitari de Bellvitge
	CLILAB	11	H. Universitari de Bellvitge
Barcelonès Nord i Maresme (21)	H. Germans Trias i Pujol	14	H. Germans Trias i Pujol
	Badalona Serveis Assistencials	1	Lab. de Referència de Catalunya
	H. de Mataró	6	Lab. de Referència de Catalunya
Catalunya Central (16)	ALTHAIA	11	Banc de Sang i Teixits
	CLILAB	3	H. Universitari de Bellvitge
	Banc de Sang i Teixits	1	Banc de Sang i Teixits
	H. General de Vic	1	H. Clínic de Barcelona
Barcelona Ciutat (48)	H. de la Santa Creu i Sant Pau	3	H. Clínic de Barcelona
	H. Clínic de Barcelona	7	H. Clínic de Barcelona
	Parc de Salut Mar/H. Pere Virgili	6	Lab. de Referència de Catalunya
	H. Universitari de la Vall d'Hebron	32	H. Universitari de la Vall d'Hebron
Girona (25)	H. Universitari Dr. Josep Trueta	20	H. Universitari Dr. Josep Trueta
	Hospital de Calella i Blanes	2	Lab. de Referència de Catalunya
	H. Sant Jaume d'Olot i Comarcal de la Garrotxa	1	H. Universitari Dr. Josep Trueta
	Hospital de Figueres	1	H. Universitari Dr. Josep Trueta
	Fundació Hospital de Palamós	1	H. Universitari Dr. Josep Trueta
Lleida (13)	H. Universitari Arnau de Vilanova de Lleida	13	H. Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
Tarragona (18)	H. Universitari Joan XXIII	12	H. Universitari Joan XXIII
	H. Sant Joan de Reus	6	Lab. de Referència de Catalunya
Terres de l'Ebre (5)	H. Verge de la Cinta de Tortosa	4	H. Universitari Joan XXIII
	Clínica Terres de l'Ebre	1	Lab. de Referència de Catalunya
Vallès Oriental i Occidental (39)	H. Germans Trias i Pujol	2	H. Germans Trias i Pujol
	CATLAB	22	H. Germans Trias i Pujol
	Corporació Sanitària Parc Taulí	15	H. Germans Trias i Pujol

NOTA: els valors del nombre de mostres per centres és modificable d'acord amb l'evolució de la pandèmia i de la capacitat dels laboratoris.

5 PROCEDIMENT DE NOTIFICACIÓ

L'SNMC recull les declaracions periòdiques sobre els microorganismes que ocasionen malalties infeccioses agudes amb confirmació analítica i les resistències antimicrobianes de determinats microorganismes que són rellevants en l'àmbit de la salut pública. Arran del Decret 203/2015⁴ s'estableix l'SNMC com un sistema de notificació microbiològica de microorganismes de declaració obligatòria. Amb l'Ordre 205/2019⁵ s'amplien els microorganismes de declaració obligatòria que s'han de declarar.

El SARS-CoV-2 és un microorganisme de declaració obligatòria i amb la Resolució SLT/936/2020⁶, de 4 de maig, s'especifica que els laboratoris públics i privats de Catalunya han de notificar aquest microorganisme a l'SNMC.

La notificació ha d'aportar la informació microbiològica del microorganisme que inclou el resultat de la seqüenciació genòmica, que és de caràcter urgent.

La informació requerida del cas consta a l'annex 2 i es recull a l'aplicació informàtica Variants COVID-19 (VARCO) que s'integra amb la informació epidemiològica del cas a TAGA-COVID-19, que alhora es traspassa a la RENAVE a través de SIVIES.

Els laboratoris de suport que les seqüencien han de dipositar les seqüències del virus en la base de dades internacionals GISAID que superin els criteris de qualitat adients (*Global Initiative on Sharing Influenza Data*, <https://www.gisaid.org>).

⁴https://dogc.gencat.cat/ca/pdogc_canals_interns/pdogc_resultats_fitxa/?action=fitxa&documentId=702922&language=ca_ES

⁵ <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/?documentId=702922>

⁶ https://www.fenin.es/system/documents/newsletter_document/document/547/20200505_Resoluci%C3%B3_SLT-936-2020_tests_COVID-19_Catalunya.pdf

5.1. Notificació de mostres cribrades per PCR

Els resultats positius de SARS-CoV-2 d'aquelles PCR capaces de detectar sospites de variants, es recullen de manera agregada i s'envien durant la setmana posterior a la confirmació del cas a la SGVRESP per correu electrònic (snmc@gencat.cat). Aquesta informació, alhora, s'ha d'enviar al CCAES.

5.2. Notificació de mostres seqüenciades (aleatòries i no aleatòries)

Els resultats de seqüenciació s'han d'introduir al repositori VARCO, com a mínim setmanalment, indicant en cada cas el motiu de la seqüenciació així com la resta d'informació (annex 2).

Periòdicament, des de la SGVRESP s'elabora un informe que recull la circulació setmanal de les variants de SARS-CoV-2 a Catalunya.

Annex 1. Serveis de vigilància epidemiològica i resposta a emergències de salut pública i Servei d'Urgències de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (SUVEC)

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Barcelonès Nord i Maresme

C. Roc Boronat, 81-95 (edifici Salvany) 08005 Barcelona

Telèfon 935 513 727

uve.bnm@gencat.cat

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Barcelona Sud

C. Feixa Llarga, s/n, 3a planta antiga escola d'infermeria de l'Hospital

Universitari de Bellvitge 08907 l'Hospitalet de Llobregat

Telèfon 932 607 500 ext. 2208-2558

barcelonasud@gencat.cat

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Vallès Occidental i Vallès Oriental

Ctra. Vallvidrera, 38 08173 Sant Cugat del Vallès

Telèfon 936 246 432/33

epi.valles@gencat.cat

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a la Catalunya Central

C. Muralla del Carme, 7, 5a pl. 08241 Manresa

Telèfons 938 753 381 / 938 726 743

uervercc@gencat.cat

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Girona

Plaça Pompeu Fabra, 1 (edifici de la Generalitat) 17002 Girona

Telèfon 872 975 666

epidemiologia.girona@gencat.cat

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Lleida i Alt Pirineu i Aran

C. Alcalde Rovira Roure, 2 25006 Lleida

Telèfon 973 701 600/634

epidemiologia.lleida@gencat.cat

Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública al Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Av. Maria Cristina, 54 43002 Tarragona

Telèfons 977 249 613 / 977 249 625

epidemiologia.tarragona@gencat.cat

Vigilància de variants de SARS-CoV-2: integració de la seqüenciació genòmica del SARS-CoV-2 al Sistema de Vigilància a Catalunya.

Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública

Unitat de Vigilància Epidemiològica de la Regió Sanitària Terres de l'Ebre

Plaça Gerard Vergés, 1 43500 Tortosa

Telèfon 977 495 512

epidemiologia.ebre@gencat.cat

Agència de Salut Pública de Barcelona

Servei d'Epidemiologia (Barcelona Ciutat) Pl. Lesseps, 1 08023 Barcelona

Telèfon 932 384 545

mdo@aspb.cat

Servei d'Urgències de Vigilància Epidemiològica de Catalunya (SUVEC)

Telèfon: 627 480 828

Laborables a partir de les 15 hores i les 24 hores el cap de setmana i festius.

suvec.salut@gencat.cat

Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública

C. Roc Boronat, 81-95 (edifici Salvany) 08005 Barcelona

Telèfons 935 513 693 / 935 513 674

snmc@gencat.cat; epidemiologia@gencat.cat

Annex 2. Informació a recollir dels casos seqüenciats

1. Dades identificatives:

CIP: _____

(en cas que no es disposi de CIP):

DNI/NIE/PASSAPORT: _____

Nom i cognoms: _____

Sexe: Home Dona NS/NC

Data de naixement: __ __ / __ __ / __ __ __ __

Edat: _____

1. Centre declarant: _____

2. Tipus de seqüenciació:

Seqüenciació parcial

Seqüenciació completa

3. Motiu de seqüenciació:

Aleatori

No aleatori

- Vincle epidemiològic on hi ha una nova variant
- Situació d'alta transmissibilitat o virulència
- Brot
- Antecedent de viatge a països endèmics amb variant d'interès epidemiològic
- Cas greu (ingrés hospitalari)
- Cas amb presentació clínica inusual
- Text lliure. Especifiqueu-lo: _____

4. Centre de seqüenciació: _____

5. Data de seqüenciació (dia/ mes/ any): __ __ / __ __ / __ __ __ __

6. Resultat de la seqüenciació

Camp lliure on s'ha d'indicar el llinatge, per exemple: BA.2, BA.4, BA.5, AY.4, etc.

*S'afegeixen els llinatges i subllinatges seguint la nomenclatura establerta.

7. Mutacions:

8. Observacions: _____