

INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII).

DETECCIÓN DE SARS-CoV-2 EN AGUDAS RESIDUALES COMO HERRAMIENTA DE VIGILANCIA Y ALERTA RÁPIDA

** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias*

RESUMEN DIVULGATIVO

El tracto gastrointestinal puede verse afectado por el coronavirus SARS-CoV-2, según apuntan diversos estudios realizados hasta la fecha, que señalan que el material genético del virus está presente en heces de pacientes con COVID-19 y que puede ser excretado durante largos periodos de tiempo.

A pesar de que es posible que el SARS-CoV-2 se transmita por vía fecal-oral, se necesitan más estudios para determinar las condiciones que podrían favorecer este tipo de transmisión.

La detección del virus en muestras de aguas residuales [es una herramienta útil ya conocida para la vigilancia epidemiológica de virus](#) que se está utilizando en el marco de la pandemia actual de coronavirus, ya que supone un indicador de circulación del virus entre la población.

La capacidad que tiene la vigilancia de las aguas residuales para detectar casos leves o asintomáticos es una de sus principales ventajas y puede ser una herramienta de alerta temprana para identificar de forma precoz la presencia del SARS-CoV-2 tanto en el momento actual [como en posibles rebrotes](#) o segundas oleadas de la infección.

Este acercamiento a la vigilancia medioambiental no sería nuevo en España, ya que el análisis de muestras de aguas residuales ya se realiza desde hace tiempo para realizar el seguimiento de la posible circulación de otros virus, como el de la polio, en la población. El Laboratorio de Enterovirus del Centro Nacional de Microbiología, que actúa como Laboratorio Nacional de Polio acreditado por la OMS, lleva a cabo esta labor desde hace más de 20 años gracias a un convenio con el Canal de Isabel II, que gestiona las aguas en la Comunidad de Madrid.

[España ya está desarrollando algunos estudios](#) en torno a la presencia de SARS-CoV-2 en aguas residuales. El CSIC, la Universidad de Barcelona y el Centro Nacional de Microbiología, entre otros, están trabajando en este ámbito y ya disponen de resultados preliminares que muestran la detección del virus en parte de las muestras analizadas.

INFORME COMPLETO

Aunque los síntomas respiratorios son los que se describen más frecuentemente en pacientes con COVID-19, varios estudios sugieren que el tracto gastrointestinal podría también verse afectado por SARS-CoV-2. En un reciente meta-análisis se ha visto que en 29 de las 35 publicaciones científicas analizadas con más de 6000 pacientes con COVID-19, un 15% de los pacientes presentaban síntomas gastrointestinales siendo los más comunes las náuseas o vómitos y la diarrea (1). Cabe señalar que un 10% de estos pacientes con COVID-19 presentaron síntomas gastrointestinales sin cuadro respiratorio.

Además, diferentes estudios han demostrado que el RNA del SARS-CoV-2 está presente en heces de pacientes con COVID-19 independientemente de que haya o no síntomas gastrointestinales o de la gravedad de la enfermedad (2–7). También se ha visto que el virus puede ser excretado en heces durante largos periodos de tiempo, durante la enfermedad y en la fase de convalecencia, siendo varios los estudios que lo detectan hasta varias semanas (entre 1 y 5) después de la negativización en muestras respiratorias (4,8–12). Finalmente, diversos grupos de investigación han conseguido aislar SARS-CoV-2 infeccioso a partir de muestras de heces de pacientes con COVID-19 (3,13–15) demostrando así que el virus puede replicar en el tracto intestinal.

La razón de la afectación del tracto intestinal parece estar en la interacción del virus con ACE2 (16), el principal receptor del SARS-CoV-2, presente no solo en células pulmonares sino también en las células epiteliales gastrointestinales. La interacción con estos receptores ha sido también descrita para el SARS-CoV (17) causante de la epidemia de SARS en 2003, el cual también se consiguió aislar en cultivos celulares a partir de muestras de heces y para el que se llegó a evidenciar transmisión a partir de aguas residuales en un brote ocurrido en viviendas de Hong Kong con instalaciones de fontanería deficientes (18).

El SARS-CoV-2 en aguas residuales

A pesar de que todos estos hallazgos sugieran la posibilidad de que el SARS-CoV-2 se transmita por vía fecal-oral (19–21) hacen falta más estudios, sobre todo a nivel ambiental, para determinar las condiciones que pudieran favorecer dicha transmisión aunque ésta parece improbable debido a la poca estabilidad del virus en el medioambiente y su elevada sensibilidad a los desinfectantes (22,23). Además, hasta la fecha no se ha confirmado ningún caso de transmisión fecal-oral del virus ni hay evidencias científicas que indiquen que las aguas fecales sean una vía de transmisión del virus (24,25).

Sin embargo, la detección del virus en muestras de aguas residuales podría ser una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica de la infección, como indicador de excreción por parte de la población y, por tanto, de circulación.

El primer estudio sobre detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales se hizo en los Países Bajos en muestras procedentes de varias ciudades y un aeropuerto (26). Los autores pudieron identificar el virus en todas las muestras recogidas durante el mes de marzo, cuando la prevalencia de COVID-19 era muy baja, de aproximadamente de 1-3 casos por 100.000 habitantes. Posteriormente, se han analizado aguas residuales en diferentes países (Estados Unidos (27,28), Australia (29), Francia (30), Italia (31,32), Israel (33) y Turquía (34,35)) detectándose en todos ellos la presencia del SARS-CoV-2.

En España hay dos estudios del grupo de investigación, liderados por la Dra. G. Sánchez, del IATA-CSIC, que analizaron muestras de aguas residuales recogidas entre febrero y abril procedentes de diferentes EDAR (estación depuradora de agua residual) metropolitanas de Valencia y Murcia pudiendo detectar RNA de SARS-CoV-2 en más de un 80% de ellas (36,37). Lo más interesante es que, al igual que en los estudios de Países Bajos, Italia o Francia, las muestras ya eran positivas días antes de que llegase el pico epidémico, cuando el número de casos clínicos confirmados era bajo.

Además, con este tipo de vigilancia se pudo confirmar que el SARS-CoV-2 circulaba en diferentes comunidades antes de la declaración de casos por parte de las autoridades sanitarias: en tres municipios de Murcia, el ARN viral aparecía en las aguas residuales hasta 16 días antes de confirmarse el primer contagio y, de manera similar, en los Países Bajos se detectó el virus en agua residual de la EDAR de Amersfoort, cerca de Utrecht, semanas antes de que se confirmase el primer caso en dicha localidad.

Vigilancia epidemiológica de COVID-19 mediante la detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales

La detección del virus en aguas residuales cuando la incidencia de casos clínicos notificados es muy baja, podría deberse a la capacidad que tiene la vigilancia en aguas residuales para detectar casos leves o asintomáticos. Estos individuos estarían también excretando virus en las heces y contribuyendo a la circulación del virus al tiempo que permanecerían indetectables si solo se hiciera vigilancia de pacientes sintomáticos.

La vigilancia medioambiental utilizando muestras de aguas residuales ya se realiza desde hace tiempo para la monitorización de la posible circulación de poliovirus en la población. Una de las recomendaciones realizadas por la OMS a través de la [Iniciativa Global de Erradicación de la Poliomieltis](#) (GPEI, en sus siglas en inglés,) es que, en la actual etapa de pre-erradicación de la poliomieltis, se debe vigilar si hay circulación de poliovirus en ausencia de casos de parálisis, y que una manera sencilla y rápida es analizar las aguas residuales para poder detectar la excreción del virus por parte de la población de forma asintomática (38).

Este sistema de vigilancia está especialmente indicado para aquellos países en los que sigue circulando los poliovirus salvajes y en los que se vacuna con vacuna atenuada (OPV, en sus siglas en inglés), pero la OMS recomienda que todos los países, aunque estén certificados "libres de polio" desde hace tiempo, tengan la capacidad para realizarla en el caso de un

posible brote o reintroducción de los poliovirus. Por ejemplo, en el 2013, gracias a la vigilancia medioambiental en aguas residuales Israel detectó una importación y transmisión del poliovirus salvaje de tipo 1 en ausencia de casos clínicos notificados (39).

En el Centro Nacional de Microbiología (CNM), en concreto en el laboratorio de Enterovirus que actúa como Laboratorio Nacional de Polio acreditado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realiza la vigilancia medioambiental para poliovirus y otros enterovirus desde 1999, gracias a un convenio con el Canal de Isabel II, que gestiona las aguas en la Comunidad de Madrid. La infraestructura ya disponible en el CNM ha permitido que actualmente se haya podido iniciar un estudio de la presencia de SARS-CoV-2 en aguas residuales procedentes de diferentes EDAR de Madrid y otras poblaciones de la región. Actualmente, ya hay en marcha un consorcio entre diferentes grupos de investigación para colaborar en la realización de la vigilancia de SARS-CoV-2 en aguas residuales, que incluye, entre otros, el grupo de la Dra. G. Sánchez, el grupo del Dr. A. Bosch de la Universidad de Barcelona y el del propio CNM, expertos todos ellos en la detección de virus en muestras medioambientales.

Madrid, 1 de junio de 2020

Informe realizado por María Cabrerizo y M^a Dolores Fernández-García, con la colaboración de Jon González de Audicana (Unidad de Enterovirus y Virus Productores de Gastroenteritis, CNM, ISCIII). Resumen divulgativo de José A. Plaza, revisado por Pampa Molina (Agencia SINC).

Infografías: Débora Álvarez.

Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.

Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Diez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ren Mao, Yun Qiu, Jin-Shen He, Jin-Yu Tan, Xue-Hua Li, Jie Liang et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May 12. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
2. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020.
3. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
4. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;
5. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020;
6. Zhang JC, Wang S Bin, Xue YD. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *J Med Virol.* 2020;
7. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;



8. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang W Di, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020.
9. Zhang T, Cui X, Zhao X, Wang J, Zheng J, Zheng G, et al. Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020;
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;
11. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020.
12. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;
13. Jie Zhou, Cun Li, Xiaojuan Liu, Man Chun Chiu, Xiaoyu Zhao, Dong Wang et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020 May 13. doi: 10.1038/s41591-020-0912-6.
14. Fei Xiao, Jing Sun, Yonghao Xu, Fang Li, Xiaofang Huang, Heying Li et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient With Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020 May 18. DOI: 10.3201/eid2608.200681.
15. Yong Zhang, Cao Chen, Shuangli Zhu, Chang Shu, Dongyan Wang, Jingdong Song et al. Notes from the Field: Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020 Feb 15. doi: 10.46234/ccdcw2020.033.
16. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;
17. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;
18. OMS. Comunicado de prensa. Sep 2003. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr70/es/>.
19. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020.
20. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020.
21. Hindson J. COVID-19: faecal–oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;
22. Lodder W, de Roda Husman AM. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2020.
23. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020;
24. OMS, UNICEF. Agua, saneamiento, higiene y gestión de desechos en relación con el virus de la COVID-19: orientaciones provisionales, 23 de abril de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331929>.
25. CDC. Water and COVID-19 FAQs. Information about Drinking Water, Treated Recreational Water, and Wastewater. Actualizado 23 abril 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>.
26. Medema G, Heijnen L, Elsinga G, Italiaander R, Brouwer A. Presence of SARS-Coronavirus-2 in sewage. *medRxiv*. 2020;
27. Wu F, Xiao A, Zhang J, Gu X, Lee WL, Kauffman K, et al. SARS-CoV-2 titers in wastewater are higher than expected from clinically confirmed cases. *medRxiv*. 2020;
28. Nemudryi A, Nemudraia A, Surya K, Wiegand T, Buyukyoruk M, Wilkinson R, et al.

- Temporal detection and phylogenetic assessment of SARS-CoV-2 in municipal wastewater. medRxiv. 2020;
29. Ahmed W, Angel N, Edson J, Bibby K, Bivins A, O'Brien JW, et al. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. Sci Total Environ. 2020;
 30. Wurtzer S, Marechal V, Mouchel J-M, Moulin L. Time course quantitative detection of SARS-CoV-2 in Parisian wastewaters correlates with COVID-19 confirmed cases. medRxiv. 2020;
 31. Rosa G La, Iaconelli M, Mancini P, Ferraro GB, Veneri C, Bonadonna L, et al. FIRST DETECTION OF SARS-COV-2 IN UNTREATED WASTEWATERS IN ITALY. medRxiv. 2020;
 32. Rimoldi S, Stefani F, Gigantiello A, Polesello S, Comandatore F, Mileto D et al. Presence and vitality of SARS-CoV-2 virus in wastewaters and rivers. medRxiv. 2020;
 33. Bar-Or I, Yaniv K, Shagan M, Ozer E, Erster O, Mendelson E et al. Regressing SARS-CoV-2 sewage measurements onto COVID-19 burden in the population: a proof-of-concept for quantitative environmental surveillance. medRxiv. 2020;
 34. Kocamemi B, Kurt H, Hacıoglu S, Yarali C, Saatci A PB. First Data-Set on SARS-CoV-2 Detection for Istanbul Wastewaters in Turkey. medRxiv 2020.05.03.doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20089417>.
 35. Kocamemi B, Kurt H, Sait A, Sarac F, Saatci A PB. SARS-CoV-2 Detection in Istanbul Wastewater Treatment Plant Sludges. medRxiv 2020.05.12.doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099358>.
 36. Randazzo W, Cuevas-Ferrando E, Sanjuan R, Domingo-Calap P, Sanchez G. Metropolitan Wastewater Analysis for COVID-19 Epidemiological Surveillance. medRxiv. 2020;
 37. Randazzo W, Truchado P, Ferrando EC, Simon P, Allende A, Sanchez G. SARS-CoV-2 RNA titers in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area. medRxiv. 2020;
 38. Hovi T, Shulman LM, Van Der Avoort H, Deshpande J, Roivainen M, De Gourville EM. Role of environmental poliovirus surveillance in global polio eradication and beyond. Epidemiology and Infection. 2012.
 39. Anis E, Kopel E, Singer SR, Kaliner E, Moerman L, Moran-Gilad J, et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into israel, 2013. Eurosurveillance. 2013.

Otras referencias:

- Las aguas residuales revelan virus no identificados hasta ahora. En Agencia SINC (2011): <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Las-aguas-residuales-revelan-virus-no-identificados-hasta-ahora>.
- Investigadores del CSIC desarrollan un método para alertar del coronavirus a partir del análisis de aguas residuales. En CSIC: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/investigadores-del-csic-desarrollan-un-metodo-para-alertar-del-coronavirus>.
- El análisis de las aguas residuales podría anticipar un rebrote de coronavirus. En La Vanguardia: <https://www.lavanguardia.com/vida/20200514/481143191051/aguas-residuales-anticipar-rebote-coronavirus.html>



IMÁGENES

¿Para qué sirve vigilar las aguas residuales?

Vigilancia epidemiológica de aguas residuales

Nos ayuda a estar **mejor preparados** frente a una posible **'segunda oleada'** de COVID-19.

- 1 Ayuda a **detectar precozmente** si el **virus** está **circulando** y/o hay **brotos locales**.
- 2 Sirve para **prever un aumento** en las nuevas infecciones.

¿Cómo se vigila el SARS-CoV-2 en las aguas residuales?

Aguas residuales

Sistema de alcantarillado

Recogida de muestras

Se **recogen y procesan** muestras de las **aguas residuales**

Análisis de laboratorio

Se **analiza por PCR** si existe **SARS-CoV-2** en las **aguas residuales**