

ESTUDIO ENE-COVID19

ESTUDIO NACIONAL DE SERO-EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN ESPAÑA

RESUMEN EJECUTIVO

Resumen

Es necesario conocer las verdaderas dimensiones de la epidemia de COVID-19 en España, estudiando el estado inmunológico de la población española en relación con SARS-Cov2, así como monitorizar de forma dinámica la evolución de la infección entre la población, ya que esta información es imprescindible para orientar las medidas de salud pública futuras relacionadas con el control de COVID-19.

Para alcanzar estos dos objetivos se llevará a cabo un **amplio estudio sero-epidemiológico, que proporcione estimaciones de prevalencia de infección presente o pasada con suficiente precisión** como para tener datos a nivel provincial, que, además, permitirá disponer de información continua sobre la evolución de la epidemia aún en curso.

Como diseño, se estudiará una **cohorte dinámica de un mínimo de 60.000 personas**, formada a partir de una muestra de hogares de personas no institucionalizadas, para proporcionar datos representativos a nivel nacional, autonómico y provincial, a través de un muestreo bietápico estratificado. Se incluirá en el estudio todos los miembros del hogar, para que la muestra tenga participantes de todos los grupos de edad, y se volverá a los hogares cada 21 días, es decir, a las tres y a las 6 semanas, para medir de nuevo.

En cada visita, **a cada participante se le solicitará una muestra de sangre extraída por venopunción para determinación de anticuerpos anti SARS-CoV2 y se le realizará un test rápido de anticuerpos con sangre obtenida por digitopunción**. La disponibilidad de ambas estimaciones (una con mayor precisión, pero con menor aceptabilidad y otra más sencilla con mayor grado de imprecisión) permitirá obtener estimaciones poblacionales de la prevalencia de anticuerpos. Además, se recogerá información relevante sobre sintomatología y fuentes de infección mediante una breve encuesta.

Para realizar esta tarea con la máxima eficiencia este proyecto cuenta con

- a) **la colaboración del INE**, tanto para apoyo metodológico en la selección de los hogares, ya que son ellos los que tienen la información sobre los mismos, como para apoyo en el diseño del trabajo de campo, en el que tienen gran experiencia, y para, en una segunda fase, proporcionar los datos disponibles de los participantes seleccionados en un fichero con información complementaria elaborado a tal fin por el INE, enriqueciendo las posibilidades de estudiar diferencias en prevalencia por estratos socioeconómicos.
- b) **La colaboración de las CCAA**, que adecuarán la logística del estudio a las condiciones de su comunidad y proporcionarán el personal sanitario que se precisa.

Introducción

El Sistema de Vigilancia de COVID-19 de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, que inicialmente contabilizaba los casos confirmados o probables (definidos como casos con PCR+ y casos con clínica clara (neumonía) de COVID-19), ha ido adaptado la información solicitada y proporcionada por las CCAA ante la realidad cambiante de esta pandemia. No obstante, la información disponible es insuficiente para caracterizar geográfica y temporalmente la epidemia en un momento en el que dicha información es crucial para informar las medidas de salud pública. Los casos asintomáticos, leves, moderados y otros más graves no diagnosticados podrían suponer un alto porcentaje de los afectados. En este sentido, los casos posibles no se comunicaban a la red de vigilancia hasta muy recientemente, y la calidad de los datos existente es muy heterogénea. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de casos asintomáticos o con sintomatología muy leve que no llegan a ser diagnosticados y que contribuyen a la transmisión de SARS-CoV-2.

Todas estas limitaciones hacen que:

- a) Desconozcamos la magnitud total de infectados tanto para la población española en su conjunto como a nivel local.
- b) Necesitemos monitorizar la difusión de la enfermedad, lo que hace que una foto fija de la situación sea insuficiente y que sea imprescindible un modelo dinámico de monitorización de la infección.

Objetivos

1. Estimar la prevalencia de infección para SARS-Cov2, mediante la determinación de anticuerpos frente al virus, en España, por Comunidades Autónomas y por provincias, así como por edad y sexo.
2. Evaluar cambios en esta prevalencia para monitorizar la evolución de la epidemia, con especial atención a la aparición de nuevas infecciones derivadas de transmisión comunitaria

METODOLOGÍA

- Diseño muestral

Los participantes en el estudio de seroprevalencia se han seleccionado mediante un **muestreo bietápico estratificado**. Para garantizar la representatividad a nivel provincial, autonómico y nacional, el primer nivel de estratificación está constituido por las 50 provincias españolas y las 2 ciudades autónomas. Además, como la transmisión del virus SARS-CoV-2 está potencialmente relacionada con la densidad de la población, el segundo nivel de estratificación corresponde al tamaño de los municipios dentro de cada provincia, agrupados en municipios de <5.000, 5.000–20.000, 20.000–100.000 y ≥ 100.000 habitantes. Dentro de cada estrato definido por la provincia y el tamaño municipal, se han seleccionado las secciones censales como unidad de muestreo de primera etapa y los hogares de cada sección censal como unidades de segunda etapa. Todas las personas residentes en el hogar serán invitadas a participar en el estudio. Con estos criterios ENE-COVID19 contactará con 36.000 hogares españoles distribuidos en 1.500 secciones

censales, para invitar a sus 90.000 residentes a participar con el fin de obtener una muestra final de 60.000 personas.

Para permitir que en la Comunidad de las Islas Baleares y de las Islas Canarias puedan disponer de información representativa para las diferentes islas que la componen, se incluirá como anexo a este proyecto un muestreo adicional.

- **Determinaciones serológicas**

Siendo COVID-19 una enfermedad nueva, todos los test diagnósticos, incluidas las herramientas de determinación de anticuerpos, están en desarrollo. Como nuestro objetivo es tener una estimación de porcentaje de personas con anticuerpos frente a SARS-CoV-2, se utilizarán dos test complementarios.

Este estudio incluye un **test rápido de inmunocromatografía por digitopunción como primera herramienta** (test rápido de detección de anticuerpos ORIENT GENE COVIS 19 IgM/IgG, de la empresa ZHEJIANG ORIENT GENE BIOTECH, con marcado CE), que detecta tanto IgM como IgG, y ofrece el resultado en 10 minutos. El estudio también incluye **test de medición de anticuerpos en suero**, que se realizarán en los participantes que acepten la extracción por venopunción de la muestra de sangre, realizada por personal sanitario. La cuantificación de anticuerpos IgG en suero se realizará mediante un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) con alta sensibilidad y especificidad. La disponibilidad de información medida con ambas técnicas (test rápido y ELISA) en una submuestra grande de participantes en todas las provincias permitirá corregir las estimaciones de prevalencia obtenidas con el test rápido en los distintos grupos de edad, para proporcionar una información más ajustada a la realidad.

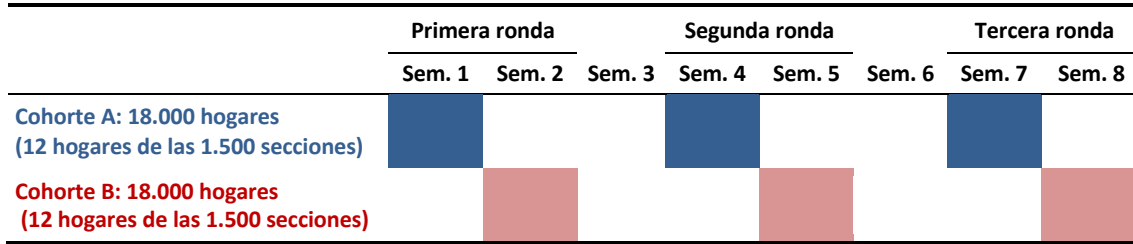
- **Encuesta epidemiológica**

De cada domicilio seleccionado y cada participante se obtendrá la información necesaria para conocer la existencia de un diagnóstico previo de COVID19, la presencia o antecedentes de síntomas compatibles con esta enfermedad y los principales factores de riesgo conocidos. El **cuestionario epidemiológico** explora posibles fuentes de infección y características de los sujetos y, específicamente, recoge toda la información necesaria para caracterizar a los participantes como negativos, asintomáticos, o personas con posible afectación COVID19 presente o pasada.

- **Trabajo de campo**

En una primera ronda, se estima una duración del trabajo de campo de 2 semanas para recoger la información en los 36.000 hogares distribuidos en 1.500 secciones censales (24 hogares por sección). En la primera semana, se reclutarán 12 hogares seleccionados al azar de cada sección censal (cohorte A) y se los 12 hogares restantes de cada sección censal serán invitados a participar en la segunda semana (cohorte B).

Se estima que serán necesarias al menos tres rondas de seguimiento, separadas entre sí una semana para solventar eventuales problemas logísticos y procesar la información. La cohorte A será siempre visitada la primera semana de cada ronda y la cohorte B la segunda semana. En la siguiente tabla se representa gráficamente la distribución temporal del trabajo de campo para ambas cohortes durante tres rondas de seguimiento que prevé, de momento, este estudio.



Esta fase organizativa se llevará a cabo en colaboración con las CCAA participantes.

- **Información del resultado proporcionada a los participantes**

Los participantes recibirán información general relacionada con el resultado del test, indicando que un resultado positivo muestra haber tenido contacto con el coronavirus, y no puede interpretarse como un diagnóstico de COVID19, ni determina si puede transmitir el virus.

- **Encuestadores, entrenamiento**

Ya se está realizando un programa de capacitación específico para los encuestados. Incluye un curso online para proporcionar a los trabajadores de salud implicados en el estudio una información detallada sobre los objetivos y procedimientos del estudio, la forma en que se recopila la información, la forma correcta de realizar las pruebas rápidas y el procedimiento correcto para la recolección y el transporte de muestras, teniendo en cuenta los problemas de bioseguridad. Todas las especificaciones técnicas están incluidas en los protocolos de estudio.

- **Consideraciones éticas**

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Salud Carlos III La participación en el mismo será voluntaria y cuenta con un documento de consentimiento informado de cada miembro del hogar, incluyendo un documento de asentimiento para los menores (8-15 años) con el fin de que comprendan el estudio, y uno para los padres o titulares de la patria potestad de menores o personas incapacitadas.

Referencias

WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

WHO. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection [Internet]. WHO; 2020 [citado 3 de abril de 2020]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1273768/retrieve>

WHO. Household transmission investigation protocol for 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infection V 1.1 [Internet]. WHO; 2020 [citado 3 de abril de 2020]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272252/retrieve>

CCAES-Ministerio de Sanidad, ISCIII. Guía para la utilización de tests diagnósticos para COVID-19. Actualizado 3 de abril. 2020.