



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

El tratamiento de este síndrome consiste en establecer un programa de rehabilitación de logopedia y deglución. En este caso, el paciente presentó recuperación clínica completa de la capacidad deglutoria y fonatoria al cabo de 6 meses de rehabilitación, confirmando una movilidad completa de las cuerdas vocales en fibrolaringoscopia de control. Esta evolución sugiere una neuropraxia o axonotmesis leve como mecanismo lesional.

Aunque la evidencia científica es reducida, la mayoría de casos diagnosticados son lesiones de tipo neuropraxia, que, por definición, es un proceso reversible¹⁰. El diagnóstico definitivo se establece por electromiografía, sin embargo, no se realiza de manera rutinaria por difícil acceso a músculos de la laringe y tratarse de una técnica molesta. Así, una evolución clínica favorable confirmaría dicha lesión. La terapia tiene como objetivo reducir el tiempo de recuperación y lograr de manera temprana la funcionalidad.

Finalmente, se hace hincapié en las repercusiones neurológicas que puede ocasionar la intubación orotraqueal relacionada con cambios posicionales en prono. Aunque la mayor parte de los casos de este síndrome son leves, podrían presentarse daños irreversibles, requiriendo uso de sonda nasogástrica o gastrostomía para evitar riesgo de broncoaspiración.

Bibliografía

1. Rouvière H, Delmas A. *Anatomía humana: descriptiva topográfica y funcional*. Tomo 1. Cabeza y Cuello. 11. ed Barcelona: Masson; 2005.
2. Gevorgyan A, Nedzelski JM. A late recognition of tapia syndrome. *Laryngoscope*. 2013;123:2423–7, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.24070>.
3. Halga A. Vagus and glossopharyngeal nerves. 2011, October 31, Wikipedia Commons [consultado 26 Jul 2021]. Disponible en: https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Vagus_and_glossopharyngeal_nerves.jpg.
4. Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pandemic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. *Neurology*. 2020;95:312–3, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000010011>.

5. Yatim N, Bonnet N, Wing Tin SN, Cohen Y, Degos B. Persistent bilateral Tapia syndrome following critical COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2020 Dec 29;132:505–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.12.007>.
6. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagem C, Spherhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19:919–29.
7. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *Intensive Care Med*. 2021;36:241–52, <http://dx.doi.org/10.1177/0885066620980399>.
8. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al., for the PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–68, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
9. Muntaz S, Henry A, Singh M. Tapia's Syndrome. *Anesth Prog*. 2018;65:129–30, <http://dx.doi.org/10.2344/anpr-65-04-06>.
10. Ghorbani J, Dabir S, Givehchi G, Najafi M. Co-presentation of Tapia's syndrome and pressure alopecia —A rare event after septorhinoplasty: A case report and literature review. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014;52:38–40.

Alejandra Romano Cardozo^{a,*}, Iñigo Ruiz^b,
David de la Rosa Carrillo^c y Patricia Peñacoba^c

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: romanocalejandra@gmail.com
(A. Romano Cardozo).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.019>

0213-005X/ © 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aparición de novo de la mutación E484K en una variante del linaje B.1.1.7 de SARS-CoV-2



De novo emergence of the mutation E484K in a SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage variant

Desde su primera descripción en diciembre de 2020¹, la variante de preocupación VOC-202112/01 (también conocida como linaje B.1.1.7, 20I/501Y.V1 o, recientemente, según la OMS, simplemente alpha²) del SARS-CoV-2 ha ido extendiéndose por todo el mundo. En nuestra área geográfica se ha hecho predominante desde comienzos de marzo de 2021, representando en junio más del 90% de las nuevas infecciones³. Esto se debe principalmente a las mutaciones que esta variante acumula en el gen que codifica la espícula (gen S) especialmente en la zona de unión al receptor (RBD). Estas mutaciones, especialmente la mutación N501Y que comparte con las variantes de preocupación beta (B.1.351 o 20H/501Y.V2) y gamma (P.1 20J/501Y.V3), entre otras, se relacionan con un aumento de la afinidad de la unión de la espícula con la enzima convertidora de angiotensina II y un aumento de la transmisibilidad⁴. Estas dos últimas variantes comparten además la mutación E484K, también en el entorno del RBD, que podría relacionarse con cierto grado de escape a la acción de las vacunas⁵. Por ello, cuando aparecieron las primeras secuencias del linaje B.1.1.7 con la mutación E484K, las autoridades británicas las declararon varian-

tes de preocupación VOC-202102/02⁶; aunque el clúster en el que se enmarcaban esas variantes no parece haber sido tan exitoso y representa solamente el 0,225% de las secuencias del linaje B.1.1.7 incluidas en GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*).

Conforme al protocolo de cribado de variantes de nuestro centro, todas las muestras positivas para SARS-CoV-2 con Ct < 32 se analizan empleando el kit Allplex™ SARS-CoV-2 Variants I Assay (Seegene, Corea) que detecta de forma simultánea las mutaciones H69/V70, E484K y N501Y. A finales de abril identificamos una muestra positiva a las 3 dianas estudiadas. Además de la muestra del paciente que presentaba las 3 mutaciones, se secuenciaron las muestras de los otros tres casos positivos del clúster familiar de los que el paciente había sido contacto estrecho y presentaban un perfil compatible con el linaje B.1.1.7 pero sin la mutación E484K. Para la secuenciación del genoma viral se empleó el panel Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel (Thermo Fisher Scientific, USA)⁷. Las librerías fueron preparadas siguiendo las instrucciones del fabricante y se cargaron en un chip 540 y en la plataforma Ion GeneStudio™ S5 (Thermo Fisher Scientific, USA). El genoma se ensambló mediante el plugin IRMA⁸ y se comprobó su consistencia mediante el programa Integrative Genomics Viewer (IGV)⁹. Además, se empleó la webApp Nextstrain¹⁰ tanto para la asignación del clado como para la visualización de las mutaciones. Las secuencias obtenidas mediante secuenciación masiva confirmaron los resultados de las técnicas de cribado de variantes por PCR. La muestra problema presentaba la mutación G23012A que

Tabla 1
Cobertura de las mutaciones presentes en el clúster familiar

	Muestra Problema	Familiar 1	Familiar 2	Familiar 3
C241T	2935	7356	4892	3110
C913T	5499	10533	7634	5110
C3037T	6899	10817	8752	8597
C3267T	1870	6997	4489	3645
C4464T	7318	13962	8950	5797
A5041G	3407	6980	4543	2567
C5388A	4309	8448	5309	3474
G5763A	7673	12951	9983	10079
C5986T	2074	3458	1213	449
T6954C	2822	7202	3136	933
11288-11297	6911	11107	8345	7157
C11668T	5339	7078	3973	2795
C12439T	6903	11349	7622	6920
C14407T	4004	6209	3489	2521
C14408T	4006	6230	3496	2525
C14676T	5486	8911	6115	4265
T15096C	3185	5267	3462	3199
C15279T	1811	6655	4096	2838
T16176C	6050	11721	8117	9837
C18647T	2354	6501	4085	3055
21766-21772	5587	6261	5807	5072
21994-21997	7153	7985	6569	5075
G23012A	8771			
A23063T	2137	5422	4300	1691
C23271A	4375	7485	6071	5999
A23403G	13281	16004	13387	13398
C23604A	9736	12985	11754	14791
C23709T	7735	11037	9594	7600
T24506G	14234	17157	15581	13242
G24914C	9398	14695	11772	7804
C27972T	25717	28812	39283	27683
G28048T	25829	28835	39267	27589
A28095T	12218	16000	19763	6728
A28111G	12192	15990	19727	6687
28274	9517	11135	18433	8315
G28280C	10624	12112	19790	8916
A28281T	10686	12175	19865	8933
T28282A	10689	12181	19875	8936
C28320T	10853	12294	20071	9036
G28881A	6831	10521	12661	5721
8882A	6840	10531	12673	5728
G28883C	6841	10531	12673	5728
C28977T	6715	10284	12336	5378

condiciona el cambio de aminoácido en el gen S E484K. Ninguna de las otras tres muestras presentaba esa mutación en el ensamblado, además las lecturas de A en la posición 23012 representaban menos del 1% de las lecturas en cada una de las muestras. Exceptuando la mutación G23012A, las cuatro cepas del clúster familiar eran idénticas y tenían tanto las mutaciones características del linaje B.1.1.7 como algunas propias (ver [tabla 1](#)).

Pese a pertenecer al linaje B.1.1.7 y presentar además la mutación E484K, la secuencia de nuestra muestra no compartía el resto de las mutaciones características de la VOC-202102/02 por lo que se trataba probablemente de una aparición de esta mutación independiente a las encontradas en febrero de 2021 en el Reino Unido, de forma similar a otras apariciones sincrónicas de esta mutación. En este caso, la cadena de transmisión epidemiológica es bastante clara, ya que la infección del paciente con la mutación E484K es la que aparece de forma más tardía: una semana posterior al resto y cuando el paciente se encontraba en aislamiento desde hacía seis días por ser contacto estrecho de caso confirmado, por lo que, probablemente, esta mutación apareció *de novo*, bien en el propio paciente o bien en cualquiera de los otros tres integrantes del clúster tras la toma de sus respectivas muestras. Afortunadamente, el paciente no tuvo contactos estrechos posteriores y tampoco se han observado nuevas variantes pertenecientes al linaje B.1.1.7 con la mutación E484K en los cribados diarios realizados en nuestra organización sanitaria.

Referencias

- Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, Carabelli A, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations - SARS-CoV-2 coronavirus /nCoV-2019 Genomic Epidemiology [Internet]. Virological. 2020 [citado 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
- Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- COVID19.Actualizacion.variantes.20210531.pdf [Internet]. [citado 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19.Actualizacion.variantes.20210531.pdf>.
- Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science. 2021;372:eabg3055. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abg3055>.
- García-Beltrán WF, Lam EC, Denis StK, Nitido AD, García ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell. 2021;184:2372–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>, e9.
- Variants.of.Concern.VOC.Technical.Briefing.6.England-1.pdf [Internet]. [citado 6 de junio de 2021]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961299/Variants.of.Concern.VOC.Technical.Briefing.6.England-1.pdf.
- Alessandrini F, Caucci S, Onofri V, Melchionda F, Tagliabracchi A, Bagnarelli P, et al. Evaluation of the Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 research panel by massive parallel sequencing. Genes (Basel). 2020;11:929. <http://dx.doi.org/10.3390/genes11080929>.

8. Shepard SS, Meno S, Bahl J, Wilson MM, Barnes J, Neuhaus E. Viral deep sequencing needs an adaptive approach: IRMA, the iterative refinement meta-assembler. *BMC Genomics*. 2016;17:708, doi: 10.1186/s12864-016-3030-6.
9. Robinson J, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol*. 2011;29:24–6, <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1754>.
10. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018;34:4121–3, <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>.

Mikel Urrutikoetxea-Gutierrez^{a,c,*}, Estibaliz Ugalde Zarraga^{a,c}, Mikel Gallego Rodrigo^{b,c} y Jose Luis Díaz de Tuesta del Arco^{a,c}

^a Hospital Universitario Basurto, Servicio de Microbiología Clínica, Bizkaia, España

^b Hospital Universitario Cruces, Servicio de Microbiología Clínica, Bizkaia, España

^c Grupo de Microbiología y Control Infección, Instituto Biocruces Bizkaia, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikel.j.urruti@gmail.com (M. Urrutikoetxea-Gutierrez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.07.005>

0213-005X/ © 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Could the stethoscope be a SARS-CoV-2 vector?



¿Podría ser el fonendoscopio un vector del SARS-CoV-2?

Dear Editor,

SARS-CoV-2 is a viral disease that is transmitted by different mechanisms, among which are aerosols and fomites. The stethoscope is a medical device that is used for different patients, which is known for its ability to transmit other infectious diseases between patients and healthcare workers.^{1,2} Usually, the stethoscope is placed on the front and back of the chest, while the patient breathes or even coughs on it. Despite the exponential growth of knowledge about the infection by SARS-CoV-2, to date, no study has been published that analyzes the possibility that the stethoscope acts as a fomite in the transmission of SARS-CoV-2. We conducted the present study to assess the ability of transmitting SARS-CoV-2 through the stethoscope.

In our hospital, a clean stethoscope was placed in each isolation room with symptomatic patients with pneumonia due to SARS-CoV-2. During the months of January and February 2021, we studied the presence of SARS-CoV-2 in 100 stethoscopes from specific SARS-CoV-2 rooms. Two hours after conducting the respiratory assessment, samples for PCR detection of SARS-CoV-2 RNA were taken using a swab with a synthetic tip and a plastic shaft rubbing the diaphragm for 10 s. A real-time Seegene PCR that detected 3 specific genes (RdRP, E and N) was used. The stethoscopes were not disinfected since the first day of admission of the patients. Fifty-four of them were in single rooms, and the remaining in double rooms. The patients admitted to these rooms had a median hospital stay prior to inclusion in the study of 7 days (3–12). The presence of SARS-CoV-2 was confirmed with nasopharyngeal swabs on the day of admission. PCR was used in 75 of the cases, with a mean cycle threshold (Ct) of 26 ± 5.1 . The remaining 71 were confirmed by antigen detection by chemiluminescence, which could be a limitation of the study. SARS-CoV-2 RNA was not detected in any of the samples obtained from the stethoscopes.

Despite the importance of standard precautions, such as environmental cleaning and hand hygiene, which prevent the transmission of other microorganisms, the demonstration that a single route of transmission is capable of transmitting SARS-CoV-2 in real situations is very complex. The most studied and known SARS-CoV-2 transmission mechanism is produced by drops, caused by direct, indirect or close contact with infected people through the contaminated secretions expelled during speech (5–10 μm). Airborne transmission caused by the suspension of aerosols in the air for long periods, especially in closed environments with

poor ventilation (<5 μm), has also been established.³ The last studied mechanism, transmission by fomites, is caused by respiratory secretions deposited on different surfaces and objects, which can be maintained for long periods (from hours to days), depending on the type of surface, especially in hospital environments. This fact has motivated the performance of various studies that consider the possibility of this route of transmission plausible, especially in rooms of patients infected by SARS-CoV-2. The virus is more stable in plastic and steel (stethoscope materials) than in copper and cardboard, and viable virus remains can be detected up to 72 h later, with stability kinetics like SARS-CoV-1.⁴ Environmental contamination has been described in rooms with symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection, being more frequent on the floor and bed rail, associated with a lower cycle threshold and during the first week of admission. This is probably due to direct contamination by either the patient or by healthcare workers after contacting with infected respiratory fluids.⁵ There are controversial studies that describe the presence of SARS-CoV-2 RNA in the hospital environment, but none of them has shown it as the cause of an outbreak.^{6,7} Our study revealed that, despite including symptomatic patients with low Ct, the presence of SARS-CoV-2 on stethoscopes was not found.

In conclusion, the stethoscope as a medical tool that is in contact with the patient is not a fomite capable of transmitting SARS-CoV-2 but this fact does not mean that systematic cleaning should not be performed.

Funding

The PCR reagents used were provided by Werfen Werfen (Spain).

Conflicts of interest

None to declare.

Referencias

1. Vasudevan RS, Horiuchi Y, Torriani FJ, Cotter B, Maisel SM, Dadwal SS, et al. Persistent value of the stethoscope in the age of COVID-19. *Am J Med*. 2020;133:1143–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.018>.
2. O'Flaherty N, Fenelon L. The stethoscope and healthcare-associated infection: a snake in the grass or innocent bystander? *J Hosp Infect*. 2015;91:1–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2015.04.010>.
3. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1 [accessed 7.6.21].