

Bioseguretat i biocontenció: *walking, safely, on the wild side?*

Les instal·lacions d'alta i màxima contenció, elements crítics en la recerca de malalties letals, emergents o no

Xavier Abad Morejón de Girón

Tothom que treballa amb material biològic aplica conceptes com la bioseguretat i la biocontenció en el seu treball de laboratori, tant per protegir-nos a nosaltres com les nostres famílies, alhora que cerquem no comprometre la integritat del material (evitant contaminacions creuades). Aquests conceptes, però, són molt més crítics quan es treballa amb patògens que causen infeccions amb altes taxes de mortalitat i/o no es disposa de contramesures (vacunes o antibiòtics o antivirals) per fer-hi front. Hi ha serioses implicacions de salut pública, però també econòmiques, que es deriven d'un mal ús d'aquests conceptes i de les instal·lacions on es treballa.

En les darreres dècades, la salut pública s'ha vist assaltada per successives alertes o alarmes per brots d'infeccions (generalment virals) de proporcions mai vistes o en zones de fora del rang històric de distribució de l'esmentada malaltia. Tenim com a darrers exemples l'epidèmia per Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus o SARS-CoV (2002-2003), la progressió del virus Crimea-Congo a les portes d'Europa (Turquia, Bulgària i Grècia, i, encara que no hi hagi una relació directa, els dos casos a Espanya a la tardor del 2016), l'aparició del Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV (des del 2012 fins a l'actualitat), la progressió de chikungunya per tot l'oest asiàtic i darrerament per l'Amèrica Llatina, la darrera epidèmia de grans dimensions de l'Ebola (2013-2015) i finalment la progressió del virus del Zika (un virus que es coneix des de fa més de seixanta anys però que ha progressat per tota l'Amèrica del Sud i el Carib des del 2015). I sense oblidar les alertes successives per variants diverses (H5N1, H5N8, H7N9) altament patogèniques del virus de la grip aviària (High Pathogenic Avian Influenza Virus, o HPAIV). I tot això amb tuberculosi multi-

resistent escampada per molts països. I ara mateix, amb la pandèmia de la Covid-19 (Coronavirus Infectious Disease 2019) causada per SARS-CoV-19 que, com a virus emergent, demana nous tractaments preexposició i postexposició. Sense descartar una major atenció mediàtica, aquest increment, científicament contrastat en revisions diverses (Jones *et al.*, 2008), ha estat assignat als fenòmens de la globalització, l'increment del comerç internacional, els desplaçaments turístics, la desforestació i la major intrusió de l'home en compartiments silvestres, però també als desplaçaments i les migracions forçades.

Grups de risc microbiològic i nivells de bioseguretat

Els microorganismes es classifiquen en quatre grups de risc microbiològic, GR (veure guies de l'Organització Mundial de la Salut, els Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Agency of Canada, RD 664/97 estatal, etc.), en funció de la seva capacitat de provocar malalties greus en éssers humans, la facilitat de transmissió a treballadors i al medi ambient i la col·lectivitat i les mesures preexposició (vacunes) i postexposició (tractaments antivirals, per exemple) disponibles. En certa manera s'estableix una relació directa entre el grup de risc microbiològic i el nivell de bioseguretat (en endavant, NBS) a aplicar a les instal·lacions per poder manegar el patògen de forma segura. Veurem, però, que sempre hi ha casos particulars. Així, què diríeu d'un virus sense vacuna ni tractament antiviral i amb una taxa de mortalitat del 30%? El qualificaríeu com a GR3 o com a GR4? Probablement, com a GR4, si sou estrictes en l'aplicació dels paràmetres de grups de risc microbiològic. Doncs bé, les dades que us he donat corresponen al MERS-Coronavirus i està categoritzat com a GR3. El mateix passa amb el SARS-Coronavirus, per al qual encara no hi ha vacuna ni tractament postexposició eficient i que té una letalitat inferior, sobre el 10% dels casos clínics. Són dos casos típics de *downgrading*; un exem-

ple oposat, d'*upgrading*, el podríem trobar en treballs amb bacteris enteropatògens com E. coli O157:H7, que estan categoritzats com a GR2; si treballem amb volums molt importants del patògen i/o activitats generadores d'aerosols se'ls pot prescriure que ho facin dins d'instal·lacions NBS3.

Instal·lacions de bioseguretat

Les instal·lacions de nivell de bioseguretat 2 (NBS2) són les instal·lacions que podeu trobar a molts laboratoris de diagnòstic hospitalari (de microbiologia) i a molts departaments universitaris dedicats a la recerca en virologia i bacteriologia i també en aquells que treballin amb segons quins cultius cel·lulars. No són pròpiament instal·lacions de biocontenció, tot i que tenen elements de contenció. D'aquestes instal·lacions, n'hi ha desenes de milers a tot el món, amb estàndards molt variables.

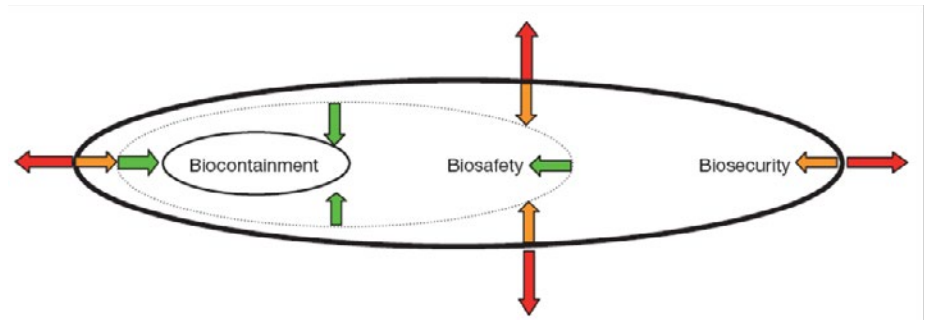
Les instal·lacions de nivell de bioseguretat 3, NBS3, també dites instal·lacions d'alta contenció, són aquelles en què el mateix disseny i la construcció s'han alineat cap a l'objectiu de retenir i contenir potencials alliberaments involuntaris de material biològic durant les tasques de recerca o diagnòstic. Són instal·lacions dissenyades per protegir la col·lectivitat i el medi ambient: pressió negativa en cascada, filtració absoluta d'aire en la seva sortida, dutxa de personal a la sortida, tractament d'efluents i residus sòlids generats, etc. Els treballadors es protegeixen no tant per un increment dels EPIS disponibles, sinó per un increment en l'entrenament i la informació rebuda, que ha de ser contínua, i un increment en l'astúrgència dels procediments i les pràctiques de seguretat. Ja ho mereix, perquè en aquestes instal·lacions es treballa amb virus hemorràgics, com el virus de la febre de la Vall del Rift, chikungunya, el virus de la febre del Nil Occidental, virus causant d'encefalitis, dengue, coronavirus del SARS i del MERS, etc. D'aquestes instal·lacions, n'hi ha uns pocs milers (un miler? dos milers?) repartides per tot el món però

concentrades particularment als Estats Units, Europa i alguns països asiàtics; en el cas de Catalunya estariem parlant de sis o set instal·lacions de dimensions variables.

Les instal·lacions de nivell de bioseguretat 4 (NBS4) són instal·lacions de màxima contenció. S'hi treballa amb agents de grup 4 de risc microbiològic (filovirus com l'Ebola i Marburg, virus Crimea-Congo, etc.), i els increments de seguretat no venen tant per la instal·lació (que ja ha estat fortament millorada en el nivell 3), sinó per la protecció directa al treballador (indumentària integral amb pressió positiva, dutxa química de sortida, treball del material en cabines de classe 3 o aïlladors). D'aquestes instal·lacions, n'hi ha unes poques desenes en tot el món, molt concentrades als Estats Units i Europa (incloent-hi Rússia). Fora d'aquest àmbit, solament en trobaríem un parell al continent africà, un altre parell a Austràlia, dues més a l'Índia i poc més. No hi ha cap instal·lació «permanent» d'aquesta mena ni a Catalunya ni a Espanya.

Bioseguretat, biocontenció i bioprotecció

La bioseguretat, la biocontenció i la bioprotecció (Figura 1) tenen totes un paper en les instal·lacions de bioseguretat (Abad *et al.*, 2010). En poques paraules, la biocontenció (*biocontainment*, en anglès) és el conjunt de barreres primàries (cabines de seguretat biològica, centrífugues a prova d'aerosols) i secundàries (pressió negativa, portes hermètiques i estanques, filtració HEPA a sales, sistemes de dutxes o de descontaminació de sòlids o líquids) que es posen per evitar l'alliberament involuntari del patògen cap a treballadors o el medi extern. La bioseguretat (*biosafety*, en anglès) és el conjunt de pràctiques microbiològiques i tècniques que, aprofitant aquestes barreres primàries i secundàries, marquen la manera de procedir i treballar amb els materials biològics, així com de quina manera gestionar-ne l'eliminació o el transport dins la instal·lació o cap



↑ Figura 1.

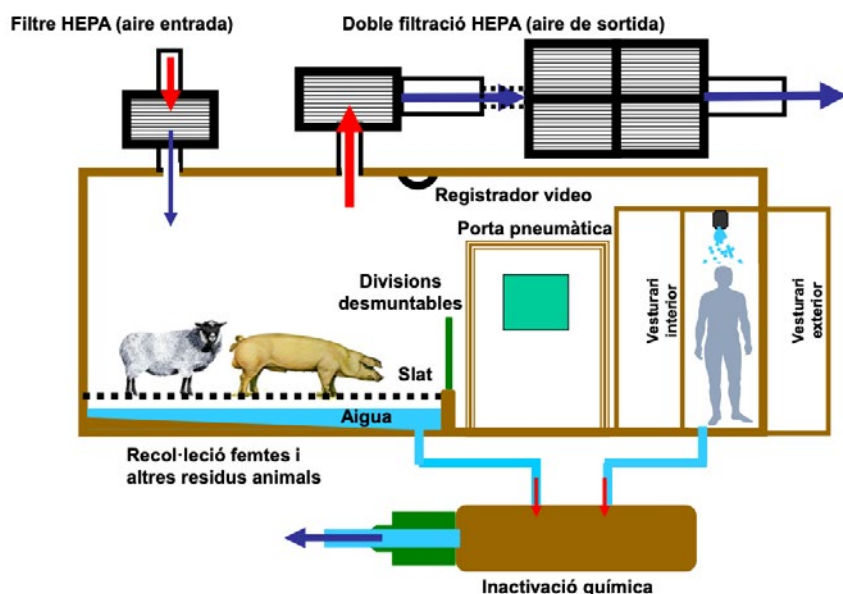
a l'exterior. La bioprotecció (en alguns àmbits anomenada també biocustòdia) és el que els anglosaxons etiqueten com a *biosecurity* i té a veure amb totes aquelles mesures i barreres que es dissenyen i s'apliquen per evitar la desaparició o el robatori de material biològic i el seu mal ús intencionat, i que pot donar lloc a actes de biocrim o bioterrorisme. La bioseguretat cerca mantenir ben separades les bestioles de les persones (*keep the bad bugs from the people*), mentre que la bioprotecció busca mantenir la gent dolenta lluny, ben separada, de les bestioles (és a dir, els microorganismes) (*keep the bad people from the bugs*).

El procés de disseny i construcció d'una instal·lació d'alta o màxima biocontenció (NBS3 o NBS4, respectivament) és altament tècnic, i no hi ha estàndards internacionals reconeguts i acceptats al respecte. Molts sistemes complexos han de ser instal·lats i connectats per treballar de manera cooperativa: sistemes de climatització, ventilació i generació de pressió negativa; sistemes de filtració absoluta (HEPA o ULPA) d'aire i els seus mecanismes de control associats; recollida d'efluents líquids i descontaminació química o tèrmica dels mateixos; sistemes de separació sòlid/líquid per poder derivar la fracció líquida a incineració; dutxes o sistemes alternatius de descontaminació del personal; sistemes de descontamina-

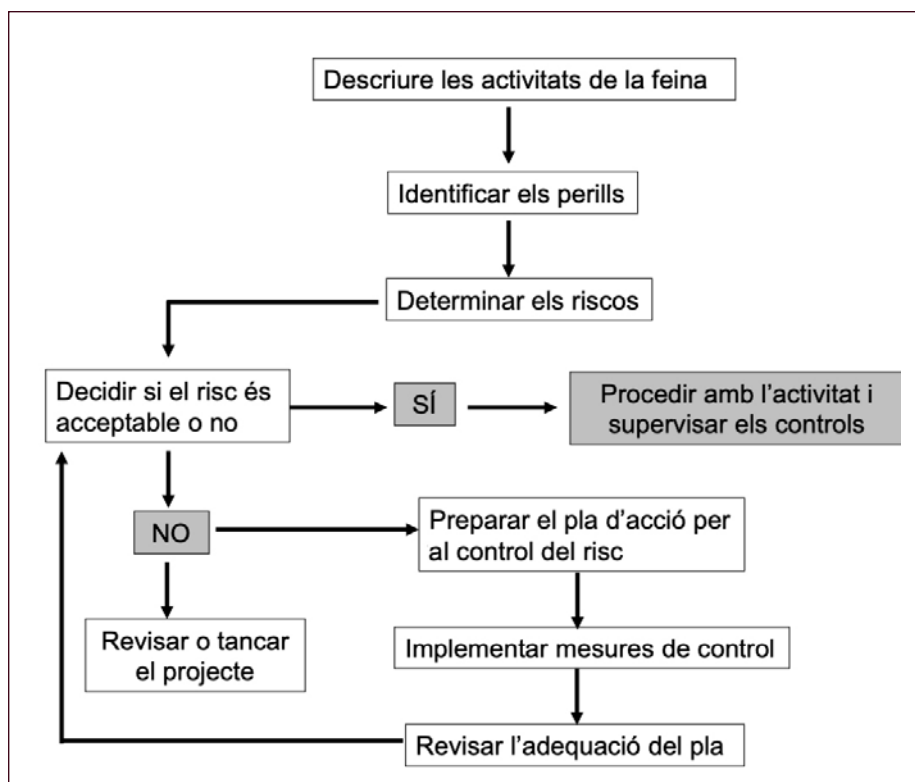
ció de sales o aparells (habitualment per formaldehid, però també per vapors de peròxid d'hidrogen); sistemes de detecció de fums i contra incendis, autoclaus barrera, sistemes de transferència de mostres entre àrees a diferent pressió negativa, components d'estructura i acabats: portes a prova de fuites, finestres hermètiques, parets impermeables, pintures de terres i sostres resistents enfront de desinfectants químics, etc. Un exemple de box experimental per a animals es mostra a la Figura 2 (i correspon al disseny bàsic que funciona a IR-TA-CReSA).

Qualsevol decisió errònia en aquesta etapa, perfectament possible si no es consulta la gent que hi hagi treballat i també els futurs usuaris (viròlegs, bacteriòlegs, veterinaris, etc.), pot tenir serioses repercussions en el cost final. Una de les més freqüents és no optar, per estalviar, per instal·lar sistemes redundants o backups de seguretat. Aquest criteri de redundància és òbviament aplicable a les fonts de generació elèctrica; tothom que treballi en un laboratori sap que hi ha equips connectats al subministrament general, d'altres connectats a SAI, que permet una desconexió controlada, però que en NBS3 i NBS4 el que permet és que un generador alternatiu (habitualment dièsel) arrenqui i restableixi el subministrament en qüestió de poques desenes de segons. Hom podria ac-

Bioseguretat i biocontenció: *walking, safely, on the wild side?*



↑ Figura 2.



↑ Figura 3.

ceptar i pensar en redundàncies per als sistemes de descontaminació de líquids (per mètodes químics, però en cas d'avaria del sistema o no subministrament dels químics, un sistema alternatiu de natura tèrmica), el sistema de filtració absoluta d'aire (molts centres disposen d'una doble bateria de filtres HEPA; l'aire és filtrat de forma absoluta just en sortir de la sala o el laboratori i després és conduït a través d'un segon sistema de filtres HEPA «aigües avall», tot just abans de sortir de l'edifici cap a l'exterior), però també s'aplicaria en coses tan poc «crítiques» aparentment com la gestió de residus. Una instal·lació pot arribar a aturar-se, a bloquejar-se, per impossibilitat de gestionar els residus generats.

Tenint totes aquestes consideracions presents, s'ha de tenir clar que construir una instal·lació NBS3 té uns costos de dos a quatre cops superiors a una instal·lació equivalent NBS2; i que aquesta diferència es fa encara més evident, més profunda, quan els costos operacionals entren en escena (Abad et al., 2010). Com que els costos operatius d'aquestes instal·lacions són tan alts (energia, manteniment permanent, personal de servei a la infraestructura), ràpidament excedeixen els costos de construcció i d'arrencada inicial; tot això aconsella un finançament a llarg termini de la instal·lació que s'ha d'haver assegurat abans fins i tot de començar-ne la construcció.

De tota manera, quan parlem d'instal·lacions NBS3, de les quals ja hem comentat que n'hi ha uns pocs milers en tot el món, no hem de pensar sols en edificis de diverses plantes, búnqueritzats, sota terra, en formigó o material equivalent. També hi ha instal·lacions NBS3 dissenyades per funcionar fent servir com a caixa, o edifici, els contenidors marítims (de 24 peus, és a dir, d'uns 6 i 12 metres, aproximadament; GERMFREE, Labover, CERTEKINC, BIS, etc.), que esdevenen una alternativa molt interessant i flexible, ja que permeten ampliacions, si es vol tenir un laboratori NBS3 que es pugui desplegar en zones de crisi i en països on les infraestructures són febles o estan en situació d'emergència. En aquests casos, i sempre que estigui ben pen-

sant i dimensionat, els costos de construcció, posada en marxa i manteniment es poden escurçar notablement sense cap reducció, d'altra banda inacceptable, dels estàndards bàsics de bioseguretat i biocontenció.

Estàndards i qualitat

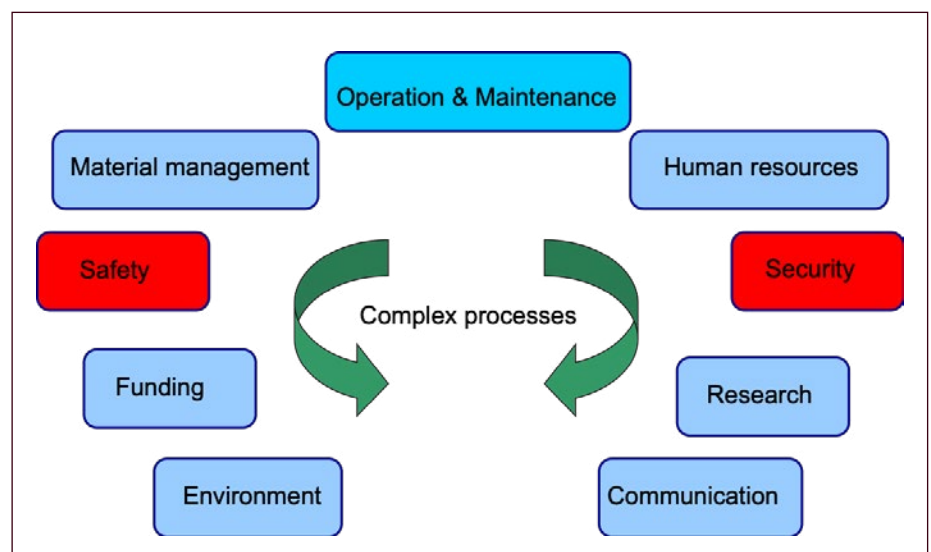
No hi ha estàndards constructius clars i, a més, la bioseguretat i la biocontenció són dependents del país o, si es vol, del medi ambient. Les instal·lacions de biocontenció es dissenyen per evitar la sortida o l'escapament involuntari de patògens a l'exterior (a banda de protegir els mateixos treballadors). Els requeriments d'una instal·lació NBS3 als Estats Units poden ser semblants als de Catalunya o altres zones de la Unió Europea, però no poden ser aplicables, i més encara si volem que es faci recerca en les fonts, allà on el patògen rau i causa malaltia, és a dir, en els països del tercer món. Aquest estàndard pot ser —ha de ser-ho— menys tecnificat, més robust, per fer front a problemes de subministrament i a més mà d'obra dependent.

I com es pot fer això sense traïr els conceptes de bioseguretat, biocontenció i els seus *outputs* esperables? A través d'una correcta gestió del risc biològic que està associada a una prèvia avaluació de risc acurada. L'avaluació de risc porta dècades entre nosaltres (en multitud de camps, com les assegurances), i en el cas del risc biològic pot ajudar a ajustar les mesures de bioseguretat i biocontenció als límits raonables (i evitar la síndrome de matar mosques a canonades). Un diagrama de flux d'aquesta avaluació del risc biològic, bàsic però perfectament funcional, es mostra en la Figura 3. Per exemple, pot permetre que els laboratoris de diagnòstic de tuberculosi treballin amb unes condicions menys astringents (constructivament, procedimentalment, a nivells d'equips de protecció individual, etc.) que els laboratoris on es cultiva aquest mateix bacteri de la tuberculosi; o que el diagnòstic de mostres sospitoses de contenir virus de la febre hemorràgica Crimea-Congo no s'hagi de fer necessàriament en una instal·lació NBS4 (Weidmann *et al.*, 2016). De fet, la combinació d'avaluacions

de risc diverses en un entorn de qualitat que segueixi el cicle PDCA (Plan-Do-Check-Act) i que és la base de les normes ISO 9001:2015, o de la UNE-ISO 17025:2005, *Avaluació de la conformitat - Requisits generals per a la competència dels laboratoris d'assaig i de calibratge*, o de la UNE-ISO 15189:2013, *Laboratoris clínics - Requisits particulars per a la qualitat i la competència*, és també la base de la UNE-CWA 15793:2013, *Gestió del risc biològic al laboratori*, que es podria considerar una llista de control (*check list*) teòrica (a la Figura 4, els ítems principals) per aproximar-se al que cal pensar i implantar quan es treballa en instal·lacions que treballen amb material biològic. La qualitat ha de formar part de la bioseguretat com a sistema de suport documental i de traçabilitat i ha d'aportar eines de millora continuada (Abad, 2013; Abad, 2014).

De fet, un seguiment estricte de procediments de qualitat pot evitar —o hagués evitat— alguns dels incidents reportats pel CDC en els darrers temps (d'altra banda, la investigació dels incidents, modèlica, dona eines per a millores ulteriors) (CDC, 2014). La biocontenció, en un ambient d'avaluació continuada de risc,

fent servir eines de qualitat que portin a una bioseguretat meditada i cas per cas, i una formació continuada del personal, permet i permetrà fer funcionar òptimament instal·lacions on es podrà fer recerca o diagnòstic amb patògens perillosos o, directament, letals. I els darrers esdeveniments, la pandèmia de la Covid-19, han posat dramàticament en primer pla aquests temes, de nou.



↑ Figura 4.

Bibliografia

- ABAD, X. [et al.] (2010). «Reflections on biosafety: do we really know what biosafety, biocontainment, and biosecurity mean?» *Contributions to Science*, 6 (1): 99–103.
- ABAD, X (2013). «Biosafety and Quality Issues Must Go Hand In Hand». *Biosafety* 2: e142. DOI:10.4172/2167-0331.1000e142.
- ABAD, X (2014). «CWA 15793: When the Biorisk Management is the Core of a Facility». *Biosafety* 3: 119. DOI:10.4172/2167-0331.1000119.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). (2009). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5a edició. Atlanta.
- CDC. (2014). *Report of the inadvertent cross-contamination and shipment of a Laboratory Specimen with Influenza Virus H5N1*. Enllaç: <https://www.cdc.gov/about/pdf/lab-safety/investigationcdch5n1contaminationeventaugust15.pdf>.
- CDC. (2014). *Report on the Potential Exposure to Anthrax*. Enllaç: https://www.cdc.gov/about/pdf/lab-safety/final_anthrax_report.pdf.
- INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO (INSHT). (2014). *Guía Técnica del RD 664/1997 de Agentes Biológicos (edición revisada)*. Accés: 2017.08.01. Disponible a: <http://www.insht.es/portal/site/RiesgosBiologicos>.
- JONES, K. E., [et al.] (2008). «Global trends in emerging infectious diseases». *Nature* 451: 990–993. DOI:10.1038/nature06536.
- ORGANITZACIÓ MUNDIAL DE LA SALUT (OMS). (2005). *Manual de Bioseguridad en el Laboratorio*. 3a edició. Ginebra.
- Public Health Agency of Canada. (2004). *The Laboratory Biosafety Guidelines*. 3a edició.
- RD 664/1997 de 12 maig, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el Trabajo. BOE 124, de 24 de maig.
- WEIDMANN, M., [et al.] (2016). «Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus.» *Journal General Virology* 97: 2799–2808. DOI: 10.1099/jgv.0.000610.



Xavier Abad Morejón de Girón (Barcelona, 1965) és llicenciat en Ciències Biològiques per la Universitat de Barcelona (1988) i va obtenir el títol de doctor en Ciències Biològiques l'any 1994. A partir del 2006 fou gestor de Laboratoris d'alta seguretat biològica de CReSA; el 2011 fou designat oficial de bioseguretat del mateix centre i des del setembre del 2017 és el responsable de la Unitat de Biocontenció. Màster en Lideratge en Ciència i Innovació (2012-2013) per la BSM-UPF (Universitat Pompeu Fabra). Els seus camps d'interès són la virologia ambiental, els processos d'inactivació naturals, o forçats per la mà humana, sobre virus i bacteris en diferents matrius, i la gestió integral (incloent-hi criteris i eines de qualitat) de grans infraestructures científiques.