

Ens han de preocupar les reinfeccions per SARS-CoV-2?

Sèrie | COVID-19 i estratègia de resposta

ISGlobal Institut de Salut Global
Barcelona

Autoria: Quique Bassat, Carlota Dobaño, Gonzalo Fanjul, Jose Muñoz, Antoni Plasència, Adelaida Sarukhan i Rafael Vilasanjuan (ISGlobal)*

[Aquest document forma part d'una sèrie de notes de debat que aborden preguntes fonamentals sobre la COVID-19 i les estratègies de resposta. Els treballs han estat elaborats sobre la base de la millor informació científica disponible i poden ser actualitzats a mesura que aquesta evolucioni.]

16 d'octubre de 2020

Foto: Mufid Majnun / Unsplash

Les estimacions més fiables suggereixen que una de cada deu persones del planeta ja ha estat infectada pel coronavirus SARS-CoV-2¹. En aquest context, la possibilitat que les persones es puguin tornar a infectar amb el virus estén una ombra sobre l'estratègia de lluita contra la COVID-19. Recentment s'han començat a descriure segons episodis d'infecció en persones que ja l'havien passada.

Fins a aquest moment, els casos continuen sent **anecdòtics**. Se n'han documentat **almenys sis** en llocs tan distants com Hong Kong, els Estats Units, Bèlgica, l'Equador i l'Índia. Tot i que quatre d'aquests estudis es troben encara en fase de prepublicació i els casos identificats constitueixen una excepció en el conjunt dels més de 36 milions de contagis confirmats arreu del món, la realitat és que l'**absència de dades** i les **limitacions dels sistemes de seguiment** podrien estar amagant altres episodis similars.

Des del punt de vista científic, hi ha **tres preguntes fonamentals** al voltant de les reinfeccions que de moment no podem contestar amb certesa sobre la base de la informació disponible:

- Quina és la **frequència** de les reinfeccions?
- Quina **gravetat** tenen respecte de la primera infecció?
- En quina mesura contribueixen a la **transmissió** del virus?

La resposta a cadascuna d'aquestes preguntes té implicacions en l'àmbit clínic i epidemiològic, i, per tant, un impacte en la resposta sanitària i social enfront de la COVID-19. Aquest document ofereix algunes **recomanacions** en diversos àmbits afectats per aquest debat ●

* Quique Bassat és director del Programa de Malària d'ISGlobal. Carlota Dobaño és responsable del Grup d'Immunologia de la Malària d'ISGlobal. Gonzalo Fanjul és director d'Anàlisi de Polítiques d'ISGlobal. Jose Muñoz és *associate research professor* d'ISGlobal i cap del Servei de Salut Internacional de l'Hospital Clínic de Barcelona. Antoni Plasència és director general d'ISGlobal. Adelaida Sarukhan és doctora en immunologia i redactora científica a ISGlobal. Rafael Vilasanjuan és director d'Anàlisi i Desenvolupament Global d'ISGlobal.

¹ 10% Of Global Population May Have Contracted The Coronavirus, WHO Says. NPR. 5 d'octubre de 2020.

Gràfic 1. Casos de reinfeccions recollits en publicacions científiques.



Lloc	Edat del pacient	Primer episodi	Interval	Segon episodi	Publicació
Hong Kong	33 anys	Simptomàtic	142 dies	Asimptomàtic	Revisat per experts
Nevada, EUA	25 anys	Simptomàtic	48 dies	Simptomàtic amb hospitalització	Prepublicació
Bèlgica	52 anys	Simptomàtic	93 dies	Simptomàtic	Revisat per experts
Equador	46 anys	Simptomàtic	63 dies	Simptomàtic	Prepublicació
Índia	25 anys	Asimptomàtic	108 dies	Asimptomàtic	Prepublicació
Índia	28 anys	Asimptomàtic	111 dies	Asimptomàtic	Prepublicació

Font: [Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. Threat assessment brief](#). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Setembre de 2020.

1. Què sabem fins ara de la resposta immunitària davant de la SARS-Cov-2?

“És possible que la incidència de reinfeccions augmenti a partir dels 6-12 mesos de la primera infecció si la immunitat és de curta durada, de manera que és crític monitorar millor les reinfeccions en la propera fase de la pandèmia.”

a) Sobre la possibilitat d'una reinfecció

Malgrat que les dades fins ara suggereixin que les reinfeccions podrien ser excepcionals, no podem descartar-ne una subestimació per la sobrecàrrega dels serveis sanitaris, epidemiològics i científics o perquè passen inadvertides si són majoritàriament asimptomàtiques. La majoria de persones expertes coincideix que les reinfeccions **són esperables**, però **probablement amb conseqüències lleus i limitades**, i sense descartar possibles casos greus associats a factors de risc individuals.

b) Sobre la immunitat després de la infecció

Els estudis inicials van mostrar que la majoria de persones produeixen anticossos i posteriorment es va demostrar que també generen respostes cel·lulars. La reactivitat encreuada entre el SARS-CoV-2 i els coronavirus del refredat comú podria proporcionar una protecció parcial davant la COVID-19, sobretot en infants. No obstant això, a mesura que els estudis avancen s'evidencia que la resposta immune és **molt heterogènia entre les persones**. Algunes no generen anticossos, malgrat que sembla que totes generen limfòcits T reactius al SARS-CoV-2. Encara desconeixem quin tipus i quin llindar d'anticossos i limfòcits T protegeix enfront de la infecció i la malaltia (correlats de protecció) i això suposa una limitació fonamental.

c) Sobre la durada de la resposta immunitària

Encara no sabem si la immunitat davant del SARS-CoV-2 s'assembla a la dels coronavirus del refredat (durada limitada, 6-12 mesos) o a la dels coronavirus SARS i MERS (llarga, diversos anys). Estudis recents que han seguit casos fins a quatre mesos reporten una tendència a la disminució d'anticossos, tot i que els limfòcits T podrien ser més estables. Per tant, el risc de reinfecció podria augmentar a mesura que les respostes immunes travessen el llindar de protecció, però de manera molt diversa entre les persones. És possible que la incidència de reinfeccions augmenti **a partir dels 6-12 mesos de la primera infecció** si la immunitat és de curta durada, per la qual cosa és crític monitorar millor les reinfeccions en la propera fase de la pandèmia. Una primera generació de **vacunes** podria endarrerir un possible repunt de les reinfeccions. No obstant això, les mateixes incerteses que ens planteja la immunitat natural s'apliquen a la immunitat generada per les vacunes: **durarà en el temps o caldrà revacunar periòdicament?** ●

2. Com hem d'abordar els interrogants de les reinfeccions

“L'única manera d'abordar aquests interrogants és mitjançant un seguiment actiu de casos al llarg del temps per establir la tipologia, la magnitud i la durada de les respostes immunes.”

L'única manera d'abordar aquests interrogants és mitjançant un **seguiment actiu de casos** al llarg del temps per establir la tipologia, la magnitud i la durada de les respostes immunes i l'impacte que tenen en la protecció enfront de reinfeccions. En concret, cal:

- **Establir cohorts** de persones que han passat la malaltia, així com de persones vacunades.
- **Estandarditzar els criteris i els protocols** per definir les reinfeccions, a escala europea o internacional.
- **Recopilar tota la informació** per a cada possible cas: genòmica (seqüència-

ció de virus), epidemiològica (contactes, exposició), clínica (factors de risc, gravetat de símptomes) i immunològica (presència d'anticossos, cèl·lules T), per als dos episodis d'infecció. L'establiment de protocols comuns per obtenir aquesta informació i recollir-la seria de gran utilitat.

Mentre no tinguem més informació i hi continuï havent un risc significatiu d'infecció, cal que les persones que ja han passat la malaltia continuïn complint les **mateixes mesures preventives**, com ara l'ús de mascareta i la higiene de mans ●

3. La resposta i la resiliència dels sistemes de salut i l'atenció clínica

“La possibilitat que les persones contagiades amb aquest virus es puguin reinfectar, patir un altre cop la malaltia o transmetre-la ha de formar part de la preparació dels sistemes de salut.”

L'**anticipació dels sistemes de salut** constitueix un dels factors clau en la resposta a la COVID-19. La possibilitat que les persones contagiades amb aquest virus es puguin reinfectar, patir un altre cop la malaltia o transmetre-la ha de formar part de la preparació dels sistemes en alguns capítols rellevants:

- Cal dur a terme un diagnòstic i una avaluació de la infecció per SARS-CoV-2 també en aquells pacients que ja hagin patit prèviament la infecció. Això implica assegurar la capacitat de **testatge àgil també per als casos amb infecció prèvia** confirmada i símptomes compatibles. En cas positiu, cal aplicar els protocols de rastreig i testatge de contactes i aplicació de quarantenes.
- Pel que se sap fins ara, la **gestió clínica** del pacient reinfectat **no ha de ser diferent de la dels pacients amb una pri-**

mera infecció. Tot i que cap dels casos de reinfecció descrits fins al moment no ha contagiats altres persones, no es descarta que puguin transmetre la infecció de la mateixa manera que les persones infectades per primera vegada.

En conjunt, l'**escassa evidència disponible** apuntaria a un impacte epidemiològic limitat de les reinfeccions (assumint l'estabilitat genètica relativa del virus observada fins ara) en la transmissió a gran escala. Tot i així, les activitats de salut pública i la resposta dels sistemes assistencials han de **tenir en compte aquesta possibilitat** i aplicar i, si escau, adaptar, els protocols vigents i assegurar la coordinació en la informació i en la gestió de les actuacions de prevenció i control de la transmissió ●

4. L'estratègia global de vacunació

“La reinfecció no significa que les vacunes no siguin efectives. El que sí que podria implicar és que calgui administrar un o diversos reforços a una gran part de la població al cap d'un cert temps.”

És important assenyalar que encara no se sap si la **immunitat adquirida per les diverses vacunes** que s'estan desenvolupant serà del mateix tipus o durada que la immunitat natural. S'espera que les vacunes generin una immunitat més forta, durable i homogènia que la immunitat generada després d'una infecció natural, particularment en casos sense símptomes o amb símptomes lleus, però encara no se'n té cap prova (diverses de les vacunes candidates més avançades fan servir tecnologia que no s'ha fet servir mai abans en humans).

En qualsevol cas, **la reinfecció no vol dir que les vacunes no siguin efectives**. El que sí que podria implicar és que calgui **administrar un o diversos reforços** a una gran part de la població al cap d'un cert temps. Des d'un punt de vista logístic, això requerirà un esforç encara més gran per produir, distribuir i comprar milers de milions de dosis suplementàries. Però aquest és el cas de moltes altres vacunes; de fet, la de la febre groga és una de les poques que confereix una protecció de per vida.

És possible també que les vacunes **només redueixin els símptomes en comptes**

de prevenir la infecció. En aquest cas, les **persones vacunades** esdevindrien **portadors asimptomàtics** del virus i, per tant, podrien infectar grups vulnerables. De manera que el manteniment en l'àmbit comunitari (tant en persones vacunades correctament com en les no vacunades) de les **mesures de prevenció habituals** (ús de mascareta, higiene de mans) s'ha de mantenir fins que es provi aquesta hipòtesi o fins que un percentatge prou elevat de la població estigui vacunat.

Si les reinfeccions resulten marginals (és a dir, poc freqüents i sense impacte negatiu en la salut), una estratègia possible en els països on hi pugui haver **seguiment serològic** seria no incloure les persones que ja hagin passat la infecció (al voltant del 10 % segons l'estimació ja esmentada de l'Organització Mundial de la Salut) en els plans estatals de vacunació. Tenint en compte que, almenys a l'inici, la demanda de la vacuna serà molt superior a l'oferta, aquesta estratègia permetria deixar marge per **prioritzar col·lectius que encara no han desenvolupat immunitat** ●

Requadre 1. La gestió de l'educació i nova normalitat.

La possibilitat de reinfeccions afecta poc les rutines establertes per a una **tornada a l'escola segura**. A les escoles, l'objectiu fonamental és identificar els positius i aïllar-los d'una manera àgil i alhora rastrejar-ne els contactes directes en els grups estables de convivència o bombolla.

Aquest escenari simplement **augmentaria el grup d'infants i adults potencialment «infectables»**. En el cas que les reinfeccions esdevinguin un fenomen més freqüent, tots els contactes propers a un cas positiu s'han de sotmetre al seguiment i l'aïllament en previsió d'una possible reinfecció. No obstant això, aquest fet no afectaria els circuits establerts fins al moment, simplement augmentaria el nombre actual de persones en risc.

5. El desafiament de la informació pública

“Les reinfeccions s’han de considerar en el context del que se sap respecte d’altres virus respiratoris i sempre en el context de la magnitud del problema detectat, per no crear una alarma innecessària.”

És essencial que es proporcioni informació pública **d’una manera ràpida i transparent** sobre les reinfeccions i que s’expliqui la incertesa que hi ha de moment al voltant d’aquestes. Les reinfeccions s’han de considerar en el context del que se sap respecte d’altres virus respiratoris, i sempre en el context de la magnitud del problema detectat, per **no crear una alarma innecessària**.

Aquests són alguns **missatges** necessaris, amb la informació de què disposem fins ara:

- Si les reinfeccions són marginals i no agreugen la malaltia, no caldria incloure les persones que mantinguin anticossos en les **campanyes inicials de vacunació**.
 - Si, per contra, les reinfeccions són freqüents, això podria significar que cal **administrar reforços de la vacuna al cap d’un cert temps**, o de manera regular ●
- Les reinfeccions no són per ara un motiu d’alarma. S’observen en molts altres virus respiratoris.
 - Encara no sabem la freqüència amb què ocorren les reinfeccions. De moment se n’ha documentat un **nombre molt reduït de casos**.
 - Tampoc no sabem encara les conseqüències de les reinfeccions en l’àmbit individual (gravetat de símptomes després de la segona infecció) o poblacional (capacitat de propagar el virus). Per això continua sent necessari que les persones que han passat la infecció **mantinguin les mateixes mesures d’higiene i prevenció** que la resta de la població.
 - **Ens cal més informació** sobre el tipus i la durada de la immunitat natural i de la que s’adquireix després de la vacuna.

PER SABER-NE MÉS

- Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. Threat assessment brief. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Setembre de 2020.
- Coronavirus reinfections: three questions scientists are asking. *Nature*. 4 de setembre de 2020.
- What the immune response to the coronavirus says about the prospects for a vaccine. *Nature*. 17 d'agost de 2020.
- Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 14 d'agost de 2020.
- A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nature Communications*. 17 de setembre de 2020.

ISGlobal Institut de
Salut Global
Barcelona

Una iniciativa de:

 Fundació "la Caixa"

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Generalitat
de Catalunya

GOBIERNO
DE ESPAÑA

Parc
de Salut
MAR

upf.
Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona

Ajuntament de
Barcelona