

Quines són les principals llacunes en el coneixement científic de cara a l'estratègia de desconfinament?

Sèrie | COVID-19 i estratègia de resposta

ISGlobal Institut de Salut Global
Barcelona

Autora: Adelaida Sarukhan, immunòloga i redactora científica d'ISGlobal

[Aquest document forma part d'una sèrie de notes de debat que aborden preguntes fonamentals sobre la crisi de 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.]

18 d'abril de 2020

La diversitat de virus sobre aquest planeta és immensa. S'estima que els mamífers alberguen uns **320.000 virus diferents que encara no coneixem**¹. El nou coronavirus (**SARS-CoV-2**) era un d'ells, fins que a finals de l'any passat va adquirir la capacitat de saltar d'alguna espècie animal (probablement el pangolí) a l'humà, i d'aquí transmetre de persona a persona, fins a causar un brot de pneumònies d'origen desconegut a la ciutat de Wuhan. La comunitat científica es va adonar ràpidament que s'enfrontava a un nou virus: un parell de setmanes després ja l'havia aconseguit **aïllar, seqüenciar i classificar** com un nou coronavirus, semblant al SARS. El 13 de gener ja es tenia una prova molecular per al seu diagnòstic.

Així com el virus s'ha propagat a gran velocitat des de la ciutat de Wuhan a la resta del món, el coneixement científic sobre el virus i la malaltia que causa (COVID-19) també ha avançat a un ritme sense precedents. En poc més de tres mesos s'han

publicat més de **2.000 articles científics** relacionats, s'han establert plataformes i **mecanismes per compartir** de manera oberta i immediata tota la informació generada, s'han coordinat **assajos clínics a nivell global** per provar medicaments ja existents, i s'han començat assaigs clínics de fase 1 (per provar la seguretat abans de provar l'eficàcia en fases 2 i 3) per a tres vacunes candidates. Tot i això, encara queden moltes preguntes obertes pel que fa a la transmissió, patologia, i epidemiologia d'aquest nou virus.

Algunes d'aquestes llacunes en el coneixement científic estan **dificultant de manera important la presa de decisions** immediates per començar a sortir del confinament amb el menor cost humà, social i econòmic possible ●

¹ Anthony SJ, Epstein JH, Murray KA et al. A strategy to estimate unknown viral diversity in mammals. mBio. 2013. 4(5):e00598-13

1. Quin percentatge de la població ha estat infectada pel coronavirus?

“Aquesta pregunta només es podrà respondre quan es realitzin estudis serològics (per detectar anticossos davant del virus) a nivell poblacional.”

Aquesta pregunta bàsica segueix sense resposta i és, però, una de les informacions **més urgents** per guiar estratègies de desconfinament. La raó per la qual es desconeix aquesta dada és que la infecció pel SARS-CoV-2 pot produir un **gran rang de símptomes**: des d'absència de símptomes clínics, passant per símptomes lleus i moderats, fins a símptomes greus que posin en perill la vida.

Se sap que, entre els casos confirmats, un 80% de les persones presenta símptomes lleus a moderats, un 15% presenta símptomes greus, i un 6% es considera com crític².

Tot i això, es creu que un percentatge important no presenta símptomes o els presenta de manera tan lleu que sovint escapen a la detecció. Alguns estudis^{3,4} suggereixen que entre el 17% i el 30% de les persones infectades no desenvolupen símptomes, però poden contribuir a la transmissió del virus.

Conèixer el percentatge real de persones infectades pel virus (sintomàtiques o no) és vital per dos motius:

1. Estimar millor la taxa de letalitat del virus (l'anomenada *infection fatality rate*).

2. Tenir una millor idea del percentatge de persones que podria tenir immunitat davant del virus. Aquesta última dada és un indicador vital per determinar la velocitat a la qual es poden relaxar les mesures de confinament.

Un estudi britànic ha fet servir models matemàtics per estimar el nombre real de persones infectades a cada país europeu, i calcula que **a Espanya podria ser fins el 15% de la població**⁵.

Tot i això, aquesta pregunta només es podrà respondre quan es realitzin **estudis serològics** (per detectar anticossos davant del virus) a nivell poblacional. Aquest tipus d'estudis s'han començat en alguns països (al comtat de Santa Clara a Califòrnia, a la regió de Heineberg a Alemanya, a la regió de l'Oise a França, entre d'altres) i l'OMS ha llançat una iniciativa (Solidarity II) per donar suport a la recopilació harmonitzada i coordinada d'aquestes dades en diferents països per tenir una visió global de seroprevalença.

Per realitzar aquests estudis a Espanya, es requereix:

a) Identificar/desenvolupar un test vàlid en termes d'especificitat i sensibilitat

b) Adquirir o produir un nombre suficient d'aquests tests

c) Planificar una estratègia de mostreig tant en població de risc (per exemple, en personal sanitari, com ja s'està realitzant a l'Hospital Clínic), com en la població general, amb la finalitat d'obtenir dades estadísticament significatives ●

² Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 19 (COVID-19), Feb 2020.

³ Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*. 2020. 25(10)

⁴ Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020 S1201-9712(20)30139-9.

⁵ Wölfel R, Corman VM, Guggemos W. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. 10.1038/s41586-020-2196-x

2. Desenvolupa immunitat contra el virus la gent infectada?

“No només n’hi ha prou amb saber quantes persones han desenvolupat anticossos contra el virus, sinó que també cal assegurar-se que aquests anticossos els protegiran contra futures infeccions.”

Diversos estudis indiquen que els pacients amb la COVID-19 **desenvolupen anticossos** contra el virus de tipus IgM uns sis dies després de la infecció, seguit d’anticossos de tipus IgG⁵. No obstant això, encara no se sap amb certesa si:

a) Totes les persones infectades (incloent-hi les persones asimptomàtiques) generen nivells suficients d’anticossos.

b) Si aquests anticossos són protectors (és a dir, si són capaços de neutralitzar eficaçment el SARS-CoV-2).

Per tant, no només n’hi ha prou amb saber quantes persones han desenvolupat anticossos contra el virus, sinó que també cal assegurar-se que aquests anticossos els protegiran contra futures infeccions.

Per contestar aquesta pregunta és necessari realitzar **estudis en laboratori** per determinar si els anticossos generats per diferents tipus d’infeccions (asimptomàtiques, simptomàtiques lleus o moderades, simptomàtiques greus) són **capaces de neutralitzar el virus**.

La metodologia per aquest tipus d’assajos in vitro ja existeix i és relativament fàcil d’adaptar pel SARS-CoV-2 i es necessita un nombre relativament petit de mostres ●

3. Quant de temps dura la immunitat?

“Serà important comparar la durada de la resposta immune en els diferents tipus d’infecció: asimptomàtica, simptomàtica lleu o moderada, i simptomàtica greu”

Un cop identificada/estimada la població susceptible de tenir anticossos protectors contra el virus, és important determinar quant de temps durarà aquesta immunitat. Podria ser uns mesos (com és el cas de la immunitat contra els coronavirus que causen els refredats comuns), o podria ser **un parell d’anys** (com es va observar amb el SARS).

La resposta a aquesta pregunta serà important per **guiar les mesures davant futures onades d’infecció** fins que es compti amb una **vacuna**, la qual cosa triarà almenys 12 mesos.

Per contestar-la, cal fer **estudis serològics longitudinals**. És a dir, seguir durant diversos mesos a persones que han superat la infecció i realitzar regularment una presa de sang per mesurar la quantitat, tipus i persistència d’anticossos contra el virus.

De nou, serà important comparar la durada de la resposta immune en els **diferents tipus d’infecció**: asimptomàtica, simptomàtica lleu o moderada, i simptomàtica greu ●

⁵ Wölfel R, Corman VM, Guggemos W. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020. 10.1038/s41586-020-2196-x

4. Com de ràpid està mutant el virus?

“De moment, les anàlisis genètiques realitzades amb mostres obtingudes en diferents moments i llocs, indiquen que el virus està mutant poc.”

Aquesta pregunta és un element important per respondre la pregunta anterior. **Si el virus muta ràpidament**, és possible que els anticossos que fabriquem el dia d'avui **no serveixin per reconèixer el virus l'any vinent**. De la mateixa manera, l'eficàcia de la vacuna es veuria compromesa, ja que aquesta només induirà la producció d'anticossos que reconeixen la soca actual del virus.

De moment, les anàlisis genètiques realitzades amb mostres obtingudes en diferents moments i llocs, indiquen que el virus **està mutant poc**⁶, sobretot en la proteïna de superfície (anomenada *Spike protein*), que és la que permet que el virus pugui entrar a la cèl·lula.

El nostre cos genera anticossos contra aquesta proteïna, que neutralitzen el virus, i s'impedeix la infecció. Tot i això, amb el temps, la pressió selectiva sobre el virus (exercida per una immunitat cada

vegada més gran a la població) podria facilitar l'aparició de soques que escapin a la immunitat.

Per respondre a aquesta pregunta, és indispensable establir mecanismes de vigilància genètica de virus que consisteixen en seqüenciar regularment virus obtinguts de pacients de diferents zones geogràfiques i publicar-les en una plataforma oberta per a la seva anàlisi.

Aquesta plataforma ja existeix a nivell global (www.nextstrain.org) i a Espanya s'ha obert l'equivalent (www.NextSpain.uv.es), una eina creada per FISABIO i la Universitat de València per compartir i visualitzar dades genòmiques de virus, recollits a Espanya ●

⁶ <https://www.livescience.com/coronavirus-mutation-rate.html>

5. Per què la població infantil és menys susceptible a la malaltia i quin rol juga en la transmissió de la infecció?

“Caldrà realitzar un seguiment actiu per detectar infeccions actives en nens i nenes (fins i tot sense símptomes), mesurar la presència de virus actius en les seves secrecions respiratòries o en femta, i testar els contactes més propers dels casos positius.”

Les dades que han sortit d'Europa i els EUA confirmen el que les estadístiques a la Xina ja assenyalaven: **els nens i nenes són molt menys susceptibles** a desenvolupar formes greus de la malaltia, tot i que **sí que semblen infectar-se**². Les raons d'això encara no es coneixen i mereixen ser investigades.

No obstant això, una qüestió encara més urgent en aquest moment és entendre **quin paper juguen en la transmissió del virus**. Aquesta informació serà essencial per guiar decisions relacionades amb la reobertura d'escoles i recomanacions sobre la convivència dels menors amb els adults grans.

Per contestar aquesta última pregunta, caldrà realitzar un **seguiment actiu** en aquesta població per detectar infeccions actives en nens i nenes (fins i tot sense símptomes), mesurar la presència de virus actius en les seves secrecions respiratòries o en femta, i testar els contactes més propers (incloent membres de la família, professors i amics extraescolars) dels casos positius ●

PER SABER-NE MÉS

- <http://www.isglobal.org/ca/coronavirus>
- <http://www.isglobal.org/ca/covid-19-novedades-cientificas>
- <http://coronavirus.jhu.edu>
- <http://www.statnews.com>

ISGlobal Institut de Salut Global
Barcelona

Una iniciativa de:



² Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 19 (COVID-19), Feb 2020.