

¿Cuáles son las principales lagunas en el conocimiento científico de cara a la estrategia de desconfinamiento?

Serie | COVID-19 y estrategia de respuesta

ISGlobal Instituto de
Salud Global
Barcelona

Autora: Adelaida Sarukhan, inmunóloga y redactora científica de ISGlobal

[Este documento forma parte de una serie de notas de debate que abordan preguntas fundamentales sobre la crisis de la COVID-19 y las estrategias de respuesta. Los trabajos han sido elaborados sobre la base de la mejor información científica disponible y pueden ser actualizados a medida que esta evolucione.]

18 de abril de 2020

La diversidad de virus sobre este planeta es inmensa. Se estima que los mamíferos albergan unos **320.000 virus distintos que aún no conocemos**¹. El nuevo coronavirus (**SARS-CoV-2**) era uno de ellos, hasta que a finales del año pasado adquirió la capacidad de saltar de alguna especie animal (probablemente el pangolín) al humano, y de ahí transmitirse de persona a persona, causando un brote de neumonías de origen desconocido en la ciudad de Wuhan. La comunidad científica se dio cuenta rápidamente de que se enfrentaba a un nuevo virus: un par de semanas después ya había logrado **aislarlo, secuenciarlo y clasificarlo** como un nuevo coronavirus, similar al SARS. El 13 de enero ya se tenía una prueba molecular para su diagnóstico.

Así como el virus se ha propagado a gran velocidad desde la ciudad de Wuhan al resto del mundo, el conocimiento científico sobre el virus y la enfermedad que causa (COVID-19) también ha avanzado

a un ritmo sin precedentes. En poco más de tres meses se han publicado **más de 2.000 artículos científicos** relacionados, se han establecido **plataformas y mecanismos para compartir de manera abierta e inmediata** toda la información generada, se han coordinado **ensayos clínicos a nivel global** para probar medicamentos ya existentes, y se han comenzado ensayos clínicos de fase 1 (para probar la seguridad antes de probar la eficacia en fases 2 y 3) para tres vacunas candidatas. A pesar de ello, aún quedan **muchas preguntas abiertas** con respecto a la transmisión, patología, y epidemiología de este nuevo virus.

Algunas de estas lagunas en el conocimiento científico están **dificultando de manera importante la toma de decisiones** inmediatas para comenzar a salir del confinamiento con el menor coste humano, social y económico posible ●

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. ¿Qué porcentaje de la población ha sido infectada por el coronavirus?

“Esta pregunta solo se podrá contestar realizando estudios serológicos (para detectar anticuerpos frente al virus) a nivel poblacional.”

Esta pregunta básica sigue sin respuesta y es, sin embargo, una de las informaciones **más urgentes** para guiar estrategias de desconfinamiento. La razón por la que se desconoce este dato es que la infección por el SARS-CoV-2 puede producir un **gran rango de síntomas**: desde ausencia de síntomas clínicos, pasando por síntomas leves y moderados, hasta síntomas graves que pongan en peligro la vida.

Se sabe que, entre los casos confirmados, un 80% de personas presentan síntomas leves a moderados, un 15% presenta síntomas graves, y un 6% se considera como crítico².

Sin embargo, se cree que un porcentaje importante no presenta síntomas o los presenta de manera tan leve que a menudo escapan a la detección. Algunos estudios^{3,4} sugieren que **entre el 17% y el 30% de las personas infectadas no desarrollan síntomas**, pero pueden contribuir a la transmisión del virus.

Conocer el porcentaje real de personas infectadas por el virus (sintomáticas o no) es vital por dos motivos:

1. Estimar mejor la tasa de letalidad del virus (la llamada *infection fatality rate*)

2. Tener una mejor idea del porcentaje de personas que podría tener inmunidad frente al virus. Este último dato es un indicador vital para determinar la velocidad a la que se pueden relajar las medidas de confinamiento.

Un estudio británico ha usado modelos matemáticos para estimar el número real de personas infectadas en cada país europeo, y calcula que **en España podría ser hasta el 15% de la población**⁵.

Sin embargo, esta pregunta solo se podrá contestar realizando **estudios serológicos** (para detectar anticuerpos frente al virus) a nivel poblacional. Este tipo de estudios se han comenzado en algunos países (en el condado de Santa Clara en California, en la región de Heineberg en Alemania, en la región de Oise en Francia, entre otros) y la OMS ha lanzado una iniciativa (Solidarity II) apoyando la recopilación armonizada y coordinada de estos datos en diferentes países para tener una visión global de seroprevalencia.

Para realizar estos estudios en España, se requiere:

a) Identificar/desarrollar un test válido en términos de especificidad y sensibilidad

b) Adquirir o producir un número suficiente de dichos tests

c) Planificar una estrategia de muestreo tanto en población a riesgo (por ejemplo en trabajadores sanitarios, como ya se está realizando en el Hospital Clínic) como en la población general, con el fin de obtener datos estadísticamente significativos ●

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. ¿Desarrolla inmunidad contra el virus la gente infectada?

“No solo basta con saber cuántas personas han desarrollado anticuerpos contra el virus, sino que también es necesario cerciorarse que estos anticuerpos los protegerán contra futuras infecciones.”

Varios estudios indican que los pacientes con COVID-19 **desarrollan anticuerpos** contra el virus de tipo IgM unos seis días después de la infección, seguido de anticuerpos de tipo IgG⁵. Sin embargo, todavía no se sabe con certeza si:

a) Todas las personas infectadas (incluyendo las personas asintomáticas) generan niveles suficientes de anticuerpos.

b) Si estos anticuerpos son protectores (es decir, si son capaces de neutralizar eficazmente al SARS-CoV-2).

Por lo tanto, no solo basta con saber cuántas personas han desarrollado anticuerpos contra el virus, sino que también es necesario cerciorarse que estos anticuerpos los protegerán contra futuras infecciones.

Para contestar esta pregunta es necesario realizar **estudios en laboratorio** para determinar si los anticuerpos generados por diferentes tipos de infecciones (asintomáticas, sintomáticas leves o moderadas, sintomáticas graves) son **capaces de neutralizar al virus**.

La metodología para este tipo de ensayos in vitro ya existe y es relativamente fácil de adaptar para el SARS-CoV-2 y se necesita un número relativamente pequeño de muestras ●

3. ¿Cuánto tiempo dura la inmunidad?

“Será importante comparar la duración de la respuesta inmune en los diferentes tipos de infección: asintomática, sintomática leve o moderada, sintomática grave”

Una vez identificada/estimada la población susceptible de tener anticuerpos protectores contra el virus, es importante determinar cuánto tiempo durará esta inmunidad. Podría ser unos **meses** (como es el caso de la inmunidad contra los coronavirus que causan los resfriados comunes), o podría ser **un par de años** (como se observó con el SARS).

La respuesta a esta pregunta será importante para **guiar las medidas frente a futuras olas de infección** hasta que se cuente con una **vacuna**, lo cual tardará por lo menos 12 meses.

Para contestarla, es necesario realizar **estudios serológicos longitudinales**. Es decir, seguir durante varios meses a personas que han superado la infección y realizar regularmente una toma de sangre para medir la cantidad, tipo y persistencia de anticuerpos contra el virus.

De nuevo, será importante comparar la duración de la respuesta inmune en los **diferentes tipos de infección**: asintomática, sintomática leve o moderada, sintomática grave ●

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

4. ¿Cómo de rápido está mutando el virus?

“Por el momento, los análisis genéticos realizados con muestras obtenidas en diferentes momentos y lugares, indican que el virus está mutando poco.”

Esta pregunta es un elemento importante para responder a la pregunta anterior. **Si el virus muta rápidamente**, es posible que los anticuerpos que fabriquemos el día de hoy **no sirvan para reconocer al virus el año próximo**. De la misma manera, la eficacia de la vacuna se vería comprometida, ya que ésta solo inducirá la producción de anticuerpos que reconocen la cepa actual del virus.

Por el momento, los análisis genéticos realizados con muestras obtenidas en diferentes momentos y lugares, indican que el virus **está mutando poco**⁶, sobre todo en la proteína de superficie (llamada *Spike protein*), que es la que permite que el virus pueda entrar en la célula.

Nuestro cuerpo genera anticuerpos contra esta proteína, que neutralizan al virus, impidiendo la infección. Sin embargo, con el tiempo, la presión selectiva sobre el virus (ejercida por una inmunidad cada

vez mayor en la población) podría facilitar la aparición de cepas que escapen a dicha inmunidad.

Para responder a esta pregunta, es indispensable establecer **mecanismos de vigilancia genética del virus** que consisten en secuenciar regularmente virus obtenidos de pacientes de diferentes zonas geográficas y publicarlas en una plataforma abierta para su análisis.

Esta plataforma ya existe a nivel global (www.nextstrain.org) y en España se ha abierto el equivalente (www.NextSpain.uv.es), una herramienta creada por FISABIO y la Universidad de Valencia para compartir y visualizar datos genómicos del virus, colectados en España ●

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

5. ¿Por qué la población infantil es menos susceptible a la enfermedad y qué rol juega en la transmisión de la infección?

“Será necesario realizar un seguimiento activo para detectar infecciones activas en niños y niñas (incluso sin síntomas), medir la presencia de virus activos en sus secreciones respiratorias o en heces, y testar a los contactos más cercanos de los casos positivos.”

Los datos que han salido de Europa y los EEUU confirman lo que las estadísticas en China ya señalaban: **los niños y niñas son mucho menos susceptibles** a desarrollar formas graves de la enfermedad, a pesar de que **sí parecen infectarse**². Las razones de ello aún no se conocen y merecen ser investigadas.

Sin embargo, una cuestión todavía más urgente en este momento es entender **qué papel juegan en la transmisión del virus**. Esta información será esencial para guiar decisiones relacionadas con la reapertura de escuelas y recomendaciones sobre la convivencia de los menores con los adultos mayores.

Para contestar a esta última pregunta, será necesario realizar un **seguimiento activo** en esta población para detectar infecciones activas en niños y niñas (incluso sin síntomas), medir la presencia de virus activos en sus secreciones respiratorias o en heces, y testar a los contactos más cercanos (incluyendo miembros de la familia, profesores y amigos extraescolares) de los casos positivos ●

PARA SABER MÁS

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

ISGlobal Instituto de Salud Global
Barcelona

Una iniciativa de:

 **Fundación "la Caixa"**

 **CLÍNIC**
Hospital Universitari

 **UNIVERSITAT DE BARCELONA**

 **Generalitat de Catalunya**

 **GOBIERNO DE ESPAÑA**

 **PARC DE SALUT MAR**

 **UPF** Universitat Pompeu Fabra Barcelona

 **Ajuntament de Barcelona**

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