

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

DE LA FÍSICA I LES MATEMÀTIQUES A L'ESTUDI DE LES MALALTIES INFECCIOSES: UN RETORN A LA INTERDISCIPLINARIETAT

PRATS i SOLER, Clara

INTRODUCCIÓ

La física no ha estat sempre una disciplina aliena a la medicina. Antigament, els físics eren aquells metges, especialment teòrics, que es dedicaven a *l'estudi del cos, de les malalties i dels remeis* (1). Ferragud (2) explica que a la Baixa Edat Mitjana hi havia metges físics i metges cirurgians; els físics eren els que *dominaven els continguts doctrinals i podien explicar la causa de les malalties i tractar-les en conseqüència, feien els diagnòstics a partir de l'observació de l'orina i la presa del pols dels malalts*, mentre que les accions manuals es reservaven per als barbers, cirurgians i apotecaris.

Més enllà de l'anècdota de la nomenclatura, el cert és que, durant molts segles, la ciència no estava tan compartimentada com ho està actualment. Un exemple és el de Daniel Bernoulli; matemàtic, estadístic, físic i metge del segle XVIII, va establir els fonaments físics per entendre el sistema circulatori, i va ser pioner dels models matemàtics en epidemiologia. Ciència i científics intrínsecament interdisciplinaris, en una època on els àmbits de coneixement eren amplis i poc especialitzats. Amb l'increment progressiu del coneixement, però, l'evolució cap a l'especialització era inevitable. A partir del segle XIX es va anar avançant cap a una divisió cada cop més marcada en disciplines i subdisciplines, posant nom, fins i tot, a les fronteres entre elles (3). No obstant, la naturalesa no està compartimentada. Si bé l'especialització permet aprofundir molt més en el coneixement de les parts de qualsevol sistema, el treball coordinat entre investigadors d'àmbits diferents ha de permetre recuperar la visió del conjunt.

Actualment, la física és la ciència que estudia *els fenòmens i els cossos de la natura, tot cercant les*

lleis quantitatives que els regeixen i els seus constituents fonamentals (1), utilitzant les eines que li aporta el llenguatge matemàtic. De fet, els sistemes físics són més senzills que els sistemes biològics: amb dues equacions és possible descriure força acuradament la trajectòria parabòlica d'una pilota, mentre que el vol d'un ocell requereix diverses equacions i un ordinador per resoldre-les (4).

La revolució tecnològica dels segles XX i XXI ho canvia tot, i permet tornar a desdibuixar fronteres progressivament. En aquest sentit, la física i la medicina ja fa anys que col·laboren en diagnòstica i terapèutica, amb la incorporació de tecnologies com la ressonància magnètica nuclear, la radioteràpia, la citometria o la seqüenciació. Per altra banda, l'evolució dels recursos computacionals ha permès, també, que eines de la matemàtica i la física com són els models puguin aplicar-se a l'estudi de sistemes cada cop més complexos en l'àmbit de la biomedicina, i que la capacitat d'anàlisi de grans quantitats de dades s'hagi incrementat exponencialment.

Aquest progrés tecnològic, de gran rellevància en la pràctica clínica i la investigació biomèdica, comporta un retorn a la interdisciplinarietat, però en un marc diferent. Ara és imprescindible la col·laboració entre especialistes de diversos àmbits, el treball conjunt entre ells. En particular, els models, aquesta eina que físics i matemàtics han utilitzat històricament per progressar en el coneixement, combinats amb els recursos computacionals actuals, obren la porta a abordar problemes de l'àmbit de la biomedicina des d'una nova perspectiva. Els models computacionals poden ser una eina imprescindible, per exemple, per a descriure i com-

prendre millor la història natural de les malalties, o per a predir i ajudar a controlar-ne l'evolució, entre d'altres.

En aquest article es presenten quatre exemples d'èxit de treball interdisciplinari on s'han utilitzat models computacionals per a l'estudi de malalties infeccioses. Es tracta de quatre projectes desenvolupats pel grup de recerca en Biologia Computacional i Sistemes Complexos de la Universitat Politècnica de Catalunya en col·laboració amb investigadors de l'àmbit de la biomedicina i la salut pública de diverses institucions. Dos dels casos corresponen a estudis en tuberculosi, mentre que els altres dos corresponen a COVID-19. Amb aquests exemples es pretén il·lustrar l'ús dels models computacionals per a descriure, comprendre, predir i per a controlar.

MODELITZAR PER A ENTENDRE: DE LA HIPÒTESI DINÀMICA DE LA INFECCIÓ TUBERCULOSA AL MODEL BOMBOLLA

La tuberculosi és una malaltia infecciosa causada pel bacil *Mycobacterium tuberculosis*. Coneguda com *the big killer*, ha conviscut amb l'home des de la prehistòria (5), i és la malaltia infecciosa que més morts ha causat al llarg de la història. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que anualment encara emmalalteixen de tuberculosi uns 10 milions de persones arreu del món, i que provoca al voltant d'1.5 milions de defuncions cada any (6).

La infecció es transmet per via aèria a partir de les petites gotes que exhala una persona amb tuberculosi pulmonar, per exemple quan tus o esternuda, i que poden contenir bacils. Quan aquestes gotes són inhalades per una persona sana poden arribar als alvèols, i allà començaria el procés d'infecció. Si la infecció es controla eficaçment, la persona romandria amb el que es coneix com a infecció tuberculosa latent (LTBI), amb presència del bacil al seu interior però asimptomàtica i sense

capacitat de transmetre la infecció. No obstant, en un 5-10% dels casos la infecció acaba derivant en una malaltia activa.

Cardona (7) va postular l'anomenada hipòtesi dinàmica per a poder donar explicació al fet que la malaltia pugui desenvolupar-se fins i tot alguns anys després de la infecció inicial. Segons aquesta hipòtesi, durant el procés de control de la infecció pulmonar hi pot haver un drenatge de macròfags escumosos amb bacils al seu interior cap a altres zones del pulmó, a través de l'arbre bronquial. Aquesta hipòtesi també considera com a punt crític per al control l'equilibri entre la resposta inflammatòria i la resposta immunitària. Per altra banda, després d'observar alguns experiments en models animals, Marzo *et al.* (8) van determinar la coalescència de lesions properes com a mecanisme per a la generació de les grans lesions característiques de la malaltia activa, que típicament apareixen als lòbuls superiors.

La hipòtesi dinàmica es va formalitzar en un model basat en agents, on les lesions poden créixer, proliferar a través de l'arbre bronquial i fusionar-se quan són prou properes. El model de coalescència, inspirat en les bombolles de sabó, va donar-hi nom (*bubble model*). La figura 1A mostra un esquema del model sobre un arbre bronquial computacional construït a partir d'imatges de pulmons de macaco.

Aquest model es va implementar i va reproduir amb èxit les dades experimentals observades en models animals com el de ratolí (9) o el de *minipig* (10). Els resultats van mostrar la plausibilitat de la hipòtesi dinàmica, tant pel que fa a la reinfecció endògena com a l'equilibri entre les respostes inflammatòria i immunitària, així com la importància de la coalescència com a mecanisme de creixement rellevant.

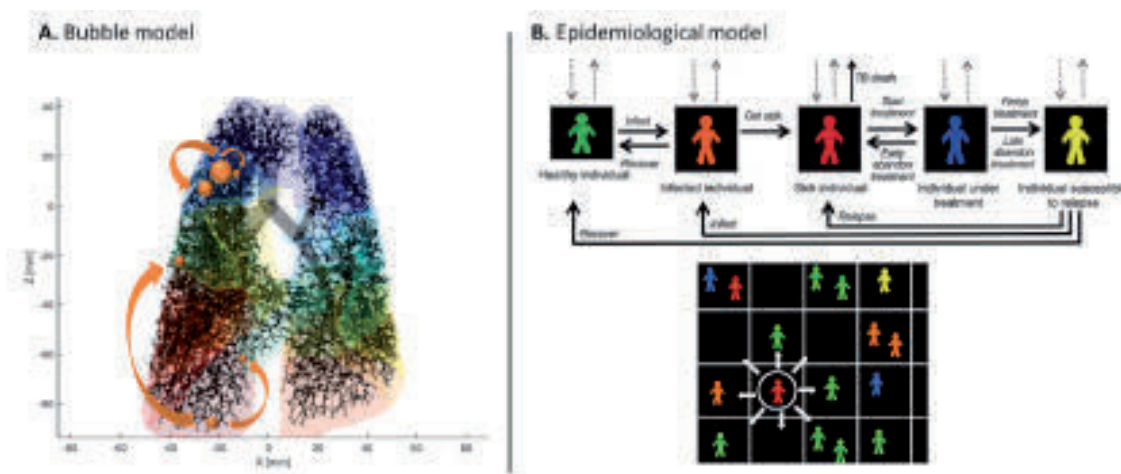


Figura 1. A. Esquema del model bombolla per a la comprensió de la història natural de la tuberculosi, on es representa el procés de reinfecció endògena a través de l'arbre bronquial, que ocorreria a major distància en els lòbuls inferiors i a menor distància en els superiors. L'arbre bronquial correspon a un model computacional de pulmó de macacos. Les esferes taronges representen les lesions tuberculoses. **B.** Esquema del model basat en agents per a l'estudi de la dinàmica epidemiològica de la tuberculosi. A la part superior es mostren els diversos estats i transicions (susceptible-verd, infectat-taronja, malalt-vermell, en tractament-blau, i post-tractament-groc). A la part inferior es mostra l'espai on se simularia el moviment dels agents i les diverses transicions.

Modelitzar per a controlar: modelització de la dinàmica de la tuberculosi a Gombe (Nigèria) per al disseny d'estratègies de control

Malgrat que hi ha evidència de tuberculosi a la majoria de països, la incidència més alta es troba en països del continent africà, on el darrer informe de l'OMS situa en els 212 [188-237] casos per 10^5 habitants el 2021 (6). El mateix informe estima en 219 [143-311] per 10^5 habitants la incidència a Nigèria, el país amb més població d'aquesta zona, una incidència que s'hauria mantingut constant els darrers 20 anys, com a mínim.

Entre els anys 2017 i 2019 es va dur a terme un projecte a l'estat de Gombe, al nord-est de Nigèria, en col·laboració amb agents locals del *National Tuberculosis and Leprosy Control Program* (NTBLCP). En aquest projecte es van recopilar dades sobre una mostra de 52 pacients diagnosticats de tuberculosi i sobre els centres sanitaris on es feia el diagnòstic i seguiment dels pacients. En un context on la taxa de detecció i notificació de casos és molt baixa, aquest estudi de camp es va focalitzar en els factors socioeconòmics que hi ha darrere el retard o la manca de diagnòstics (11).

La informació recopilada en aquest estudi de camp es va incorporar posteriorment en un model basat en agents (12), que va ser adaptat per a l'estudi d'aquest context. Es tracta d'un model on es consideren els individus un a un, així com el seu estat en relació a la infecció tuberculosa, tal com mostra la figura 1B: susceptible a la infecció, amb infecció latent, amb malaltia activa, en tractament i el posttractament. El model estableix unes regles que s'apliquen a tots els agents de forma recursiva: creixen en edat, es mouen, es poden trobar amb persones malaltes i infectar-se, tenen una certa probabilitat d'emmalaltir que decreix amb el temps i que depèn dels seus factors de risc, poden ser diagnosticats i començar un tractament, hi ha una certa probabilitat que l'abandonin, poden fer un relapse un cop abandonat o finalitzat un tractament, i poden morir.

Mitjançant una sèrie d'experiments virtuals, es van assajar diverses estratègies de control que incloïen un augment de la taxa de casos diagnosticats del 16 % fins al 85 %, una reducció del retard diagnòstic dels 169 dies als 26 dies, o un increment del coneixement sobre la simptomatologia i vies de transmissió de la tuberculosi entre la població. Es va quantificar l'efecte de cada estratègia en l'evolució

ció de la prevalença de la malaltia a l'estat de Gombé, i es va poder donar el retorn als agents de salut pública de la zona (13).

MODELITZAR PER A DESCRIBRE: LA PANDÈMIA DE LA COVID-19 A CATALUNYA COM A SUCCESIÓ D'EPIDÈMIES DE LES DIVERSES VARIANTS

La COVID-19 és una malaltia infecciosa causada pel virus SARS-CoV-2. Va detectar-se per primer cop a finals de 2019 a la ciutat de Wuhan (Xina), i en pocs mesos va arribar als diversos continents, donant lloc a que l'onze de març del 2020 l'OMS declarés la situació de pandèmia. Globalment, a novembre de 2022 ja se n'han diagnosticat més de 600 milions de casos arreu del món i s'han registrat més de 6.5 milions de defuncions (14), tot i que l'afectació real ha estat molt superior.

A Catalunya, les dades oficials mostren que entre l'1 de març de 2020 i el 24 de juliol del 2022 s'havien confirmat amb una prova microbiològica més de 2.6 milions de casos de COVID-19 i s'havien registrat més de 28.300 defuncions (15). En aquest període, l'evolució de la pandèmia a Catalunya va donar lloc a una successió de set onades amb afectacions diferents.

La primera onada (març-juny 2020) va venir marcada per una gran afectació a nivell hospitalari, amb un pic d'ocupació de 1.500 ingressats a les unitats de cures intensives (UCI) dels hospitals catalans i més de 12.500 defuncions. La segona i la tercera onada, a la tardor-hivern de 2020-2021, van ser similars. Amb xifres de diagnosticats al voltant dels 250.000 cada una, el percentatge de casos que requerien un ingrés en UCI es va situar entre l'1,1 i l'1,5%, i la relació entre els casos diagnosticats i les defuncions es va situar al voltant del 2 %. La quarta onada (març-juny 2021) va ser poc significativa en termes de casos i de defuncions, però va comportar un augment important de la ocupació de les UCI.

En aquest període (tardor 2020 – primavera 2021) es va posar a punt el sistema de monitoratge de les variants de SARS-CoV-2 que circulaven a Catalunya. La cinquena onada vindria determinada

per la substitució d'Alfa per Delta, amb molta afectació entre els col·lectius joves i gairebé 280.000 casos diagnosticats. No obstant, els efectes de la campanya de vacunació massiva començaren a ser evidents: el percentatge de casos que requerien un ingrés a l'UCI va decaure fins al 0,8 %, i el de defuncions va baixar fins al 0,5 %.

La sisena onada (tardor 2021 – hivern 2022) arrencaria amb la variant Delta com a dominant, però de seguida es veuria accelerada per l'entrada d'Òmicron. El nombre de casos diagnosticats es va acostar al milió i mig, però els percentatges de casos que requerien ingressar a l'UCI i la mortalitat es van reduir fins al 0,2 %. Darrere aquestes xifres hi ha dos factors importants: el primer, una cobertura vacunal amb pauta completa superior al 80 % entre els majors de 12 anys; el segon, una menor severitat de la nova variant en relació amb Delta, amb un *Risk Ratio* (RR) de 0,25 (95% CI: 0,21-0,28) (16). Ja amb la variant Òmicron com a dominant, s'entra en un període on s'encadenen diverses subvariants que, successivament, van esdevenint majoritàries (BA.1, BA.2, BA.5). La setena onada va començar amb BA.2 com a dominant i va finalitzar amb BA.5.

El procés de substitució d'una variant per una altra es pot modelitzar com la suma de dues epidèmies que es propaguen a velocitats diferents (16). Aquesta diferència de velocitat de transmissió pot ser deguda a factors diversos, alguns d'ells relacionats amb la transmissibilitat intrínseca de la variant, i d'altres amb la interacció de la variant amb el sistema immunitari i amb el possible escapament vacunal. El model de substitució pot combinar-se amb les dades de casos diagnosticats per a fer una estimació del nombre de casos causats per cada variant. La figura 2A mostra la dinàmica de la pandèmia a Catalunya com a successió d'epidèmies de les diverses variants i subvariants des de l'entrada d'Alfa (gener de 2021). Així, podem observar com les darreres cinc onades han estat marcades per la successió d'una epidèmia d'Alfa, dos pics epidèmics de Delta, una onada de BA.1, una de BA.2 i una de BA.5.

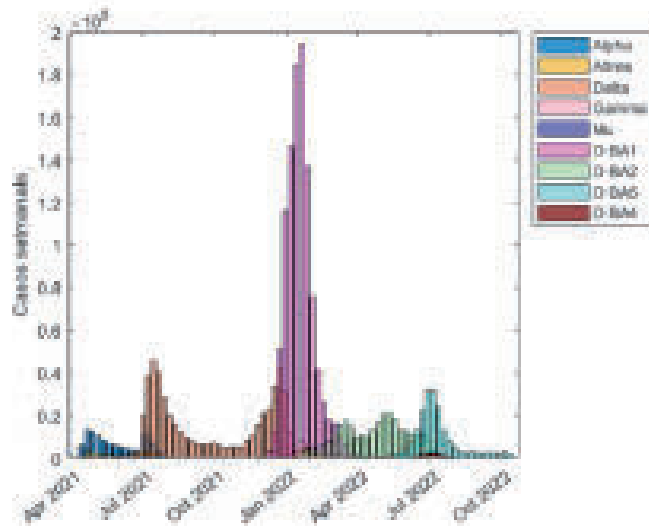
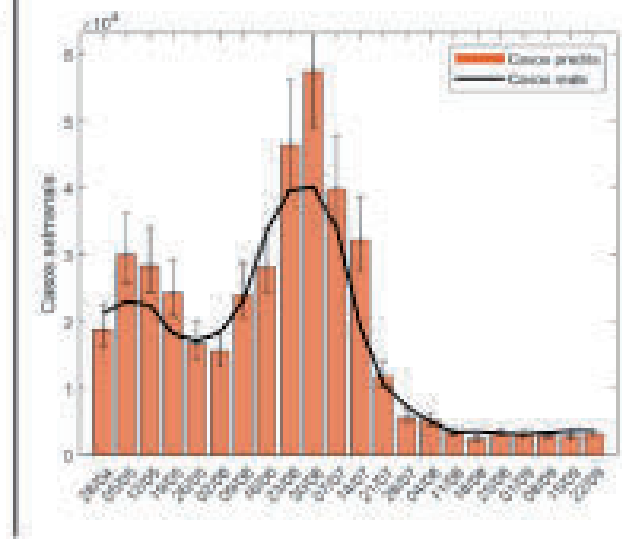
A. Casos per variants a Catalunya**B. Casos predits i diagnosticats a Catalunya**

Figura 2. A. Estimació dels casos de COVID-19 diagnosticats a atenció primària a Catalunya per variants segons el percentatge circulant de cadascuna en cada moment (Alfa, Delta, Gamma, Mu, Omicron-O i subvariants, i altres). **B.** Comparació entre la predicció de casos amb una setmana d'anticipació i els casos diagnosticats a atenció primària a Catalunya, en el període del 28/04/2022 al 22/09/2022.

MODELITZAR PER A PREDIR: PREDICCIONS A CURT TERMINI EN EL CONTEXT DE LA PANDÈMIA DE LA COVID-19

Els primers dos anys a molts països l'evolució de la pandèmia va venir marcada per la implantació i el relaxament de mesures de control no farmacològiques, així com per l'adaptació dels centres sanitaris, hospitals i residències a les diverses situacions a les quals van haver de fer front. Aquest va ser el cas dels països europeus, que van seguir estratègies diferents encaminades a minimitzar els efectes de la COVID-19 al sistema sanitari i a la societat. Cadascuna d'aquestes decisions, ja fos a nivell de gestió sanitària o de gestió política, comportava una anàlisi detallada d'una situació molt complexa, així com una avaluació de les conseqüències de cadascuna d'elles.

En aquest context, els models predictius van esdevenir una eina útil per ajudar en la presa de decisions, malgrat la incertesa i les limitacions inherents a les prediccions. Conèixer quina era la dinàmica esperada per a les properes setmanes era una informació que podia permetre anticipar les mesures a prendre o ajustar-ne la magnitud. A l'ini-

ci de la pandèmia, però, el coneixement i les dades necessàries per a construir models robustos amb bona capacitat predictiva eren escassos. L'estratègia dels models empírics, basats en l'observació de les dades que anaven arribant dia rere dia, va resultar exitosa. L'ajust del creixement de Gompertz als casos acumulats va demostrar una capacitat predictiva que podia variar entre 1 i 3 setmanes, en funció de la situació epidemiològica de cada moment (17).

Aquest model ha permès fer prediccions a una i dues setmanes de l'evolució dels casos i de les defuncions als països europeus al llarg de tota la pandèmia (18). En el cas de Catalunya, les diverses dades disponibles han permès fer prediccions no només de casos i defuncions, sinó també de l'afectació en el sistema sanitari: ocupació hospitalària, ocupació a l' UCI, i visites a primària, entre d'altres.

La Figura 2B mostra un exemple de la darrera onada (primavera-estiu 2022): prediccions a una setmana juntament amb els casos setmanals diagnosticats. És interessant veure com les prediccions van ser raonables excepte pel que fa a l'alçada dels dos pics, que es van sobreestimar tot i anticipar-ne

correctament l'arribada. Es tractava d'un període complex a nivell predictiu, ja que hi va haver un canvi important en el sistema de vigilància epidemiològica: a finals de març de 2022 es van deixar de buscar i comptabilitzar tots els casos d'infecció, i l'esforç diagnòstic es va focalitzar en els majors de 60 anys. En aquesta figura també es pot observar el que ha estat la limitació més important a nivell predictiu al llarg de tota la pandèmia: la dificultat d'anticipar l'inici d'un nou creixement. El reajust dels models quan arriben noves dades, però, permet detectar de seguida aquest inici i incorporar la nova dinàmica a les prediccions.

CONCLUSIONS: MODELITZAR PER PENSAR

En aquest article s'han presentat quatre exemples de la utilitat dels models matemàtics i computacionals per ajudar a descriure, predir, entendre i controlar diverses dinàmiques relacionades amb les malalties infeccioses. S'han mostrat com a casos d'estudi la tuberculosi, la malaltia infecciosa més rellevant de la història, i la COVID-19, la malaltia infecciosa més rellevant dels darrers anys. No obstant, les fronteres entre la descripció, la predicció, la comprensió i el control són difoses. Els models matemàtics permeten testar hipòtesis, quantificar o simular mitjançant un procés de formulació de preguntes, de selecció de variables i relacions rellevants, de formalització i implementació, d'anàlisi de sensibilitat i de validació. Aquesta successió comporta una sèrie de reflexions i decisions que és important abordar des de la interdisciplinarietat, amb investigadors i investigadores dels diversos àmbits de treball. El diàleg entre especialistes de disciplines diferents, des de l'honestedat i el respecte mutu, permet obrir noves perspectives i preguntes, revisar metodologies estandarditzades en cada àmbit, rectificar idees preconcebudes o replantejar conceptes considerats universals, entre d'altres. El procés de modelització, doncs, ens ajuda a pensar.

Agraïments: La recerca presentada en aquest article és el resultat del treball interdisciplinari amb investigadors del BIOCOT-SC com en Daniel López, Enric Álvarez, Martí Català, Sergio Alonso,

Víctor López, Aida Perramon, Núria Mercadé, Marta Alcalde i Nura Ahmad, entre d'altres, així com amb investigadors i metges de l'institut de recerca i l'hospital universitari Germans Trias i Pujol, de l'hospital universitari Vall d'Hebron, de l'hospital universitari de Bellvitge, del SISAP, de l'ASPCAT, de la xarxa de pediatria COPEDICAT i de l'ASPB. A tots ells, moltes gràcies.

REFERÈNCIES

1. Institut d'Estudis Catalans. Diccionari de la llengua catalana. Accessible a: <https://dlc.iec.cat/>. Darrer accés: 14 de novembre de 2022.
2. Ferragud C, 2007. Metges, cirurgians, barbers i apotecaris. Mètode 53. Universitat de València. Accessible a: <https://metode.cat/revistes-metode/document/metges-cirurgians-barbers-i-apotecaris.html>
3. Wagensberg, J, 2013. El pensament interdisciplinari. Mètode 78. Universitat de València.
4. Harvey C, Baliga VB, Wong JCM, Altshuler DL, Inman DJ, 2022. Birds can transition between stable and unstable states via wing morphing. *Nature* 603(7902):648-653. doi: 10.1038/s41586-022-04477-8.
5. Cardona PJ, Català M, Prats C, 2022. The Origin and Maintenance of Tuberculosis Is Explained by the Induction of Smear-Negative Disease in the Paleolithic. *Pathogens* 11(3):366. doi: 10.3390/pathogens11030366
6. World Health Organization, 2022. Global tuberculosis report 2022. ISBN: 978-92-4-006172-9. Accessible a:
7. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
8. Cardona PJ, 2010. Revisiting the natural history of tuberculosis. The inclusion of constant reinfection, host tolerance, and damage-response frameworks leads to a better understanding of latent infection and its evolution towards active disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 58(1):7-14. doi: 10.1007/s00005-009-0062-5.
9. Marzo E, Vilaplana C, Tapia G, Diaz J, Garcia V, Cardona PJ, 2014. Damaging role of neutrophilic infiltration in a mouse model of progressive tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 94(1):55-64. doi: 10.1016/j.tube.2013.09.004.
10. Prats C, Vilaplana C, Valls J, Marzo E, Cardona PJ, López D, 2016. Local Inflammation, Dissemination and Coalescence of Lesions Are Key for the Progression toward Active Tuberculosis: The Bubble Model. *Front Microbiol.* 2016 Feb 2;7:33. doi: 10.3389/fmicb.2016.00033.

11. Català M, Bechini J, Tenesa M, Pérez R, Moya M, Vilaplana C, Valls J, Alonso S, López D, Cardona PJ, Prats C, 2020. Modelling the dynamics of tuberculosis lesions in a virtual lung: Role of the bronchial tree in endogenous reinfection. *PLoS Comput Biol.* 16(5):e1007772. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007772.
12. Ahmad N, Musa M, Montañola-Sales C, Prats C, López D, 2019. Analyzing policymaking for TB control in Gombe (Nigeria). A: *Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis. Enfermedades Emergentes* 18(3), p. 164-166.
13. Prats C, Montañola-Sales C, Gilabert-Navarro JF, Valls J, Casanovas-Garcia J, Vilaplana C, Cardona PJ, López D, 2016. Individual-Based Modeling of Tuberculosis in a User-Friendly Interface: Understanding the Epidemiological Role of Population Heterogeneity in a City. *Front Microbiol.* 6:1564. doi: 10.3389/fmicb.2015.01564.
14. Ahmad, N.M.R, 2020. Multiapproach computational modelling of tuberculosis: understanding its epidemiological dynamics for improving its control in Nigeria. Tesi doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, Departament de Física. Accessible a: <http://hdl.handle.net/2117/328427>
15. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessible a: <https://covid19.who.int/>. Darrer accés: 01/11/2022
16. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Dades COVID. Accessible a: <https://dadescovid.cat/>. Darrer accés: 14/11/2022.
17. Català M, Coma E, Alonso S, Andrés C, Blanco I, Antón A, Bordoy AE, Cardona PJ, Fina F, Martró E, Medina M, Mora N, Saludes V, Prats C, Prieto-Alhambra D, Alvarez-Lacalle E, 2022. Transmissibility, hospitalization, and intensive care admissions due to omicron compared to delta variants of SARS-CoV-2 in Catalonia: A cohort study and ecological analysis. *Front Public Health.* 10:961030. doi: 10.3389/fpubh.2022.961030.
18. Català M, Alonso S, Alvarez-Lacalle E, López D, Cardona PJ, Prats C, 2020. Empirical model for short-time prediction of COVID-19 spreading. *PLoS Comput Biol.* 16(12):e1008431. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008431.
19. I. Villanueva, D. Conesa, M. Català et al, 2022. Country-report pattern corrections of new cases allow accurate two-week predictions of COVID-19 evolution with the Gompertz model, Preprint (version 1) accessible a Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1581688/v1>