# REVISIÓN RÁPIDA

## Inmunidad post infección SARS-CoV-2 / COVID-19 y recomendaciones para población vulnerable

**Elaborado:** Catalina Orozco González – Analista Gestión del Conocimiento

**Revisado:** Natalia Duque Zapata – Coordinadora Gestión del Conocimiento

## Introducción

El síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus 2 (SARS-CoV-2), pertenece al género beta Coronavirus de la familia Coronaviridae, que es altamente infeccioso. Hasta mediados de enero de 2021 ha afectado 93,694,075 personas en el mundo y ha cobrado la vida de 2,005,867 personas; esto se ha tornado en una urgencia sin precedentes por comprender quién está en mayor riesgo de sufrir resultados graves. La edad y el sexo se han establecido claramente como factores de riesgo para los resultados graves de Covid-19, más del 90% de las muertes relacionadas con Covid-19 en el Reino Unido se han presentado en personas mayores de 60 años y el 60% en hombres; adicionalmente, las condiciones preexistentes también se han asociado con un riesgo mayor. El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades reportó que en una cohorte de 44.672 personas con Covid-19 (1.023 muertes), las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes, las enfermedades respiratorias y los cánceres se habían asociado con un mayor riesgo de muerte; sin embargo, declaran que la limitación es que no fue posible corregir las relaciones con la edad (1).

Las personas que viven con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), corren mayor riesgo de padecer una manifestación grave de Covid-19 o de morir a causa de esta y aún se dispone de datos limitados para estimar el riesgo. El 75% de los países, a causa de la pandemia, han reducido total o parcialmente los servicios de tratamiento de ECNT, como la rehabilitación, atención y tratamiento para asma y cáncer, e incluso algunos servicios de emergencia cardiovascular. Las medidas de confinamiento, las

restricciones de viajes han limitado el acceso a los servicios preventivos, el tratamiento hospitalario y los medicamentos de venta con receta (2).

Actualmente, los sistemas de salud se están enfrentando a una demanda creciente de atención a personas con Covid-19, que se agrava con el miedo y la estigmatización relacionadas con la infodemia y limitaciones a la circulación concernientes, lo que ha rebasado su capacidad de respuesta, que ha resultado en la interrupción de la prestación de servicios a personas con otras enfermedades, aumentando la mortalidad directa por causa de Covid-19 e indirecta por las enfermedades prevenibles y tratables; esto ha llevado a que los sistemas de salud y los profesionales tengan que tomar decisiones complejas para lograr un equilibrio entre la atención a la pandemia y el mantenimiento de la prestación de otros servicios esenciales, para establecer un flujo de pacientes de forma segura y eficaz en todos los niveles, adaptándose al contexto cambiante de la pandemia y las distintas actividades y su relación riesgo-beneficio (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha demostrado que las medidas de salud pública y sociales (MSPS) son cruciales para contener la transmisión de Covid-19 y reducir la mortalidad por esa enfermedad. La decisión de introducir, ajustar o suprimir MSPS debe fundamentarse en primer lugar en una evaluación de la intensidad de transmisión y de la capacidad de respuesta del sistema de salud local y nacional, pero también deben tomarse en consideración los efectos que pueden tener dichas medidas en el bienestar general de la sociedad y las personas; medidas que continuamente deben ajustarse de acuerdo a la intensidad de la transmisión en la región y la capacidad de respuesta del sistema de salud local y nacional (3).

De acuerdo con la Resolución 2346 de 2007, el reintegro laboral consiste en la actividad de reincorporación del trabajador al desempeño de su actividad laboral, con o sin modificaciones, en condiciones de competitividad, seguridad y confort, después de una incapacidad temporal o ausentismo, así como también consiste en actividades de reubicación laboral temporal o definitiva, o reconversión de mano de obra. El empleador deberá ordenar la realización de otro tipo de evaluaciones médicas ocupacionales, como la post incapacidad o el reintegro, para identificar las

condiciones de salud que puedan verse agravadas o que puedan interferir en la labor, o afectar a terceros, en razón de situaciones particulares. Las evaluaciones médicas hacen parte del sistema de gestión que desarrolle el empleador como parte de la promoción de la salud de los trabajadores, y de los mecanismos de prevención y control de alteraciones de la salud (4,5).

**Reinducción a trabajadores con diagnóstico positivo para Covid-19:** Es una actividad fundamental posterior al tratamiento, o proceso de rehabilitación integral, y calificación de la pérdida de capacidad laboral posterior a infección por Covid-19. Si el trabajador tiene capacidad para el trabajo se debe definir cuál será el resultado o modalidad de reincorporación laboral frente a las exigencias que el trabajo estén acordes con su capacidad. Esto implica seguir las etapas de la rehabilitación con la documentación que evidencie la asesoría y acompañamiento por parte de la Administradora de Riesgos Laborales (ARL), de acuerdo al "Manual de procedimientos para la Rehabilitación y Reincorporación Ocupacional de los Trabajadores en el Sistema General de Riesgos Laborales" (5,6).

Ante la pandemia por COVID-19, el retorno seguro debe estar enmarcado en una reactivación económica y social, a través del aislamiento selectivo sostenible, cortando las cadenas de transmisión y adoptando medidas coordinadas de implementación de protocolos de bioseguridad que emitan las autoridades sanitarias del país (4–7).

## Población vulnerable

Vulnerabilidad en salud indica la susceptibilidad de las personas a problemas y daños de la salud, según el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), los colectivos vulnerables son adultos mayores, personas con comorbilidades, personas inmunocomprometidas, incluido el tratamiento del cáncer, gestantes y personas discapacitadas (8).

La obesidad engloba diversos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, además, se ha descrito su papel en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y su riesgo de desarrollar enfermedad grave (8).

**Diabetes:** Las personas con diabetes presentan mayor riesgo de hospitalización a causa de la infección por Covid-19 y sufrir eventos adversos después de la infección, esta mayor vulnerabilidad puede asociarse a la presencia de otras comorbilidades concomitantes como enfermedades cardiovasculares y al deterioro de la respuesta inmunitaria a la infección que se genera por un mal control glicémico (2).

Un estudio de cohortes de 17 millones de pacientes en el Reino Unido mostró que las personas con diabetes mal controlada corrían un mayor riesgo de morar a causa de Covid-19 al comparar con las personas con diabetes controlada o sin diabetes, esta conclusión, se basa en la asociación entre el control deficiente de la glicemia y el deterior de la función inmunitaria. Se ha estimado que casi la mitad de los casos de adultos con diabetes en el mundo no están diagnosticados. El acceso limitado de los pacientes con diagnóstico de diabetes a los servicios de atención y salud y a la medicación en algunos países, la inestabilidad económica actual, asociado a una ingesta inestable de alimento y la infección activa por Covid-19, dificulta y en algunos casos impiden un adecuado control de la glicemia, lo que hace de las personas con diabetes uno de los grupos más vulnerables durante la pandemia, por lo que para los sistemas de salud se hace imprescindible velar porque se mantenga el control de la glicemia, especialmente durante la pandemia (2,9).

**Enfermedades cardiovasculares:** En 2015, alrededor de 18 millones de personas en el mundo murieron a causa de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, que correspondió al 31% del total de las muertes, la mayoría de estas enfermedades son prevenibles y se asocian a factores de riesgo como el tabaquismo, consumo nocivo de alcohol, sedentarismo y dieta malsana, lo que genera un riesgo adicional de desarrollar un cuadro grave de enfermedad por SARS-CoV-2 (2).

La hipertensión arterial (HTA) se ha identificado como factor de riesgo para obtener peores resultados posteriores a la infección por Covid-19. En un meta-análisis que incluyó 12 estudios, se encontró que la HTA fue un factor de riesgo tanto de gravedad de la enfermedad (RP: 2,27; IC del 95%: 1,80; 2.86) como de mortalidad (RP: 3,48; IC del 95%: 1,8; 2.86) (10); sin embargo, a pesar de que la HTA es una enfermedad frecuente en el mundo, aún no está claramente definido el mecanismo que hace que estas personas, especialmente las que tienen mal control de sus cifras tensionales sean más vulnerables a casos graves de infección por Covid-19, aún no existe evidencia concluyente de que la HTA esté relacionada con los resultados de COVID-19, o que el uso fármacos del tipo de inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECAs) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs) sea dañino, o de hecho beneficioso, durante la pandemia de COVID-19, por lo que su uso debe mantenerse para el control de la presión arterial y no deben interrumpirse a menos que el médico tratante lo considere (2,11).

Otras enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, arteriopatías coronarias y arritmias pueden aumentar al menos dos veces la posibilidad de muerte y el desarrollo de resultados adversos tras la infección por SARS-CoV-2 (2).

**Enfermedades respiratorias crónicas:** Dentro de estas, las principales son la neumopatía obstructiva crónica y el asma, asociado a ellas, los principales factores de riesgo para complicaciones son la exposición a la contaminación ambiental y el consumo de tabaco; por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a todos los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como personas especialmente vulnerables a Covid-19, debido a que muchos virus respiratorios pueden empeorar estas condiciones (2).

En un meta-análisis que incluyó 15 estudios, se comprobó que los pacientes con neumopatía obstructiva crónica tenían un riesgo mayor de desarrollar un cuadro grave de COVID-19 (riesgo relativo: 1,88; IC del 95%: 1,4-2,4) y tuvieron una tasa de mortalidad más alta que los que no padecían dicha neumopatía, haciéndolos más vulnerables (2,12).

Con respecto al asma, los resultados de los estudios son muy diversos y la relación entre asma y covid-19 no se ha comprendido bien, por lo que su vulnerabilidad no está claramente definida. En un estudio observacional de una cohorte de 20.133 casos de Covid-19, se describió que las personas asmáticas no corrían mayor riesgo de enfermedad grave o mortalidad a pesar de ser una gran proporción de los pacientes hospitalizados, en otros estudios se ha encontrado el asma como factor de riesgo de mortalidad (tasa de riesgo: 1,25; IC del 95%: 1,08; 1,44) (2).

La información sobre otras neumopatías crónicas como fibrosis quística, bronquiectasia y enfermedades pulmonares intersticiales y su asociación a la vulnerabilidad a Covid-19 es limitadas por lo que no se ha estimado su riesgo. Si bien, es conocido que la inflamación y la deformación cicatricial del tejido pulmonar que se asocia a las enfermedades respiratorias crónicas puede aumentar la vulnerabilidad a varios virus respiratorios, no todos afectan a los pacientes de la misma manera; los síntomas frecuentes de Covid-19 son similares a los de muchas enfermedades respiratorias crónicas, lo que puede generar un retraso o afectar el diagnóstico de Covid-19, que podría desencadenar resultados graves, por lo que las recomendaciones para este grupo de pacientes están encaminadas a continuar los exámenes de control periódicos, mientras se realizan estudios que mejoren la comprensión de la interacción y riesgos de la infección por Covid-19 y las diferentes enfermedades respiratorias crónicas (1,2).

**Cáncer:** En 2018, se registraron alrededor de 10 millones de muertes relacionadas con cáncer, siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial, principalmente en países de bajos a medianos ingresos, en donde además, cerca de un tercio de las muertes por cáncer se atribuyen a factores de riesgo modificables o prevenibles como el sobrepeso y la obesidad, la dieta, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el sedentarismo (2).

El cáncer se ha definido como un factor de riesgo de enfermedad grave y mortalidad por una infección por Covid-19, relacionado con la interferencia de la función inmunitaria, principalmente en pacientes que tienen o tuvieron recientemente una neoplasia hematológica maligna, presentan enfermedad metastásica avanzada o

pacientes con inmunosupresión profunda (quimioterapia activa, trasplante o cirugía de médula ósea), sin embargo, se requieren más estudios para comprender la asociación exacta del cáncer con el Covid-19, pues si bien, estudios refieren que la mortalidad por Covid-19 puede ser mayor en personas con cáncer en fases avanzadas, este aumento en la probabilidad de muerta también podría estar relacionado con el empeoramiento inherente a la salud general de un paciente en estadio avanzado de cáncer y no a efectos específicos de la infección por Covid-19 (1,2).

## Inmunidad

Es importante comprender la diferencia en las respuestas inmunes entre los casos asintomáticos, leves y graves y en las etapas tempranas y tardías de la infección, y comprender por qué las personas mayores son particularmente susceptibles al Covid-19, mientras que los jóvenes están mejor protegidos. Se ha estimado que 40 a 75% de las infecciones pueden ser leves o asintomáticas y que los individuos asintomáticos pueden tener una duración significativamente más prolongada de diseminación viral que los pacientes sintomáticos. Además, el hecho de que las personas asintomáticas y con síntomas leves parezcan desarrollar niveles bajos de inmunidad mediada por anticuerpos tiene implicaciones importantes para comprender la inmunidad colectiva (13,14).

Los anticuerpos son componentes clave en las respuestas inmunitarias a las infecciones virales. Comprender la inmunidad post infección, tiene implicaciones importantes para las terapias serológicas, las vacunas y las evaluaciones epidemiológicas. La dinámica de las IgM e IgG específicas de SARS-CoV-2 tiene implicaciones importantes para el diagnóstico y tratamiento de Covid-19 (15). Estudios recientes indican que la magnitud de las respuestas de anticuerpos neutralizantes se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, mientras que las respuestas de anticuerpos disminuyen semanas después de la infección en la mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2, que es una característica de las respuestas de anticuerpos a otros coronavirus del ”resfriado común ", la magnitud

de la respuesta de anticuerpos neutralizantes en pacientes asintomáticos no solo es más pequeño sino que también disminuye más rápido que en individuos sintomáticos (13,14,16,17).

Zhou y col. mostraron la participación de la inmunidad humoral en pacientes con Covid-19, en donde se detectaron niveles elevados de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) específicas del SARS-CoV-2 en el suero de pacientes con Covid -19 con persistencia hasta 40 días desde el inicio de los síntomas. Además, los estudios inmunológicos han indicado una seroconversión de IgG simultánea o más temprana que la de IgM en la mayoría de los pacientes. La evaluación de las características clínicas en pacientes con Covid -19 ha sido bien estudiada, mientras que hay menos información disponible sobre la persistencia de anticuerpos y los factores correlacionados en los sobrevivientes de Covid-19, lo que limita el diagnóstico basado en la serología y la predicción del pronóstico (13).

Para comprender mejor la inmunidad humoral después de la infección por SARS-CoV-2, Wang y col., investigaron retrospectivamente 114 pacientes hospitalizados con Covid-19 con anticuerpos controlados durante 8 semanas desde el inicio de los síntomas, evaluaron un total de 445 muestras de suero mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia. Los niveles de IgM e IgG específicos del virus aumentaron durante las primeras 3 semanas después del inicio de los síntomas. La tasa positiva de IgM alcanzó su punto máximo hasta el 92,0% en la tercera semana, se mantuvo en un nivel alto hasta la octava semana y luego descendió rápidamente por debajo del 30% en la duodécima semana. Las concentraciones de IgG se elevaron al nivel de meseta en la segunda semana, se mantuvieron altas en la decimotercera semana y posteriormente disminuyeron en el cuarto mes. Los niveles más altos de IgG en tres pacientes cuya IgG se volvió negativa en 4 meses fueron todos <50 AU /ml, no mucho más altos que el umbral de detección. El nivel sérico de IgM desde la semana 3 a la semana 8 fue más alto entre los pacientes con Covid-19 grave (IgM 75,3 AU/ml) que en los pacientes no graves (IgM 40,0 AU/ml, p= 0,012). Los niveles altos de IgG fueron más comunes entre los pacientes con síntomas clínicos graves durante el mismo período, aunque esta diferencia no fue significativa (p= 0,053), encontraron que el

nivel de IgM de la semana 3 a la semana 8 se correlacionó positivamente con el ARN del virus positivo (r= 0,201, p= 0,044). No se encontró asociación entre la detección prolongada de ARN viral (≥36 días después del inicio de los síntomas) y la gravedad de la enfermedad (p= 0,232) (13).

De acuerdo con este estudio, la pérdida de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 fue más rápida que la reportada para el SARS-CoV-1. Una patogenicidad relativamente más débil en el SARS-CoV-2 explica la duración relativamente más corta de la respuesta inmune. Algunos pacientes con Covid-19 pueden tener riesgo de reinfección >3 meses después de su exposición inicial debido a los anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 de vida relativamente corta. Los resultados aún exigen precaución con respecto a los “pasaportes de inmunidad” basados en anticuerpos y la durabilidad de la vacuna. La inmunidad posterior a la infección proporciona información sobre la interacción entre el virus y los sistemas huésped. El nivel de IgM en suero de la semana 3 a la semana 8 fue más alto entre los pacientes con COVID-19 grave pero no IgG. Además, los niveles de IgM de la semana 3 a la semana 8 se correlacionaron positivamente con la positividad para el ARN viral, lo que indica que la duración positiva de la IgM se asoció con la carga viral en pacientes con Covid-19. Como se informó, el ARN viral detectable en la sangre es un fuerte indicador de un mal pronóstico. Aunque la respuesta de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 se asocia con el resultado clínico en pacientes con Covid-19, su función en la eliminación del virus aún no está clara (13).

## Reinfección

Aunque actualmente no hay certeza sobre el comportamiento biológico del virus y el riesgo de recurrencia en el cuerpo humano, estudios recientes informan evidencia de la reactivación del virus luego de una infección asintomática por Covid-19 en un pequeño grupo de pacientes. Los factores de riesgo de reactivación del SARS-CoV-2 están relacionados con el tipo de terapias inmunosupresoras, factores en el huésped como edad avanzada, sexo, enfermedades subyacentes como diabetes,

enfermedades cardíacas, obesidad, cáncer y factores virológicos. Algunos virus, como varicela zóster, pueden permanecer latentes en las células huésped durante algún tiempo, sin causar ninguna enfermedad y luego reactivarse y causar la enfermedad. Evidencia reciente indica que el SARS-CoV-2 podría presentar un comportamiento similar y reactivarse en pacientes con infección por Covid-19 previamente confirmada y causar enfermedad y transmisión de persona a persona (18,19).

En algunos estudios recientes se han reportado que algunos pacientes recuperados de Covid-19 pueden dar positivo nuevamente al ácido nucleico del virus; y que los ancianos con comorbilidades tienen más probabilidades de presentar una reinfección por Covid-19, dentro de los mecanismos principales para la reinfección de Covid-19, se destacan tres: la respuesta inmune de corta duración, respuesta ineficaz y respuesta específica de la cepa (18).

La prueba estándar de oro para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 es el hisopado nasofaríngeo. Los hisopados de pacientes que se recuperaron de la infección por Covid-19 son negativos, lo que indica una recuperación completa de la infección por Covid-19. Sin embargo, un cierto número de individuos podría ser un falso negativo, porque las muestras para identificar la carga viral del SARS-CoV-2 dependen del resultado de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) como receptor para la entrada celular (18,19).

La expresión de la proteína ACE-2 en los pulmones es mayor que en el tracto respiratorio superior. Por lo tanto, es importante de qué sitio se tomó la muestra en un paciente con Covid-19, ya que puede causar resultados de RT-PCR falsos negativos; se ha detectado SARS-CoV-2 en muestras fecales y de esputo de pacientes que fueron dados de alta del hospital con un frotis faríngeo negativo después de un par de semanas. Las pruebas que detectan el material genético del SARS-CoV-2 son muy sensibles; sin embargo, en pacientes que se han recuperado de Covid-19, los fragmentos de virus pueden persistir en el cuerpo y pueden ser detectados por la prueba. Esto no debe considerarse como una nueva infección (18).

La reinfección en pacientes recuperados de Covid-19 podría crear un serio desafío para abordar la pandemia de Covid-19, ya que los pacientes recuperados podrían ser una fuente de propagación del virus en la sociedad. Estudios previos han encontrado una prueba de ácido ribonucleico viral (ARN) positiva en algunos pacientes dados de alta con Covid-19 de 10 a 27 días después de la recuperación. La recurrencia de Covid-19 debe diferenciarse de afecciones médicas secundarias como una sobre infección bacteriana, embolia pulmonar o virus ARN persistente que se pueden descubrir en muestras respiratorias en pacientes con Covid-19 clínicamente curados (18).

En la revisión sistemática del riesgo de reinfección por Covid-19 realizada por Seyed Alinaghi y col., varios estudios indicaron que la reinfección es poco probable y que la inmunidad post infección es al menos temporal y breve; sin embargo, algunos estudios, particularmente de Corea del Sur y China, informaron algunos casos de reinfección. Corea del Sur informó que 116 casos recuperados de Covid-19 resultaron positivos nuevamente. Otro estudio de Corea del Sur informó que hasta 163 pacientes que se presumía que se habían recuperado del SARS-CoV-2 terminaron dando positivo nuevamente. Varios estudios de China no apoyan la reinfección. Solo hay un estudio de China que informó cinco casos de reactivación. Los resultados de esta revisión mostraron que hay muchos factores que se deben tener en cuenta sobre la reinfección. Algunos casos pueden haber dado como resultado un falso negativo al momento del alta o los pacientes no cumplieron completamente los criterios de alta. Aunque no debemos olvidar que la reinfección podría ser posible, porque algunos estudios han demostrado que la inmunidad humoral se debilita con el tiempo (18).

Los hallazgos de la evidencia disponible actualmente, sugieren dos posibles escenarios para una nueva infección en pacientes recuperados previamente de Covid-19, incluida la reinfección y la reactivación. Los estudios han demostrado algunos casos de recurrencia de síntomas como fiebre, malestar, mialgia y tos después del alta. La prueba de PCR positiva confirmó la infección y sugirió una reinfección. Aunque esto se ha atribuido a las características biológicas de Covid-19 y a otros factores, como enfermedades subyacentes, estado clínico, uso de glucocorticoides, recolección

de muestras, detección de pacientes, seguimiento e incluso infección bacteriana secundaria, podría deberse a una reinfección por Covid-19 (18).

Entre los estudios revisados, seis estudios enfatizaron la inmunidad a corto plazo después de la recuperación. Un estudio indicó que los anticuerpos y la inmunidad podrían durar aproximadamente 40 días y que existe la posibilidad de reinfección o reactivación de la infección latente después de este período. Por lo tanto, es posible que la recuperación de CoVID-19 no confiera inmunidad contra la reinfección para siempre (18).

## Vacunación

El mundo no volverá a su normalidad pre pandémica hasta que estén disponibles vacunas seguras y eficaces y se implemente con éxito un programa de vacunación mundial. Dado que la mayoría de las personas infectadas con SARS-Cov-2 son asintomáticas o desarrollan solo síntomas leves y las vacunas contra la enfermedad por Covid-19 se están desarrollando hacia el objetivo final de la inmunización masiva mundial, la seguridad de la vacuna es de suma importancia, cualquier indicio de falta de consideraciones de seguridad también podría alimentar el movimiento contra la vacunación, lo que pondría en peligro el efecto deseado de lograr la inmunidad colectiva. La seguridad de una vacuna está determinada por la naturaleza de la plataforma de la vacuna, la elección del adyuvante, el modo y la vía de administración, la edad de los vacunados y el estado de inmunidad preexistente. Las estrategias de vacunación para Covid-19, como para algunas otras infecciones respiratorias virales, requieren consideraciones de seguridad adicionales relacionadas con la posibilidad de un aumento de la enfermedad dependiente de anticuerpos y el papel de la sobreproducción de citocinas proinflamatorias en la inmunopatología pulmonar (14,20).

El diseño de la vacuna se refiere a la selección de antígenos, plataformas de vacunación y rutas y regímenes de vacunación. La elección de la plataforma de la vacuna determina la fuerza inmunogénica relativa de los antígenos virales derivados

de la vacuna, si se requiere un adyuvante inmune y la naturaleza de la inmunidad protectora. Estos atributos también determinan la idoneidad de una vacuna para una ruta particular de vacunación y si se requiere un régimen de vacunación de refuerzo primario para aumentar la inmunidad protectora mediada por la vacuna y su durabilidad. Además, la selección de vacunas virales vivas atenuadas o una vía de vacunación de la mucosa respiratoria requerirá pruebas de seguridad más estrictas (14,20).

Según la OMS: “la vacuna debe proporcionar un perfil beneficio-riesgo muy favorable; con alta eficacia, solo efectos adversos leves o transitorios y sin dolencias graves ". La vacuna debe ser adecuada para todas las edades, mujeres embarazadas y en período de lactancia, y debe proporcionar un inicio rápido de protección con una sola dosis y conferir seguridad durante al menos un año de administración (21).

La necesidad del momento es desarrollar una vacuna Covid-19 segura y eficaz que pueda inducir una respuesta inmune adecuada para terminar con esta pandemia. Es la prioridad universal detectar los mecanismos de financiación internacional para apoyar el desarrollo, la fabricación y el almacenamiento de las vacunas contra el coronavirus. Esta pandemia debería servir como guía para que la comunidad de investigación internacional no solo reconozca el brote, sino que también indure el siguiente cruce de coronavirus con mamíferos. Se necesita con urgencia una vacuna contra el pan-coronavirus, ya que la demora del lanzamiento de la vacuna, incluso una semana, acompañará a millones de muertes. Además, parece ser una tarea científicamente factible si se ponen a disposición suficientes recursos a su debido tiempo (21).

## Vacunas disponibles

1) Vacuna tipo ARNm: Esta plataforma ha potenciado el programa de desarrollo rápido de vacunas debido a su flexibilidad y capacidad para imitar la estructura y expresión del antígeno como se ve en el curso de una infección natural, no

es integradora con casi ningún riesgo potencial de mutagénesis insercional (21).

- **mRNA-1273 (Moderna TX, Inc):** Es una vacuna compuesta de ARNm sintético encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP) que codifica la proteína espiga estabilizada previa a la fusión de longitud completa (S) del SARS-CoV-2. Tiene el potencial de provocar una respuesta antiviral altamente específica de proteína S. Además, se considera relativamente seguro ya que no está compuesto por el patógeno inactivado ni por las subunidades del patógeno vivo. Consta de dos dosis separadas por un mes de diferencia. Con base en la evidencia de los ensayos clínicos, la vacuna de Moderna demostró tener una efectividad del 94,1 % en la prevención de casos de COVID-19 confirmados en laboratorio en personas que recibieron dos dosis y que no registraban evidencia de infecciones previas (21,22).
- **BNT162b1 (BioNTech| FosunPharma| Pfizer):** es una vacuna de ARNm de codón optimizado que codifica el SARS-CoV-2 RBD trimerizado, un objetivo crítico del virus nAb. La vacuna presenta un aumento de la inmunogenicidad debido a la adición del dominio de trimerización del pliegue derivado de la fibritina T4 al antígeno RBD. El ARNm está encapsulado en nanopartículas de lípidos catiónicos ionizables de 80 nm, lo que asegura su entrega eficiente. Consta de dos dosis separadas por 21 días de diferencia. Con base en la evidencia de los ensayos clínicos, la vacuna de Pfizer-BioNTech registró una efectividad del 95 % en la prevención de casos de COVID-19 confirmados en laboratorio en personas sin evidencia de infecciones previas (21,22).

2) Vacunas vectorizadas virales: Las vacunas basadas en vectores virales son una solución profiláctica prometedora contra un patógeno, son altamente específicas en la entrega de genes a las células diana, altamente eficientes en la transducción de genes e inducen eficientemente la respuesta inmune. Ofrecen un alto nivel de expresión de proteínas antigénicas a largo plazo y, por lo tanto, tienen un gran potencial para uso profiláctico, ya que estas vacunas

activan y ceban las células T citotóxicas (CTL), lo que finalmente conduce a la eliminación de las células infectadas por el virus (21,22).

- **ChAdOx1 (University of Oxford/ AztraZeneca)**: es una vacuna de adenovirus recombinante ChAdOx1 que se desarrolló utilizando la glicoproteína S de codón optimizado y se sintetizó con la secuencia líder del activador de plasminógeno tisular (tPA) en el extremo 5 '. La secuencia de SARS-CoV-2 que codifica los aminoácidos (2 a 1273) y el líder de tPA se propagó en el plásmido lanzadera. Este plásmido lanzadera es responsable de codificar los principales genes tempranos inmediatos del citomegalovirus humano (IE CMV) junto con los sitios del operador de tetraciclina (TetO) y la señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento bovino (BGH) entre el sitio de clonación de recombinación Gateway®. El genoma del vector de adenovirus se construye en el cromosoma artificial bacteriano insertando el gen SARS-CoV-2 S en el locus E1 del genoma del adenovirus ChAdOx1. A continuación, se dejó que el virus se reprodujera en las líneas celulares T-Rex 293 HEK (riñón embrionario humano 293) y se purificó mediante ultracentrifugación en gradiente de CsCl. La eficacia de la vacuna AstraZeneca/Oxford es de 90% para los voluntarios que recibieron primero media dosis y luego una dosis completa un mes después, pero sólo del 62% para otro grupo que sin embargo fue vacunado con dos dosis completas con un mes de diferencia. Consta de dos dosis (21,22).
- **Sputnik V (Rusia)**: primera vacuna registrada en el mundo a base de una plataforma probada basada en vectores adenovirales humanos. Ha sido confirmada la eficacia del 91,4% de la vacuna "Sputnik V" por el análisis de los datos en el punto de control final de los ensayos clínicos (23).

## Situación vacunación en Colombia

Existe poca oferta para la adquisición de las vacunas contra Covid-19 debido al proceso que se requiere para su producción y comercialización, además porque el suministro de esta vacuna se encuentra condicionado por la alta demandas y por las capacidades limitadas de producción y distribución. El Estado Colombiano ha

alcanzado con diferentes agentes a través de la plataforma COVAX y directamente por intermedio de acuerdos con los respectivos fabricantes de las vacunas actualmente disponibles, se ha estimado que Colombia podría contar con aproximadamente 40 millones de vacunas en el primer semestre de 2021, así mismo, se continúan adelantando acuerdos con otras farmacéuticas para lograr la compra de dosis suficientes que permitan alcanzar la vacunación del 70% de la población, de acuerdo a la hoja de ruta descrita por la OMS para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas (24).

Está en proceso de publicación el decreto que tiene por objeto establecer el objetivo del plan nacional de vacunación contra el Covid-19, la población objeto del plan, los criterios de priorización y las fases y la ruta que se debe seguir para la aplicación de la vacuna, así como las responsabilidades de cada actor del sistema en la cadena de aplicación y el procedimiento para el pago del costo de la aplicación a los prestadores de servicios de salud, que constara de tres etapas de acuerdo a la población priorizada. La información de la etapa en la que se vacunará cada persona, así como la población priorizada a la que pertenece, reposará en la plataforma MIVACUNA COVID-19 del Ministerio de Salud y Protección Social (24).

Las personas de derecho privado podrán negociar, adquirir e importar al territorio colombiano vacunas contra el COVID – 19, una vez agotada la primera fase del Plan Nacional de Vacunación establecidas en el decreto y siempre y cuando: Las vacunas a importar cuenten con una Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia de conformidad con lo dispuesto en el Decreto 1787 de 2020; tengan el aval del Ministerio de Salud y Protección Social. Para el efecto, las personas de derecho privado deberán presentar una solicitud ante dicho Ministerio en la que deberán indicar, en detalle, el plan de uso o comercialización y los demás elementos que sean requeridos por este mediante resolución; garantizar la aplicación de las vacunas importadas en instalaciones de prestadores de servicios de salud que cumplan con los requisitos establecidos en el presente decreto y en los lineamientos que expida el Ministerio de Salud y Protección Social; garanticen que el procedimiento de aplicación cumpla con los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social para cada

vacuna; asumir no solamente los costos de la importación y de los biológicos, sino también los costos de la aplicación; establecer el procedimiento, registrar y asumir los costos del registro, de las personas vacunadas con los biológicos importados, en la plataforma PAIWEB 2.0.

## Conclusiones

- Aunque actualmente no hay certeza sobre el comportamiento biológico del virus y el riesgo de recurrencia en el cuerpo humano, dentro de los factores de riesgo de reactivación del SARS-CoV-2 se ha relacionado el tipo de terapias inmunosupresoras, factores en el huésped como edad avanzada, sexo, enfermedades subyacentes como diabetes, enfermedades cardíacas, obesidad, cáncer y factores virológicos, entre otros (18).
- Las personas que viven con enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), y en especial aquellos con mal control de las mismas, corren mayor riesgo de padecer una manifestación grave de Covid-19 o de morir a causa de esta y aún se dispone de datos limitados para estimar el riesgo (2).
- Algunos pacientes con COVID-19 pueden tener riesgo de reinfección >3 meses después de su exposición inicial debido a los anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 de vida relativamente corta (13).
- La vacunación es una de las intervenciones médicas más efectivas jamás implementadas en la historia de la humanidad y ha contribuido significativamente a la disminución de la carga de enfermedades infecciosas en muchos países, sin embargo, aún se desconoce la duración de la inmunidad a COVID-19 inducida por infección o vacunación, y algunos informes sugieren que la inmunidad mediada por anticuerpos puede durar solo unos pocos meses. El desarrollo de la vacuna anti-COVID-19 ha avanzado a un ritmo sin precedentes, ya que varias fases se llevan a cabo simultáneamente debido a los enormes recursos financieros invertidos en el desarrollo de la vacuna (20). En muchos países ya se inició el proceso de vacunación, en Colombia ya se han hecho negociaciones y se espera que a mediados de febrero de 2021

empiece el proceso de vacunación en el país, así mismo, de acuerdo al decreto del plan de vacunación que está próximo a publicarse, personas con derecho privado podrán tener la posibilidad de negociar, adquirir e importar al territorio colombiano vacunas contra el COVID – 19, una vez agotada la primera fase del Plan Nacional de Vacunación.

## Recomendaciones

- De acuerdo a la evolución que ha tenido la pandemia, es fundamental reforzar y mantener las MSPS relacionadas con la protección personal (como el lavado de manos, etiqueta al toser y estornudar y el uso de mascarilla); las ambientales (limpieza, desinfección y ventilación); las de vigilancia y respuesta (incluidos el rastreo de contactos, el aislamiento y la cuarentena); las de distanciamiento físico (por ej., la limitación del número de personas reunidas, el mantenimiento de la distancia en lugares públicos o lugares de trabajo, las restricciones de movilidad interna, etc.); y las relacionadas con los viajes internacionales como base de los protocolos para realizar todas las actividades de la vida cotidiana y el retorno a las oficinas/ lugares de estudio, etc. Cada persona a su retorno a las operaciones deberá recibir curso sobre normas y responsabilidades en la aplicación de normas de salud e higiene con especial enfoque a COVID 19. Adicionalmente, las empresas deben implementar campañas educativas que refuercen el conocimiento de las normas y conductas de salud e higiene, donde además se tenga evidencia del uso y cumplimiento de las mismas.
- El reintegro laboral no está determinado por la aplicación de pruebas biológicas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas de antígenos o pruebas rápidas), sino por los días de evolución de la enfermedad al terminar el aislamiento sin tener síntomas (4,6).
- La OMS, en su evaluación a la prestación de servicios para las ECNT durante la pandemia, reporta que la telemedicina y el triaje han sido las estrategias de mitigación que se han usado con más frecuencia (hasta 58% en los países que respondieron) para subsanar las interrupciones, por lo que esta estrategia debe

mantenerse para sustituir las consultas en personas y contrarrestar las interrupciones de la prestación de los servicios a las persona con ECNT, garantizando la continuidad en su atención para disminuir los riesgos asociados al empeoramiento de estas (2).

- La Asociación Americana de Diabetes, recomienda que los pacientes deben mantener sus regímenes de alimentación, continuar su medicación, realizar monitoreos más frecuentes de los niveles de glucosa para el monitoreo de su enfermedad, así como la realización de actividad física de acuerdo a las medidas de bioseguridad y recomendaciones de autocuidado de la población general, con el fin de prevenir en primer lugar infección por Covid-19 y complicaciones relacionadas con su diabetes (8).
- Para los pacientes con cáncer, no es recomendable la interrupción o retrasos de sus tratamiento, pero esta continuidad de su atención debe acompañarse de un adecuado tamizaje de Covid-19 que incluya pruebas para descartar o confirmar infección por Covid-19, y en caso de confirmar la infección, deberán evitarse o disminuirse las dosis de los tratamientos que causen inmunosupresión, aislar los pacientes y extremar protocolos de bioseguridad al personal de salud y familiares que tengan contacto con el paciente (8).
- Según la circular 52 de 2020, expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social, por medio de la cual se dan las directrices para garantizar la continuidad de los servicios de salud, la continua y segura atención de las personas y la seguridad del talento humano, en el marco de la emergencia sanitaria, recomiendan a las Administradoras de Riesgos Laborales (ARL) en sus actividades de salud: *"suministrar asistencia técnica a los prestadores de servicios de salud para la reubicación temporal, mientas dura la emergencia, del talento humano en salud de 60 años y más, y de aquellos que presenten condiciones de salud que confieran un mayor riesgo de contagio y severidad por la Covid-19 quienes pudiesen desempeñar, entre otras actividades, telesalud o atenciones en la modalidad de telemedicina en cualquiera de sus categorías y de acuerdo con sus competencias".*

- De acuerdo a las recomendaciones de las ARL, el empleado debe conocer e identificar las condiciones de vulnerabilidad que en su caso apliquen e informar al empleador para su protección, adicionalmente para los pacientes en condición de vulnerabilidad si llevan tratamiento médico se debe conocer este y el estado actual de su patología (estable o en deterioro), en caso de que el trabajador presente alteraciones en sus condiciones de salud y vulnerabilidad: se deberá realizar una evaluación médica ocupacional previa al inicio de las labores (teleconsulta).
- Las recomendaciones de las ARL para el empleador incluyen:
    - Implementar los protocolos de bioseguridad (de acuerdo a la Resoluciones 666 de 2020 y 1155 de 2020, según corresponda), y verificar periódicamente el cumplimiento de cada una de las medidas de prevención en el marco del desarrollo de los controles y mejora continua del sistema de vigilancia epidemiológica para la prevención del COVID-19;
    - Implementar los protocolos de actuación, en caso de tener sospechosos o confirmados de COVID-19; identificar dentro de la matriz de riesgos y peligros las tareas críticas y áreas de exposición que desempeña cada cargo, clasificándolos según su riesgo de contagio de acuerdo con las tareas desempeñadas.
    - Priorizar los cargos (administrativos y operativos) y los trabajadores que pueden seguir bajo la modalidad de trabajo en casa.
    - Evaluar el desempeño de tareas críticas de riesgo de contagio para que estas sean llevadas a cabo por personas sin vulnerabilidades o antecedentes de salud clasificados dentro de la población vulnerable y su estado actual.
    - Evaluar en los cargos operativos que no se pueden desempeñar en casa; qué tipo de actividades o tareas pueden ser desarrolladas en el hogar, así como los trabajos que deben ser presenciales para determinar jornadas laborales flexibles que permitan alternar el trabajo presencial con el de casa y adoptar medidas de prevención.

- Si el tipo de trabajo desempeñado es exclusivamente presencial, se deben fortalecer las medidas de bioseguridad que permitan cumplir con todos los protocolos determinados por las autoridades sanitarias a nivel nacional y local (distanciamiento físico, uso de tapabocas u otros equipos de protección personal, uso de ambientes compartidos, medidas de higiene como lavado de manos, limpieza y desinfección, y control de otros riesgos diferentes al riesgo biológico por COVID-19) (4–7).

## Referencias Bibliográficas

1. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430–6.
2. WHO. Responder a las enfermedades no transmisibles durante la pandemia de COVID-19 y después de esta. Organizacion mundial de la salud. 2020.
3. Organización Mundial de la Salud. Consideraciones para las medidas de salud pública relativas a las escuelas en el contexto de la COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332107/WHO-2019-nCoV-Adjusting_PH_measures-Schools-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Seguros C. Reincorporación laboral responsable durante el COVID-19- Cartilla para el empleador. 2020.
5. Ministerio de Salud y de la Proteccion Social Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. Resolución No. 1155 de 2020. 2020 p. 1–24.
6. Seguros PC de. Guía general de implementación del SG-SST en retorno al trabajo- Coronavirus [Internet]. 2020. Available from: https://www.positivacomunica.com/wp-content/uploads/2020/05/RETOMANDO-EL-TRABAJO.pdf
7. Ministerio de Salud y de la Proteccion Social Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. Protocolos de bioseguridad (Resolución 666 del 24 de abril de 2020). 2020.
8. Aquino-Canchari CR, Quispe-Arrieta R del C, Huaman Castillon KM. COVID-19 y

su relación con poblaciones vulnerables. Rev Habanera Ciencias Médicas. 2020;19:1–18.

9. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Apr;162(January):108142.
10. Zhang J, Wu J, Sun X. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. Epidemiol Infect. 2020 May 28;148:e106.
11. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens. 2020;33(5):373–4.
12. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. Bhatt GC, editor. PLoS One. 2020;15(5):e0233147.
13. Wang Y, Li J, Li H. Persistence of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90(January):107271.
14. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol. 2020;20(10):615–32.
15. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. Clin Transl Immunol. 2020;9(5):1–8.
16. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. J Gen Virol. 2020;101(8):791–7.
17. Matuschek C, Fischer JC. Loss of Anti–SARS-CoV-2 Antibodies in Mild Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(17):1694–8.
18. SeyedAlinaghi S, Oliaei S, Kianzad S. Reinfection risk of novel coronavirus (CoVID-19): A systematic review of current evidence. World J Virol. 2020;9(5):79–90.
19. OPS/OMS. Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2. Organ Panam la Salud. 2020;1–6.
20. LOCHT C. Vaccines against COVID-19. Vol. 39, Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine. Elsevier Masson s.r.l.; 2020. p. 703–5.
21. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Res. 2020 Oct;288(January):198114.

22. World Health Organization (WHO). An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. 2020;(April):1–12. Available from: http://www.moh.gov.sa/en/CoronaNew/PressReleases/Pages/default.aspx

23. Sputnik vaccine [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 15]. Available from: https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/

24. Ministerio de salud y protección social. Decreto Plan Nacional de Vacunación. Vol. 2021. 2021. p. 1–21.