Inmunidad y vacunación contra la COVID-19. Argumentos para la priorización.

Juan-Manuel Anaya[1,2], John M. González[2,3], Vivian Villalba[2,4], Pablo Patiño[5], Camila Rengifo[6], Carlos Trillos[7], Luis Fernando Gamboa[8]

1. *Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.*
2. *Asociación Colombiana de Inmunología, Bogotá.*
3. *Grupo de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá.*
4. *Facultad Ciencias de la Salud. Grupo de Investigación en Inmunología y Patología, Universidad del Magdalena, Santa Marta.*
5. *Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.*
6. *Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria – AGROSAVIA, Mosquera, Cundinamarca.*
7. *Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.*
8. *Consultor privado, Bogotá.*

Resumen

Frente al panorama creciente de contagios y con restricciones tanto financieras como logísticas para el acceso a las vacunas recientemente disponibles a nivel mundial para la COVID-19, ¿valdría la pena, tanto desde el costo-beneficio como de la selección de candidatos, evaluar la inmunidad individual contra SARS-CoV-2 (anticuerpos específicos) para la priorización de la vacunación en Colombia? Basados en la respuesta inmune al SARS-CoV-2, los antecedentes históricos, el costo efectividad y las condiciones particulares de la población Colombiana, se presentan argumentos que favorecen la evaluación individual de la inmunidad al SARS-CoV-2 en la estrategia de priorización de la vacunación. Si tal fuese el escenario, la implementación de una prueba costo efectiva y reproducible debería ser discutida.

Introducción

La historia natural de la COVID-19, enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, apenas comienza a conocerse gracias a la investigación científica. Como sucede con otras enfermedades infecciosas, no todos los pacientes que se infectan desarrollan la enfermedad. En efecto, un porcentaje variable de la población infectada, pero que corresponde a la mayoría, es asintomático o presentan síntomas leves. En los demás infectados, se calcula que, la enfermedad puede ser severa o crítica en el 15 y 20% (1).

Cuatro fases superpuestas han sido definidas para resumir su fisiopatología (2). Una primera fase, viral, caracterizada por el ingreso celular y replicación viral, por interacción de su proteína S (de su sigla en Inglés, "spike") con el receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en Inglés). La mayoría de individuos resuelve esta fase sin secuelas. En quienes progresan, se observa una respuesta inmune paradójica en la que la primera línea de defensa, la respuesta inmune innata, es deficiente mientras que la llamada respuesta inmune adaptativa es exagerada. Una tercera fase es dada por una aumentada actividad pro-coagulante. Finalmente, existe una fase de daño tisular, principalmente en el pulmón, pero en otros órganos también; en función de la intensidad de la respuesta inflamatoria y de la expresión de ACE2 (2). Un importante componente autoinmune ha sido observado, caracterizado por la asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoinmunidad latente y de autoanticuerpos contra citoquinas y contra el receptor ACE2 (2-4).

Frente al panorama creciente de contagios y con restricciones tanto financieras como logísticas para el acceso a las vacunas recientemente disponibles a nivel mundial, ¿valdría la pena, tanto desde el costo-beneficio como de la selección de candidatos, evaluar la inmunidad individual contra SARS-CoV-2 para la priorización de la vacunación? Un sondeo en redes sociales mostró que de los 535 participantes el 60.7% estaría a favor, el 20% no lo consideraría, y un 19.3% manifestó no saberlo (5).

Según la Alta Autoridad en Salud (HAS, por sus siglas en Francés) francesa, *"los datos actuales no permiten saber si es beneficioso vacunar a las personas que ya han sido infectadas con el SARS-CoV-2. Por otro lado, los datos disponibles con un seguimiento medio de 3 meses muestran que no hay efectos secundarios graves particulares cuando se vacuna a una persona que ya ha tenido Covid-19".* Con base en estos argumentos, la HAS manifiesta que *"no es necesario vacunar sistemáticamente a las personas que ya han desarrollado una forma sintomática de Covid-19. Sin embargo, estas personas podrían vacunarse si lo desean después de una decisión compartida con su médico. En este caso, parece preferible respetar un período mínimo de 3 meses desde el inicio de los síntomas".* (6)

"La HAS no recomienda realizar una serología para la toma de decisión acerca de la vacunación en personas previamente infectadas porque la serología no es prueba de inmunidad contra el virus. Actualmente es difícil definir el marcador inmunológico para la protección contra el SARS-Cov-2". (6)

De otra parte, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), de los Estados Unidos, afirman que *"las personas que se han enfermado de COVID-19 pueden beneficiarse de la vacunación. Debido a los graves riesgos para la salud asociados con COVID-19 y al hecho de que es posible una reinfección, se puede recomendar a las personas que se vacunen contra COVID-19 incluso si han estado enfermas con COVID-19 antes".* (7)

Indican los CDC: *"en este momento, los expertos no saben cuánto tiempo una persona está protegida de enfermarse nuevamente después de recuperarse de COVID-19. La inmunidad que alguien obtiene al tener una infección, llamada inmunidad natural, varía de una persona a otra. Alguna evidencia preliminar sugiere que la inmunidad natural puede no durar mucho"*. (7)

Como se puede observar de las posturas académicas de estas dos agencias sanitarias, las indicaciones no son del todo concluyentes ni unánimes. El objetivo de este documento es revisar la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 y ofrecer argumentos para responder la cuestión planteada.

Respuesta inmune al SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune celular y la producción de anticuerpos específicos contras el virus (8), así como la inducción de memoria inmunológica (9,10). La respuesta inmune humoral contra SARS-Cov-2 esta dirigida principalmente contra las proteínas S y N (abreviado de nucleocápside) del virus (11).

La respuesta de anticuerpos varía entre individuos y según la gravedad de la enfermedad (12). Grzelak y col. (13) observaron en pacientes hospitalizados con COVID-19 una seroconversión (presencia de anticuerpos) y anticuerpos neutralizantes entre 5 y 14 días después del inicio de los síntomas; con una seropositividad en el 32% de los individuos con síntomas leves dentro de los 15 días posteriores al inicio de los síntomas comparada con un 3% de los donantes de sangre sanos, no expuestos al virus.

Teniendo en cuenta el corto tiempo trascurrido desde la aparición de la COVID-19, con la evidencia disponible desde ese momento, no hay certeza sobre la duración exacta de la respuesta inmune. Algunos han observado una seroconversión más temprana, a partir del tercer día posterior a la infección (14,15), mientras que otros la han señalado a las 2 semanas post-infección, con un pico de producción de anticuerpos específicos hacia el día 60 y permanencia de estos hasta 240 días después (9,10).

Los títulos de anticuerpos IgG contra la proteína S se correlacionan con los niveles de anticuerpos neutralizantes (12, 16), los cuales unen al virus e interfieren con su capacidad de infectar las células que presentan el receptor ACE2. En el estudio de Wang y col. (17) los anticuerpos neutralizantes fueron bajos durante los primeros 7 a 10 días después del inicio de los síntomas y aumentaron luego de la segunda. La mediana del tiempo para el pico de estos anticuerpos fue de 33 días (rango intercuartílico: 24-59 días) después del inicio de los síntomas; y los títulos disminuyeron gradualmente durante los 3 meses que duró el estudio en el 93.3% (28/30) de los pacientes, con una disminución media del 34.8% (rango intercuartílico: 19.6-42.4%) (17).

Long y col. (18), mediante quimioluminiscencia (CLIA), mostraron que la seroconversión para anticuerpos IgG e IgM puede ocurrir simultánea o secuencialmente. En su muestra, el 12,2% de los pacientes alcanzaron una meseta en el título de IgG 7 días posteriores al inicio de los síntomas (18). Xu y col (19), utilizando el mismo método, confirmaron estos resultados, los cuales, en conjunto, sugieren que el valor de IgM como marcador temprano para la fase aguda de la infección por SARS-COV-2 podría no ser igual que en otras infecciones virales. No obstante, dada la diversidad de los métodos utilizados en los estudios de seroprevalencia y la ausencia de un método universal para la detección de anticuerpos, la comparación de los resultados es imprecisa.

La respuesta humoral no es el único mecanismo de respuesta inmune. La respuesta celular juega un papel importante también. En el mencionado trabajo de Dan y col. (10) los autores observaron que los anticuerpos IgG contra a la proteína S fue relativamente estable durante más de 6 meses. Las células B de memoria específicas de la proteína S fueron más abundantes a los 6 meses que al mes después de la aparición de los síntomas. Los linfocitos T CD4+ específicos del SARS-CoV-2 y los linfocitos T CD8+ disminuyeron con una vida media de 3-5 meses. Las cinéticas de anticuerpos, células B de memoria, células T CD4 + y células T CD8 + para el SARS-CoV-2 no fueron similares (10).

Estos resultados, aquí resumidos, podrían ser de utilidad para la toma de decisiones a la hora de priorizar los grupos que deben ser vacunados. El Plan Nacional de Vacunación COVID-19 (20) recomienda no incluir a las personas con antecedente de COVID-19 en la fase 1; sin

embargo, no se considera la evaluación de la inmunidad humoral.

Por estudios en infecciones previas por coronavirus se ha especulado que la inmunidad podría durar varios años (21). Sin embargo, de la misma manera que no hay certeza con respecto a la duración de la inmunidad natural, no la hay con respecto a la duración de la inmunidad adquirida posterior a la vacunación. Sin este conocimiento, el cálculo de la inmunidad colectiva podría ser impreciso (ver abajo).

Perspectivas para el estudio de la inmunidad contra SARS-CoV-2

Dado que la respuesta inmune antiviral depende tanto de la producción de anticuerpos neutralizantes como de la capacidad del organismo para poner en marcha mecanismos efectores mediados por células (22), debería evaluarse tanto la inmunidad humoral como la celular, en particular la aparición y permanencia de linfocitos T y B de memoria y la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos (CTL).

Hay dos tipos generales de pruebas de anticuerpos: aquellas que detectan anticuerpos de unión y aquellas que detectan anticuerpos neutralizantes. Las primeras usan proteínas purificadas de SARS-CoV-2 para determinar la unión de anticuerpos, en alguna de las siguientes plataformas: ensayo inmunocromatográfico a base de oro coloidal (también conocido como inmunoensayo de flujo lateral), inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA), y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Estas últimas, CLIA y ELISA, son muy específicas y permiten la semi-cuantificación de la respuesta inmune (títulos de anticuerpos) y en ocasiones la cuantificación. La diferencia más importante está en la sensibilidad, las técnicas luminométricas (CLIA) son más sensibles. Ambas son altamente reproducibles (14, 23).

Para la detección de anticuerpos neutralizantes, las pruebas más rigurosas disponibles son *in vitro* y exigen la utilización de cultivos celulares en presencia del del virus o, en su defecto, de un pseudovirus (24). Por esta razón, es prioritario lograr establecer el grado de correlación existente entre la detección de anticuerpos neutralizantes con las metodologías de detección convencionales.

En Colombia existen múltiples pruebas serológicas en el mercado que consisten en la detección de anticuerpos por medio de la interacción con antígenos de SARS-CoV-2 inmovilizados. Estas pruebas varían considerablemente en cuanto al antígeno inmovilizado y su tecnología de detección. La sensibilidad de una prueba es definida como su capacidad de identificar anticuerpos contra el SARS-CoV-2, conocida también como la tasa positiva verdadera. Una prueba de alta sensibilidad identificará a la mayoría de las personas que realmente tienen anticuerpos. La especificidad es la capacidad de la prueba para identificar correctamente a las personas sin anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Esto se conoce también como tasa negativa verdadera (25).

Para el estudio de seroprevalencia que se adelanta actualmente en Colombia, la presencia de anticuerpos se está midiendo por medio de la prueba “SARS-CoV-2 Total (COV2T) Advia Centaur – Siemens, un inmunoensayo CLIA en sándwich de antígeno, automatizado, de un solo paso, para la detección cualitativa de anticuerpos totales (IgM e IgG) contra el SARS-CoV-2 (26). La prueba fue seleccionada por el Instituto Nacional de Salud tras un proceso de validación secundaria y verificación de desempeño con muestras de población colombiana incluyendo grupos de sueros negativos históricos prepandemia (n=221) y sueros positivos de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en Inglés), obtenidas >14 días después del inicio de síntomas (n=149). De acuerdo con el estudio de validación, se estimó una sensibilidad de 86% (IC95%: 79%-91%) y especificidad de 99% (IC95%: 96%-100%) para la prueba (26).

Perspectiva histórica

Frente a la pregunta acerca de la utilidad de la medición de la inmunidad, en este caso entendida por los niveles de anticuerpos IgG, para la decisión de vacunarse contra agentes infecciosos, históricamente se ha observado que en algunas enfermedades infecciosas la inmunidad natural es superior a la de la vacuna (p.ej., sarampión, la varicela o las paperas) y en otras ocurre lo contrario (p.ej., neumococo, meningococo, virus del papiloma humano) (27). A nivel individual, la determinación previa del estado inmunológico frente a un agente infeccioso es importante para la toma de decisión de vacunarse. Algunas vacunas generan una respuesta inmune que puede disminuir con el tiempo requiriendo un refuerzo, previo a la evaluación del nivel de anticuerpos (p.ej., Hepatitis B) (27). Sin embargo, a nivel poblacional la medición del estado inmunológico contra el SARS-CoV-2 podría no ser una medida apropiada, dado que no se cuenta con un método universal para la medición de la inmunidad humoral ni celular. De otra parte, debe tenerse en cuenta el costo-beneficio de la evaluación de la inmunidad, la cual podría prolongar el proceso de vacunación (28).

Costo-efectividad

Con respecto a la vacunación en personas ya infectadas no se han realizado estudios con este propósito (un porcentaje reducido de pacientes de los estudios fase II/III presentaron infección previa, sin que dichos estudios hayan hecho énfasis o sub-análisis en estos pacientes). Como se ha mencionado, la respuesta inmune varía de un paciente a otro como en función de la severidad de la enfermedad. Hemos observado pacientes convalecientes que luego de 14 días de haber sido dados de alta de la hospitalización no presentan anticuerpos (datos de archivo).

Algunos de los fenómenos que se deben considerar al vacunar un paciente previamente infectado, asociados a la respuesta inmune inducida, son la amplificación de la infección dependiente de anticuerpos y la neumonía asociada a vacunación (21,29). Tampoco se sabe cuál es el significado de presencia de linfocitos T específicos previos contra otros coronavirus y su posible significado en la enfermedad.

Los datos de crecimiento del contagio han sido monitoreados globalmente y para el caso de Colombia, la pandemia de la COVID-19 ha contagiado en lo transcurrido del 2020 a más de 1.500.000 de personas (https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx) equivalente a aproximadamente un 2.8% de los más de 48.3 millones de habitantes que estima el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (https://www.dane.gov.co/) para la población total del país. En un escenario como este, las necesidades de vacunación se acercan a los 47 millones de habitantes, si se descuenta inicialmente a la población que ya ha superado el virus. Esto sin tener en cuenta a la población migrante de tamaño considerablemente importante para Colombia y que tendría derecho a la vacuna por principio universal.

De acuerdo con diferentes fuentes informativas como la Organización Mundial de la Salud y portales de noticias como BBC y DW, los costos de cada dosis de vacunas se encuentran entre los $36.000 (US 10) y los $134.000 (US 37) para la vacuna de Johnson & Johnson y Moderna, respectivamente. Las necesidades de recursos para diferentes escenarios de vacunas se resumen en archivo anexo (material suplementario) donde, además de estar el costo de la dosis se calcula un costo variable unitario por la aplicación de la vacuna. Siempre es importante considerar que gestiones masivas de salud pública requieren recursos que tienden a tener un peso importante y que pueden llegar a determinar el éxito de la iniciativa de salud. En este caso, se hace un ejercicio con unos supuestos que generan un punto de partida para la discusión. El costo operativo asume la posibilidad de vacunar a 8 personas por hora en cada espacio, con la gestión de una persona en la aplicación. Sin embargo, la aplicación incluye una cantidad de tiempo asociada a gestiones de administración, acá estimada en 0.5 horas de trabajo el uso de mano de obra. También

se incluyen costos de distribución y aplicación por materiales, servicio y uso de espacios físicos. Cuando se trata de procedimientos aislados, el peso de estos rubros no es tan importante, pero cuando se trata de generar un sistema logístico que logre clasificar, vacunar y monitorear los avances de mas de 20 millones de personas ubicadas a lo largo del país, estos ejercicios de costeo se vuelven relevantes.

Independiente de la vacuna seleccionada, el costo de vacunar a la totalidad de la población colombiana estaría entre 1.86 y 3.73 billones de pesos al incluir los costos de la vacuna, el costo económico asociado al ingreso que deja de percibir el trabajado informal (Archivo anexo, material suplementarios) y el costo operativo de la vacunación (Cuadro 2 en archivo anexo). Este valor asume un esquema absolutamente veloz en materia de la estrategia de vacunación en el tiempo y por lo tanto deja del lado el costo que puede generar una vacunación pausada en términos de atenciones en salud a población que se contagie durante la etapa de aplicación masiva. Adicionalmente, los niveles de centralización económica del país generan preocupación sobre la capacidad estatal para administrar la estrategia de vacunación en zonas alejadas de las principales ciudades donde el control de la cadena de frío es difícil (en particular cuando se requiera congelación) y donde la presencia estatal es menos visible.

Los niveles de inmunidad previa en la población hacen pensar que la política sea más difícil de completar de manera exitosa. Por un lado, la disponibilidad de vacunas mencionadas por el gobierno colombiano supone que se tendría un déficit superior a los 40 millones de dosis de la vacunas (20 millones de vacunados) teniendo en cuenta que quienes han contraído el virus generan algún tipo de inmunidad. Por otro lado, el esquema de priorización podría tener una reducción en los niveles de contagio, o por lo menos posponerlo, de manera que sea factible encontrar nuevas unidades de vacunas a tiempo.

Para ilustrar el problema enfrentado, se presenta el siguiente ejercicio en el cual se determina cuál sería el monto de recursos que se estarían dilapidando en un escenario donde las vacunas ya son de por sí insuficientes para la población colombiana. Partiendo de los 46,9 millones de vacunas, y diferentes niveles de inmunidad, los recursos que podrían ser reasignados para otros motivos estarían entre los 140 mil millones con una inmunidad del 1% hasta los 7 billones de pesos ante una inmunidad del 50%.

Tabla 1. *Inmunidad vs. Gasto Ineficiente.*

Niveles de Inmunidad (%)	Vacunas efectivas	Gasto Ineficiente en Compra de vacunas*
1	46.468.620	140.010
2	45.999.240	280.021
5	44.591.100	700.052
10	42.244.200	1.400.104
20	37.550.400	2.800.209
30	32.856.600	4.200.313
50	23.469.000	7.000.522

Nota: Cálculos asumiendo tasas de efectividad del 100% para vacuna Pfizer y 20% de inmunidad.
* En millones de pesos

Con estas cifras, será posible mejorar el resultado de la vacuna hacia futuro. Como se ha introducido antes, el umbral inferior del costo económico de aplicar la vacuna incluye además del costo mencionado en cada uno de los escenarios anteriores, el costo del tiempo empleado por ir a la aplicación de las dosis y otros costos asociados como muestra Colombo et al., (30). Es un umbral inferior, porque con la información actual no se tiene información sobre otros aspectos que podrían incrementar algunos de los rubros mencionados, pero también está muy pronto para evaluar si este tipo de virus puede llegar a convertirse en un virus estacional. Frente a este caso, los supuestos cambiarían de manera considerable, porque quizás ya habrían sido desarrolladas nuevas alternativas para la vacunación (quizás a menor costo) pero implicaría que podría llegar a ser necesario la aplicación de

nuevas dosis de refuerzo similares a casos como la vacuna de la influenza. Tan solo para tener una idea de este crecimiento, bastaría con multiplicar el costo de la vacunación actual por un factor equivalente al incremento generado tan solo por el valor de las dosis para tener una idea del crecimiento en este costo. Por ejemplo, de ser necesaria una sola dosis más para 40 millones de personas se estaría incrementando el costo en 2.8 billones de pesos solo en la compra de las dosis.

Por lo anterior, se quiere insistir que este ejercicio que se presenta a continuación, puede ser considerado como un ejercicio que permite establecer un límite inferior del costo. Adicional a los puntos mencionados sobre los gastos necesarios para la aplicación de la vacuna (costo de la vacuna, costo de personal y del espacio físico, entre otros), está el tema de los recursos económicos perdidos en el proceso además del impacto sobre la actividad económica en general.

Acá, se asume que los trabajadores formales que resulten contagiados por el SARS-CoV-2 tendrán, en general, gran parte de sus ingresos garantizados por el sistema actual de manejo de la seguridad social en Colombia, es decir, sus salarios no se verán afectados en términos de equilibrio general de la economía se da un cruce de recursos. En cambio, para los trabajadores por cuenta propia, la enfermedad puede implicar renunciar a los ingresos que perciben en días normales por estar aislados de sus actividades cotidianas. Según el DANE, la población total ocupada era aproximadamente de 20,5 millones de personas a comienzo de 2020 y de ésta, el porcentaje de trabajadores cuenta propia ascendía a un 42% según la Gran Encuesta Integrada de Hogares del DANE. Este es un aspecto muy importante que explica la razón de ser de las protestas y angustias experimentadas al inicio de la pandemia en respuesta a las políticas restrictivas de movilidad y actividad económica, detrás de las cuales se argumentaba el derecho a la supervivencia y a la vida. Adicionalmente, la población perteneciente al rango de adultos mayores es el 9,2%, es decir 5 millones de personas. Con este dato de partida se asumen los siguientes supuestos para el caso colombiano (Tabla 2)

Tabla 2. *Supuestos caso colombiano 2020*

Ingreso laboral promedio *	$700.000
Costo laboral de 2 horas sector informal *	$ 9.000
Valor aproximado de un día hospitalizado en UCI	$2.500.000
Probabilidad de Contagio Adulto mayor	2%
Probabilidad de Hospitalización en UCI de adulto mayor	20%

Nota: *Valores obtenidos a partir de los datos de ingresos laborales que se recolectan en la Gran Encuesta Integrada de Hogares del DANE. El salario mínimo mensual legal vigente (SMMLV) en Colombia 2020: $877,803 pesos más un auxilio de transporte de $102,854 pesos, suman $ 980,657. Esto resalta el menor ingreso del trabajador informal.

Teniendo en cuenta que la enfermedad genera unos costos asociados a la necesidad de cuidado del paciente y a los costos de hospitalización (cuadro 3 anexo), muestra varios escenarios de días necesarios para la recuperación (en casa o en hospitalización) tanto para los trabajadores informales como para adultos mayores. El costo mínimo para la economía de tener a los trabajadores informales en casa, según cada escenario de número de días, fluctúa entre 2.4 y 6.0 billones de pesos por el hecho de tener que permanecer sin generar ingresos durante ese periodo. Por su parte, para la población mayor, el costo económico incluye no solo el cuidado de alguien, sea contratado o de alguien que debe dejar sus actividades, sino también el costo de hospitalización estimado en 2.5 millones de pesos por día (algunos pueden ser mayores por el valor de UCI pero otros pueden estar por debajo). Para el caso de la población adulta, teniendo en cuenta los parámetros de probabilidad de contagio y de hospitalización, se estima que los costos se encuentran entre 2.45 billones (12 días de recuperación en casa) hasta los 7.52 billones (30 días hospitalizados).

De los anteriores escenarios, se desprende que la incapacidad de disponer de dosis para toda la población, de aplicarlas a una velocidad superior a la de los contagios y a la posibilidad de estar vacunando a personas cuya efectividad sería muy baja por su propia inmunidad, genera un espacio para considerar a las pruebas de inmunidad. En consecuencia, se presentan dos valores de referencia para el cálculo de la costo- efectividad de una prueba de inmunidad, usando la información del cuadro (Inmunidad vs Gasto Ineficiente). El primer valor indica que con un 20% de inmunidad, se está gastando de manera ineficiente el equivalente a 9.387.600 vacunas por las cuales se invirtieron recursos por algo más de 2.8 billones de pesos. Esto quiere decir que, al dividir estos dos valores, el costo perdido por unidad es de $298.288 pesos y sería lo máximo que se podría gastar en una prueba de inmunidad es esta cantidad de dinero.

El segundo valor de referencia es mayor, porque considera el costo que se incurre en el tratamiento de la población mayor. En este caso es difícil otorgar una cifra exacta porque no hay estudios que provean un indicador de la capacidad de los adultos mayores de generar inmunidad y, por lo tanto, asumiendo un nivel de inmunidad de 70%, querría decir que el 30% de los adultos podrían generar sobrecostos por atención adicional y en dicho caso el valor máximo que podría tenerse para una prueba de inmunidad sería de 509.000 aproximadamente.

En resumen, las magnitudes de recursos económicos involucrados son muy altos y los impactos que generan sobre la sociedad justifican preguntarse no solo por el esquema de priorización poblacional sino también por alternativas para hacer mas eficiente este esfuerzo fiscal que el estado está asumiendo con cargo a futuros sacrificios en términos de política pública.

¿Qué es y por qué es importante la inmunidad de rebaño?

La inmunidad de rebaño ("*herd inmunity"*) también conocida como de grupo, colectiva, o comunitaria, hace referencia a la protección que adquiere una población o colectivo contra una enfermedad infecciosa específica. Es resultado de la sumatoria de la inmunidad individual del número necesario de miembros del grupo para evitar la transmisión del agente entre las personas de este, con la protección indirecta de los individuos no inmunes (31,32).

Esta protección del grupo se logra cuando se alcanza el umbral de inmunidad colectiva, es decir el punto en el cual la proporción de personas susceptibles es inferior a la necesaria para la transmisión del agente. Este umbral, a su vez, se alcanza con un número de individuos con inmunidad adquirida, ya sea por la infección natural o la vacunación, que produce un bloqueo de la trasmisión sostenida del agente infecciosos, lo que evita que se infecten aquellas personas no inmunes, con una reducción de la incidencia de la enfermedad (32-34).

Para el cálculo del umbral se utilizan diferentes modelos matemáticos, que incluyen el número reproductivo básico (R_0), que corresponde al número de personas infectadas por un individuo en una población totalmente susceptible, lo cual ocurre al inicio, o con el número reproductivo efectivo ($R_e – R_t$), que es el número de individuos infectados por un caso, en una población parcialmente inmune. Matemáticamente el umbral se puede calcular de forma sencilla mediante la fórmula $1 – (1/R_0)$ o $1 – (1/R_t)$, si se asume una población parcialmente inmune. Por ejemplo, si el R_t es de 3, como el informado para COVID-19 en algunos países, este será del 67%: 1-(1/3.3)=0,7 o 70%, es decir que se requiere que el 70% de los individuos sean inmunes para lograr la inmunidad colectiva en este grupo, cifra similar a la calculada por el Ministerio de Salud para la definición del Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19, del 70% (20, 33-36).

El umbral y por lo tanto la inmunidad colectiva es dinámicos, cambian y dependen de las variaciones del R_t en el tiempo, de la población y su composición por edad, género, grupo étnico, densidad poblacional, la movilidad de las personas,

diferencias culturales y comportamentales, factores genéticos y comorbilidades, así como la persistencia de anticuerpos protectores en los individuos, entre otros (31,33), y, claramente en este momento, el comportamiento y segumiento de las medidas por parte de los individuos y las comunidades. Estos factores deben ser considerados al hacer cálculos de vacunación, para lograr una optimización de recursos y ser eficientes. En efecto, hay quienes afirman que la vacunación es el único camino aceptable hacia la inmunidad colectiva (37).

El umbral permite definir metas de vacunación, orientar la selección del tipo de vacuna que se requiere, hacer proyecciones económicas y trazar otras medidas de salud pública. La inmunidad colectiva es de gran importancia para proteger a las personas que no pueden vacunarse por contraindicaciones a la vacuna, como pacientes con inmunodepresión por enfermedades o medicamentos, grupos en los que no se han aprobado las vacunas por falta de estudios, como la de COVID-19 en menores, así como aquellos que por diferentes circunstancias sociales, culturales y administrativas no tienen acceso a la vacuna, o no desean vacunarse (38,39). Es por esto que en las proyecciones del Plan Nacional de Vacunación, con un umbral de inmunidad colectiva del 70%, una gran parte del 30% incluiría a los menores de edad, que no se deberían vacunar inicialmente, dado que no hay estudios en estos grupos de edad (20).

En el caso de COVID-19, las estrategias propuestas por algunos, de buscar una inmunidad colectiva mediante la infección natural gradual y controlada, tiene cuestionamientos bioéticos, dado el impacto en los grupos vulnerables, las consecuencias en la salud de las personas y la mortalidad relacionada. La forma adecuada de lograrla es a través de la vacunación de la población, lo que permitirá reducir la mortalidad y la morbilidad hasta alcanzar el umbral de la inmunidad colectiva, como lo plantea el Plan Nacional de Vacunación COVID-19 propuesto por el Ministerio de Salud de Colombia, que estima que para general inmunidad colectiva es necesario vacunar al 70% de la población (20,40-43)

De acuerdo a lo anterior, la situación en medio de la pandemia de SARS-CoV-2 no es clara, dada la escasa información referente a la variabilidad de la respuesta inmune y la duración de la memoria inmunológica, así como la posibilidad de reinfección (ver abajo). Estos serían argumentos en favor de la necesidad de evaluar la inmunidad humoral previamente a la inmunización. Una inmunidad a corto plazo permitirá predecir brotes anuales mientras una inmunidad por un período mayor orienta hacia brotes bianuales (31), lo que permitiría organizar mejor los planes de prevención y vacunación de la población.

¿Qué es la reinfección y qué tan importante es en el contexto de las vacunas actuales?

La reinfección se refiere a la posibilidad de volver a sufrir de un proceso infeccioso producido por un agente que ya produjo un primer evento de infección. Aunque calificado por algunos como anecdótico, su número va en aumento (45) [https://bnonews.com/index.php/reinfection-tracker-suspected-cases/]. Este es un argumento a favor de la vacunación generalizada, sin conocer el estatus inmunológico, siempre y cuando las vacunas protejan contra las nuevas cepas virales.

La reinfección debe confirmarse por secuenciamiento y demostración de la nueva cepa o cuando se contrae la enfermedad nuevamente (con diagnóstico positivo), un tiempo después (superior a 90 días) de haber presentado una prueba diagnóstica positiva, seguida de una negativa. La reinfección es un factor muy importante a monitorear en enfermedades infecciosas, ya que es un indicio del decrecimiento de la respuesta inmune protectora, o bien, de mutaciones en el virus que puedan obedecer a cambios en epítopes inductores de anticuerpos neutralizantes de la infección.

De lo innato y el medio ambiente

Un argumento final corresponde al dilema entre lo innato y lo adquirido, *(“nature or nurture”*). Los factores genéticos, epigenéticos y medioambientales influyen en el desarrollo de

enfermedades trasmisibles y no trasmisibles. Las características internas de una población pueden influir en el desarrollo de tales condiciones cuando están expuestas a una infección. Esto explica porqué a pesar de la asociación de ciertos patógenos con una enfermedad específica, puede existir un grupo considerable de individuos sanos que, tras la exposición a un microorganismo, no desarrolla la enfermedad (46).

Una variabilidad étnica en el riesgo y severidad de la COVID-19 ha sido observada (47), así como un efecto del índice de pobreza en la mortalidad (48). El primer estudio de asociación genómica en una población europea mostró que los portadores del grupo sanguíneo A positivo tenían un 45% más de insuficiencia respiratoria, mientras que los individuos con el grupo sanguíneo O tenían un 35% menos de riesgo ($p<0,05$) (49). Además, en el cromosoma 3p21 se identificó un grupo de genes que podrían ser relevantes para el desarrollo de COVID-19 grave. Uno de estos genes, *SLC6A20*, codifica una proteína transportadora que interactúa con la ACE2 (49). Estos resultados han sido replicados gracias a una importante colaboración científica internacional ("The COVID-19 host genetics initiative" https://www.covid19hg.org/results/).

Es importante mencionar que las interacciones huésped-patógeno son vitales para comprender las enfermedades infecciosas, así como para su tratamiento y prevención. Así como existe una susceptibilidad poblacional e individual (50), considerar la variación genética en el genoma del SARS-CoV-2 contribuirá al conocimiento de la patogénesis la COVID-19 y a las estrategias de prevención, incluyendo la vacunación (www.gisaid.org) (51)

Desde el punto vista medioambiental, uno de los factores que influye en la calidad de la respuesta inmune es la nutrición. Algunos autores han destacado la importancia de micronutrientes como el Zinc y las vitaminas D y A como inductores y moduladores de los mecanismos inmunológicos (52). La respuesta inmune en el marco de la infección por SARS-CoV-2 al parecer es modulada por estos micronutrientes, lo que ha generado algunas preguntas acerca de su utilidad en los pacientes que presentan las formas severas de la infección (53,54). El estado nutricional puede también influir en la respuesta a las vacunas. Zimmermann y col. (55), han llamado la atención sobre la pobre respuesta a la vacunación en población desnutrida. En nuestro país se presenta la desnutrición como un grave problema que ha causado gran mortalidad, especialmente en niños. Según la fundación Éxito, el índice de desnutrición ha presentado gran variabilidad dentro del territorio colombiano; sin embargo, los municipios con indicadores críticos se localizan en las zonas más deprimidas del país, especialmente Región Caribe, Amazonía, Orinoquía (56). Entre estas, la Región Caribe y la Amazonia fueron duramente afectadas por la infección por SARS-CoV-2. ¿Qué garantías tendrían al ponerse una vacuna con tanta población afectada por desnutrición?

Conclusiones

Basados en la respuesta inmune al SARS-CoV-2, los antecedentes históricos, la costo efectividad, y las condiciones particulares de la población Colombiana, los argumentos aquí presentados favorecerían la evaluación individual de la inmunidad al SARS-CoV-2 en la estrategia de priorización de la vacunación. En este sentido, al evaluar, en un modelo matemático, el impacto de la inmunidad humoral individual en función de la edad de quienes se vacunarían, se observó una mejoría en el beneficio marginal por dosis (57). Tratándose de un modelamiento, el estudio no trató el ¿cómo debe hacerse (¿qué método utilizar?).

La discusión y toma de decisión acerca del uso de un método de evaluación de la inmunidad humoral contra SARS-CoV-2, que sea a su vez costo-efectivo, deberían ser consideradas. A pesar de la costo-efectividad, la evaluación serológica previa a la vacunación podría generar desconfianza en la población general en un momento en el que se requiere una aplicación expedita de la vacuna. No existe un antecedente de vacunación masiva con estudio serológico previo. En síntesis, dado que en

realidad la gratuidad no existe y menos en este tipo de estrategias de salud pública donde se tendrá que asumir su costo, cualquier campaña que se adopte debe acompañarse de una estrategia de información asertiva y efectiva tanto en términos de salud como económicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen las opiniones y observaciones de los colegas de la Asociación Colombiana de Inmunología (ACOI) y del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario, y a Gustavo Gámez, de la Universidad de Antioquia, así como aquellos que respondieron el sondeo y nos compartieron sus opiniones. Declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020;33:e00028-20.
2. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. J Autoimmun. 2020;114:102506.
3. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370(6515):eabd4585.
4. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, et al. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19. Preprint. medRxiv. 2020;2020.10.13.20211664.
5. https://twitter.com/JuanMAnayaC/status/1336681065524629507?s=20
6. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225633/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-precise-ses-recommandations-sur-la-priorisation-des-publics-cibles
7. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations-process.html
8. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020;20:363-374.
9. De León-Rodríguez SG, Hernández-Rico B, Olmo-Vázquez GD, Cruz-Dávalos I, Bonifaz LC. SARS-CoV-2: coronavirus previos, respuesta inmune y desarrollo de vacunas. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77:252-261.
10. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. BioRxiv, 2020.11.15.383323.
11. Shrock E, Fujimura E, Kula T, et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. Science. 2020;370:eabd4250.
12. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. Emerg Infect Dis. 2020;26:1478-1488.
13. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. Sci Transl Med. 2020;12:eabc3103.
14. Guo CC, Mi JQ, Nie H. Seropositivity rate and diagnostic accuracy of serological tests in 2019-nCoV cases: a pooled analysis of individual studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(19):10208-10218.
15. Huang M, Lu QB, Zhao H, et al. Temporal antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of coronavirus disease 2019. Cell Discov. 2020;6:64.
16. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Rep Med. 2020;1:100040.
17. Wang K, Long QX, Deng HJ, et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1143.
18. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med. 2020;26:845-848.
19. Xu X, Sun J, Nie S, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China [published correction appears in Nat Med. 2020 Sep;26:1494]. Nat Med. 2020;26:1193-1195.
20. Ministerio de Salud. Colombia adquirió 40 millones de dosis de vacunas contra el COVID-19 Bogotá,2020 [Available from: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-adquirio-40-millones-de-dosis-de-vacunas-contra-el-covid-19.aspx.
21. Flanagan KL, Best E, Crawford NW, et al. Progress and Pitfalls in the Quest for Effective SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccines. Front Immunol. 2020;11:579250.
22. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol. 2020;11:827.
23. Arun Krishnan R, Elizabeth Thomas R, Sukumaran A, Paul JK, Vasudevan DM. COVID-19: Current Trends in Invitro Diagnostics. Indian J Clin Biochem. 2020;35(3):285-289.
24. Chau CH, Strope JD, Figg WD. COVID-19 clinical diagnostics and testing technology. Pharmacotherapy. 2020;40:857-868.
25. Bisoffi Z, Pomari E, Deiana M, et al. Sensitivity, Specificity and Predictive Values of Molecular and Serological Tests for COVID-19: A Longitudinal Study in Emergency Room. Diagnostics (Basel). 2020;10:669.
26. Mercado Reyes, M, Zabaleta G, Rubio VV, Cifuentes HC, Herrera-Hernández A. 2020. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba serológica"SARS-CoV-2 Total (COV2T) Advia Centaur – Siemens". Instituto Nacional de Salud, Colombia. Acceso: http://www.ins.gov.co/Direcciones/Investigacion/Informacionsobrepruebas/Pruebas%20serológicas%20CLIA%20y%20ELISA/2-Validacion_prueba_serologica_SARS-CoV-2_Total_COV2T_Advia_Centaur_Siemens.pdf
27. Bloom BR, Lambert P-H. The Vaccine Book, 2nd edition. Elsevier, 2016.
28. Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, et al. Immunization: vital progress, unfinished agenda. Nature. 2019;575(7781):119-129.
29. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review. J Autoimmun. 2017;83:12-21.

30. Colombo GL, Ferro A, Vinci M, Zordan M, Serra G. Cost-benefit analysis of influenza vaccination in a public healthcare unit. Ther Clin Risk Manag. 2006;2:219-226.
31. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Uniderstanding COVID-19. Immunity. 2020;52:737-41.
32. Metcalf CJE, Ferrari M, Graham AL, Grenfell BT. Understanding herd immunity. Trends Immunol. 2015;36:753-5.
33. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. Clin Infect Dis. 2011;52:911-6.
34. Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. Prev Med. 2012;55:72-7.
35. Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. [Unraveling R_o: considerations for public health applications]. Rev Panam Salud Publica. 2015;38:167-76.
36. Torres-Roman JS, Kobiak IC, Valcarcel B, Diaz-Velez C, La Vecchia C. The reproductive number R0 of COVID-19 in Peru: An opportunity for effective changes. Travel Med Infect Dis. 2020;37:101689.
37. Rasmussen AL. Vaccination is the only acceptable path to herd immunity. Med 2020;1:21–23.
38. Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity - estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. J Infect. 2020;80(6):e32-e3.
39. Chen J, Ye L, Zhou MY, Cheng YR, Wang MW, Feng ZH. Herd immunity and COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24:4064-5.
40. Aschwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. Nature. 2020;587(7832):26-8.
41. Laxminarayan R, John TJ. Is Gradual and Controlled Approach to Herd Protection a Valid Strategy to Curb the COVID-19 Pandemic? Indian Pediatr. 2020;57(6):505-7.
42. Jones D, Helmreich S. A history of herd immunity. Lancet. 2020;396(10254):810-1
43. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. Front Immunol. 2020;11:1817
44. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, et al. A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador [published online ahead of print, 2020 Nov 23]. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30910-5.
45. Cohen JI, Burbelo PD. Reinfection with SARS-CoV-2: implications for vaccines. Clin Infect Dis. 2020 Dec 18:ciaa1866.
46. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R, eds., Autoimmunity: From Bench to Bedside, El Rosario University Press, Bogota (Colombia), 2013.
47. Sze S, Pan D, Nevill CR, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;29:100630.
48. Rodriguez-Villamizar LA, Belalcázar-Ceron LC, Fernández-Niño JA, et al. Air pollution, sociodemographic and health conditions effects on COVID-19 mortality in Colombia: An ecological study. Sci Total Environ. 2020;144020.
49. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020;383(16):1522-1534.
50. Castiblanco J, Anaya JM. Genetics and vaccines in the era of personalized medicine. Curr Genomics. 2015;16:47-59.
51. Lokman SM, Rasheduzzaman M, Salauddin A, et al. Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach. Infect Genet Evol. 2020;84:104389.
52. Chirumbolo S, Bjørklund G, Sboarina A, Vella A. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. Clin Ther. 2017;39(5):894-916.
53. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Nov 21]. Virus Res. 2020;292:198235.
54. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients. 2020 Jul 15;12:2097.
55. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. Clin Microbiol Rev. 2019 Mar 13;32(2):e00084-18.
56. https://www.fundacionexito.org/sites/default/files/publicaciones/Reporte%20Anual%20I%CC%81ndice%20DNC%202020.pdf
57. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. medRxiv 2020.09.08.20190629