



ACTUALIZACIÓN

DE LA ENFERMEDAD

COVID-19

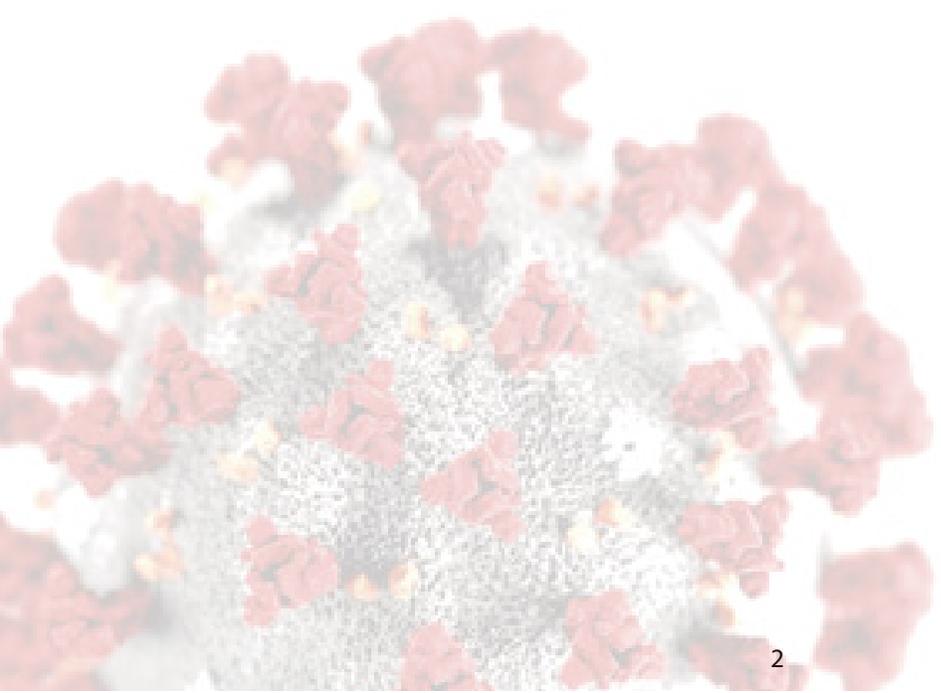
En Latinoamérica:
Su Prevención

Mensaje del Dr. Pío López Presidente SLIPE.

Hace un año y medio no estábamos preparados para enfrentar una pandemia que ha paralizado a todo el planeta en aspectos económicos, políticos, sociales, familiares y personales, por ello es necesario estar al día en adelantos de la ciencia con la patología generada por el COVID-19. Es una obligación de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) cursar una invitación a los expertos del área en América Latina para que nos ilustren con los últimos adelantos en esta área.

Presentamos con este documento información importante y actualizada aportando de esta manera un grano de arena a esta lucha universal contra la enfermedad.

Dr. Pío López
Presidente SLIPE 2019 -2021



Coordinación a cargo de:

- Dr. Pío López
Presidente, SLIPE.
- Dra. Ángela Gentile
Presidente, Comité Académico de Vacunas, SLIPE.
- Dr. Xavier Sáez-Llorens
Miembro Comité Académico de Vacunas SLIPE.

Redactor Médico:

- Dr. Sebastián Ospina Henao.

Bloque	Tema	Ponentes
Apertura	Apertura	Dr. Pío López. Dra. Angela Gentile Dr. Xavier Sáez-Llorens
Introducción	Generalidades de la enfermedad COVID-19 en pediatría	Dr. Eduardo López Medina
Epidemiología de la Enfermedad por COVID-19	Carga de Enfermedad COVID-19 en el mundo y en Latinoamérica	Dr. Rodrigo DeAntonio
	Aspectos del regreso escolar durante la pandemia: manejo de casos y contactos	Dra. Cristina Mariño
	Qué es un variante del virus? Impacto epidemiológico y clínico	Dr. Edwin Asturias
Rol del laboratorio en el diagnóstico de COVID-19: una mirada clínica y epidemiológica	Desafíos e incertidumbres en diagnóstico molecular y no molecular y en respuesta inmune.	Dr. Carlos N. Torres
	Estudios serológicos COVID 19: utilidad epidemiológica y precauciones en el uso diagnóstico	Dr. Miguel O Ryan
Introducción a Vacunas COVID	Tipos de plataformas y sus características	Dr. Xavier Sáez-Llorens

Impacto de las vacunas COVID-19	Aprobación de las autoridades regulatorias: utilización bajo uso de emergencia o licenciamiento post fase 3 cumplida?	Dra. Patricia Saidon
	Vacunación en el Embarazo y en la niñez	Dr. Juan Pablo Torres
	Impacto de las nuevas variantes en la eficacia de las vacunas	Dr. Marco Sáfadi
	Seguridad en las vacunas COVID: como medir ESAVIS. Guías de manejo	Dra. Angela Gentile
	Confianza en las vacunas COVID: rol del personal de salud, medios de comunicación y otros actores	Dra. María Luisa Ávila
Introducción	Cierre y Conclusiones	Dr. Pío López Dra. Angela Gentile

Afiliaciones

1. Dra. Angela Gentile

- Infectóloga Pediatra, Epidemióloga.
- Jefa del Departamento de Epidemiología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- Buenos Aires, Argentina.
- Asesora para la OPS/OMS en Enfermedades Inmunoprevenibles.
- Presidenta de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), 2013-2015.
- Miembro de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas de Argentina (CONASEVA).
- Secretaria de Asuntos Institucionales de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Presidente Comité Académico Vacunas de SLIPE.

2. Dr. Carlos N. Torres

- Infectólogo Pediatra, St Mary's Hospital, Londres.
- MSc en epidemiología y estadística médicas, London School of Hygiene and Tropical Medicine.
- MBA universidad de los Andes.
- Docente Universidad el Bosque, Bogotá.
- Director Médico Cafettor Médica SAS.
- Miembro del Comité de Vacunas de la SLIPE.

3. Dra. Cristina Mariño

- Pediatra Infectóloga.
- Coordinadora de Infectología pediátrica, Hospital Militar Central en Bogotá.
- Profesora Titular de Pediatría e Infectología Pediátrica, Universidad Militar Nueva Granada.
- Coordinadora del Comité de Vacunas Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) y representante de la SCP en el CNPI.
- Secretaria SLIPE 2019-2021

4. Dr. Eduardo López Medina
 - Médico Cirujano especialista en Pediatría en el Miami Children's Hospital.
 - Subespecialidad en Infectología Pediátrica con énfasis en Investigación Clínica y Traslacional.
 - Maestría en Epidemiología de the London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Inglaterra.
 - Programa de Investigación Clínica, Universidad de Harvard, Estados Unidos.
 - Profesor de Pediatría e Infectología en la Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 - Director de Infectología del Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.
 - Director científico del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP), Cali, Colombia.

5. Dr. Edwin Asturias
 - Profesor asociado de pediatría y epidemiología Sección de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas Pediátricas.
 - Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado Centro de Salud Global, Escuela de Salud Pública de Colorado.

6. Dr. Juan Pablo Torres
 - Pediatra, Infectólogo y Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad de Chile con Postdoctorado en Southwestern Medical Center at Dallas, University of Texas, USA.
 - PhD Profesor Asociado y Director de Innovación Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
 - Jefe de la Unidad de Investigación, Coordinador del Programa de Formación de Especialistas en Infectología Pediátrica.

7. Dra. María Luisa Ávila
 - Médica Pediatra de la Universidad de Costa Rica, especializada en Infectología.
 - Jefa del Servicio de Infectología Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica.
 - Profesora asociada de Pediatría y directora del Posgrado de Infectología Pediátrica de la Universidad de Costa Rica.
 - Investigadora afiliada a CIDMA, Escuela de Medicina de Yale University.

8. Dr. Marco Sáfadi
 - Profesor Adjunto y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de Santa Casa de São Paulo.
 - Presidente del Departamento de Infectología de la Sociedad Brasileña de Pediatría.
 - Presidente del Departamento de Inmunizaciones de la Sociedad de Pediatría de São Paulo.

9. Dr. Miguel O´Ryan
 - Pediatra, Infectólogo, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.
 - Miembro de Número de la Academia Chilena de Medicina.
 - Integrante del Consejo Asesor al Ministerio de Salud de Chile para la Pandemia Covid-19.
 - Investigador en el área de interrelación agente-hospedero y vacunas.
 - Actualmente preside el Comité Científico Internacional de World Society for Pediatric Infectious Diseases, WSPID.
 - Miembro del Consejo Ejecutivo de International Society of Infectious Diseases, ISID y Consejero del International Vaccine Institute (IVI).

10. Dra. Patricia Saidon
 - Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
 - Neuróloga. Médica de planta del Servicio de Neurología Hospital General de Agudos “José Ramos Mejía”. Docente adscripta a la Catedra de Farmacología de la UBA.
 - Miembro del grupo de Expertos de la Organización Mundial de la Salud para la redacción del Manual de Buenas Prácticas de Investigación.
 - Miembro del Grupo de expertos del Consejo de Organizaciones Médicas Científicas (CIOMS) para la redacción del libro “CIOMS VI: Seguridad de Medicamentos durante los estudios clínicos”.
 - Miembro de la Comisión Nacional de Terapias celulares dependiente del Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Nación.
 - Miembro del Comité de Ética de la Comisión Nacional Salud Investiga (Ministerio de Salud de Argentina).
 - Asesora en investigaciones con medicamentos del Comité Nacional de Ética, Ministerio de Salud de Argentina.

11. Dr. Pío López.
 - Infectólogo, Pediatra.
 - Profesor titular y jefe del Departamento de Pediatría de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 - Director del Programa de Infectología Pediátrica de la Universidad del Valle.
 - Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), 2019- 2021.
 - Director general del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP), Cali, Colombia.
 - Reconocimiento como investigador emérito de Colciencias.

12. Dr. Rodrigo DeAntonio
 - Director Ejecutivo y Científico Centro de Vacunación e Investigación CEVAXIN, Investigador del SNI (Senacyt), Ciudad de Panamá, Panamá.

13. Dr. Xavier Sáez-Llorens
 - Profesor de Pediatría, jefe de Infectología y director de Investigación Clínica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá.
 - Investigador distinguido del SNI (Senacyt), Panamá.
 - Miembro del Comité Nacional de Bioética en Investigación, Ciudad de Panamá, Panamá.
 - Investigador principal de vacunas en Cevaxin, Ciudad de Panamá, Panamá.

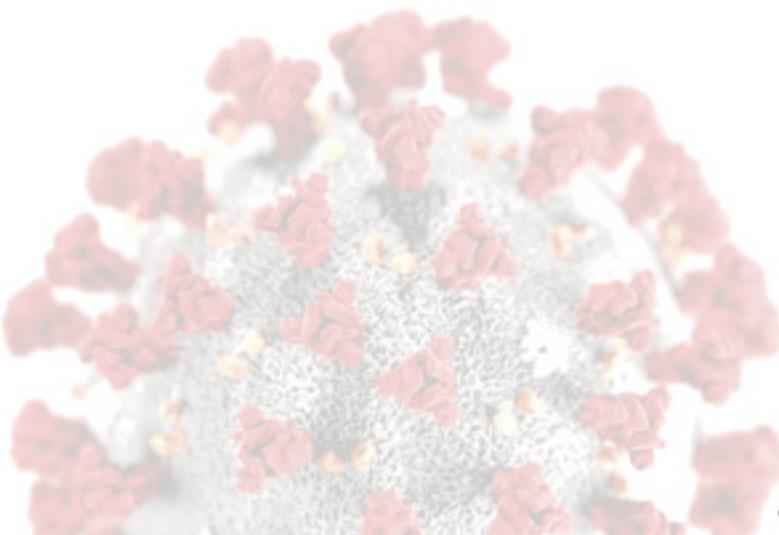


Tabla de Contenidos

Afiliaciones:	4
Abreviaturas:.....	8
Generalidades de la enfermedad COVID-19 en pediatría.....	9
Ponente: Dr. Eduardo López Medina, Colombia.....	9
Carga de Enfermedad COVID-19 en el mundo y en Latinoamérica.....	12
Ponente: Dr. Rodrigo DeAntonio, Panamá.....	12
Aspectos del regreso escolar durante la pandemia: manejo de casos y contactos.....	16
Ponente: Dra. Cristina Mariño, Colombia.....	16
¿Qué es un variante del virus? Impacto epidemiológico y clínico.....	20
Ponente: Dr. Edwin Asturias, Estados Unidos de América.....	20
Comentario de Expertos:.....	22
Desafíos e incertidumbres en diagnóstico molecular y no molecular y en respuesta inmune.....	23
Ponente: Dr. Carlos N. Torres, Colombia.....	23
Estudios serológicos COVID 19: utilidad epidemiológica y precauciones en el uso diagnóstico.....	26
Ponente: Dr. Miguel O´ Ryan, Chile.....	26
Comentario de Expertos:.....	27
Tipos de plataformas y sus características.....	28
Ponente: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Panamá.....	28
Aprobación de las autoridades regulatorias: ¿utilización bajo uso de emergencia o licenciamiento post fase 3 cumplida?.....	31
Ponente: Dra. Patricia Saidon, Argentina.....	31
Vacunación en el Embarazo y en la niñez.....	33
Ponente: Dr. Juan Pablo Torres, Chile.....	33
Impacto de las nuevas variantes en la eficacia de las vacunas.....	34
Ponente: Dr. Marco Sáfadi, Brasil.....	34
Seguridad en las vacunas COVID: como medir ESAVIS. Guías de manejo.....	36
Ponente: Dra. Angela Gentile, Argentina.....	36
Confianza en las vacunas COVID: rol del personal de salud, medios de comunicación y otros actores.....	38
Ponente: Dra. María Luisa Ávila, Costa Rica.....	38
Comentario de Expertos:.....	40
Referencias Bibliográficas:.....	41

Abreviaturas:

- AESI: Evento Adverso de Interés Especial, por sus siglas en inglés.
- AVP: Años de Vida Perdidos por mortalidad.
- CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés.
- COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019.
- ECA-2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2.
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés.
- ESAVI: Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización.
- FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos, por sus siglas en inglés.
- Ig: Inmunoglobulina.
- MSPS: Medidas de Salud Pública y Sociales.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- RBD: Dominio de Unión al Receptor, por sus siglas en inglés.
- Rt: Índice de Reproducción Efectiva.
- RT-PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa, en Tiempo Real, por sus siglas en inglés.
- SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2.
- SLIPE: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
- UCI: Unidad de Cuidado Intensivos.
- UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, por sus siglas en inglés.

Generalidades de la enfermedad COVID-19 en pediatría.

Ponente: Dr. Eduardo López Medina, Colombia.

El CDC de China publicó en febrero del 2020, un reporte de casos de COVID-19 en China continental, el total de la muestra fueron 72.314 casos, siendo la mayor serie de casos reportada hasta ese momento. La publicación indicaba que la mayoría de los pacientes tenían entre 30 y 79 años (87%), el 1% tenía 9 años o menos, el 1% tenía entre 10 y 19 años y el 3% tenía 80 años o más [1]; lo que al día de hoy se mantiene, pues hay una sub-representación de pediatría en los casos totales de la enfermedad.

Producto de lo llamativo que resultaba que la población pediátrica representara menos del 2% de los casos identificados de COVID-19, investigadores de Estado Unidos plantearon la hipótesis que este bajo porcentaje se debía a la expresión diferencial de la ECA-2, el receptor que el SARS-CoV-2 utiliza para entrar en el cuerpo humano; y a partir de esto, realizaron un estudio donde a través de un bio-repositorio de pacientes con y sin asma investigaron los biomarcadores nasales del asma y determinar la expresión del gen ECA2 en el epitelio nasal de 305 pacientes, niños y adultos de entre 4 y 60 años. Entre los resultados encontraron que la expresión de ECA-2 es edad dependiente en el epitelio nasal. Los modelos estadísticos que usaron, demostraron una asociación positiva entre la expresión del gen ECA-2 y la edad, estos a su vez eran independientes del sexo y el asma, lo que puede ayudar a explicar por qué el COVID-19 es poco frecuente en los niños [2].

Mediante un modelo matemático estructurado por edades de los datos epidemiológicos de China, Italia, Japón, Singapur, Canadá y Corea del Sur, un grupo de investigadores estimó que la susceptibilidad a la infección en individuos menores de 20 años era aproximadamente la mitad de la de los adultos mayores de 20 años, y que los síntomas clínicos se manifestaban en el 21% de las infecciones en personas de 10 a 19 años, aumentando al 69% de las infecciones en personas mayores de 70 años [3], lo que les permitió concluir que en los países con estructuras poblacionales más jóvenes (como ocurre en la mayoría de países de Latinoamérica), la incidencia per cápita esperada de casos clínicos iba ser menor que en los países con estructuras de población de mayor edad.

Con el fin de determinar el rol de la edad en la capacidad de transmisión del SARS-CoV-2, un grupo de investigadores analizaron los informes de 59.073 contactos de 5.706 pacientes índice de COVID-19 notificados en Corea del Sur, entre ellos detectaron diagnósticos de COVID-19 en el 11,8% de los contactos domésticos; las tasas fueron más altas para los contactos de los niños que para los adultos. También encontraron la tasa más alta de COVID-19 (18,6%) para los contactos domésticos de niños en edad escolar y la más baja (5,3%) para los contactos domésticos de niños de 0 a 9 años en medio del cierre de las escuelas [4]; lo que junto con otros estudios realizados demostraba que las intervenciones dirigidas a los niños podrían tener un impacto relativamente pequeño en la reducción de la transmisión del SARS-CoV-2, especialmente si la transmisibilidad de las infecciones subclínicas es baja [3].

Sobre las características del COVID-19 en niños, la enfermedad resulta leve. En un estudio retrospectivo [5] realizado en 2143 pacientes menores de 18 años en los que se sospechó (65,9%) o se confirmó (34,1%) que tenían COVID-19 y que fueron notificados a los CDC de China; la edad media fue de 7 años; la mayoría se clasificaron como casos asintomáticas (4,4%), casos leves (50,9%) o moderadas (38,8%), y sólo el 5,9% fueron graves o críticos; dentro de la muestra hubo solo una muerte de un niño

de 14 años. Al igual que la clasificación de casos, la tasa de mortalidad por COVID-19 varía notablemente en función de la edad, oscilando entre 0,3 muertes por cada 1.000 casos entre pacientes de 5 a 17 años y 304,9 muertes por cada 1.000 casos entre pacientes de 85 años o más en EE.UU [6].

La mayoría de las hospitalizaciones asociadas a la enfermedad se producen en adultos mayores, pero la enfermedad grave que requiere hospitalización se da en todos los grupos de edad, incluidos los adolescentes de 12 a 17 años, por lo que también se deben estudiar. Según el informe semanal de morbilidad y mortalidad (MMWR, por sus siglas en inglés), del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, entre los 204 adolescentes que fueron hospitalizados por COVID-19 durante el periodo entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2021, el 31,4% fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), y el 4,9% requirieron ventilación mecánica invasiva; sin muertes asociadas [7].

En un estudio desarrollado por el Comité de Investigación de SLIPE, los investigadores buscaron analizar los factores de riesgo para hospitalización y el requerimiento de una UCI. Hicieron un análisis en 17 sitios de 14 ciudades en 10 países de América Latina, donde incluyeron 1063 pacientes, de los cuales el 52,9% fueron atendidos de manera ambulatoria, 39,5% fueron hospitalizados, y solamente el 7,6% requirió ingreso a UCI. Mediante diferentes modelos estadísticos, encontraron relación entre la admisión hospitalaria y el que la población sea menor de un año, pertenezca a áreas rurales, tenga comorbilidades como enfermedades gastrointestinales crónicas, neurológicas e inmunodeficiencias; presente síntomas como erupciones cutáneas, disnea, hipoxia, convulsiones y deshidratación.

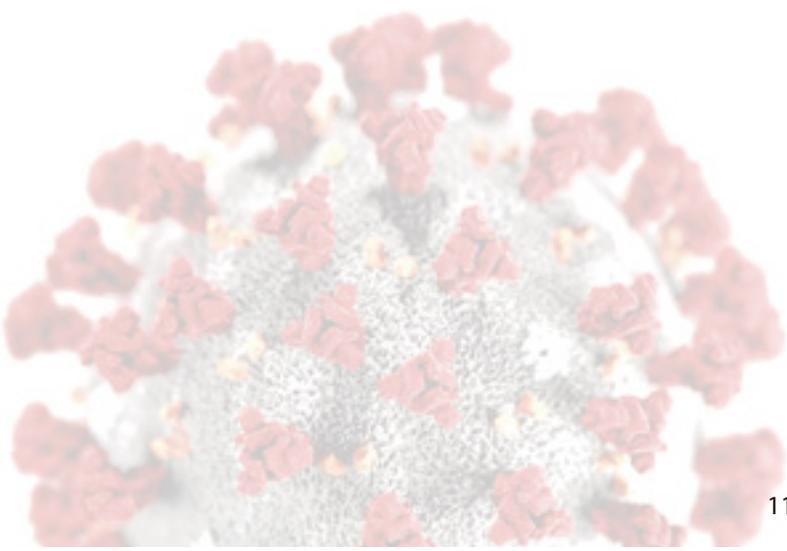
Para evaluar la duración de la respuesta inmune de anticuerpos al SARS-CoV-2, un grupo de investigadores realizó un estudio, donde mediante muestras secuenciales de suero recolectados hasta 94 días después del inicio de los síntomas en 65 pacientes con COVID-19, demostraron seroconversión (IgM, IgA, IgG) en más del 95% de los casos y respuestas de anticuerpos neutralizantes cuando se tomaban muestras más allá de los 8 días posterior al inicio de síntomas; los títulos de anticuerpos neutralizantes disminuyeron tras un pico inicial, cuya magnitud dependía de la gravedad de la enfermedad, por lo que personas con un bajo pico inicial de anticuerpos neutralizantes tenían niveles similares al nivel basal a los 3 meses posterior al inicio de síntomas [8].

Un punto importante que fue evaluado mediante un estudio biomédico, fue la respuesta inmune humoral en el COVID-19. Mediante una cohorte de 87 pacientes evaluados a los 1,3 y 6,2 meses después de la infección por el SARS-CoV-2, los investigadores concluyeron que el número de células B de memoria específicas de RBD permanecía sin cambios a los 6,2 meses después de la infección y presentaban un recambio clonal después de ese periodo de tiempo; por su parte, los anticuerpos que expresaban tenían una mayor hipermutación somática, resistencia a las mutaciones del RBD y una mayor potencia, lo que indica una evolución continua de la respuesta humoral a lo largo del tiempo [9].

Respecto al tratamiento del COVID-19 en niños, la FDA ha avalado el uso de las terapias que han sido estudiadas en adultos y que han demostrado éxito en el tratamiento como tal. En uno de los

estudios más importantes publicados a la fecha sobre el tratamiento del COVID-19 [10], los científicos demostraron que en los pacientes hospitalizados por COVID-19, el uso de dexametasona se asoció a una menor mortalidad a los 28 días entre los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva u oxígeno como monoterapia en el momento de la aleatorización, no así entre los que no recibían ningún tipo de asistencia respiratoria; por lo que su uso debe ser prescrito por un profesional de salud en pacientes hospitalizados y no de manera ambulatoria en pacientes con enfermedad leve.

Sobre el uso de Tocilizumab, en un estudio realizado con 4116 pacientes hospitalizados por COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica [11], se demostró una mejoría en la supervivencia y otros resultados clínicos; estos beneficios se observaron independientemente de la cantidad de asistencia respiratoria y fueron adicionales a los beneficios de los corticoesteroides sistémicos. En cuanto al uso de plasma convaleciente, en otro estudio realizado, se observó un menor riesgo de muerte en el plazo de 30 días en el grupo de títulos altos comparado con en el grupo de títulos bajos entre los pacientes que no habían recibido ventilación mecánica antes de la transfusión y la asociación de los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 con el riesgo de muerte por COVID-19 fue moderada por el estado de ventilación mecánica [12].



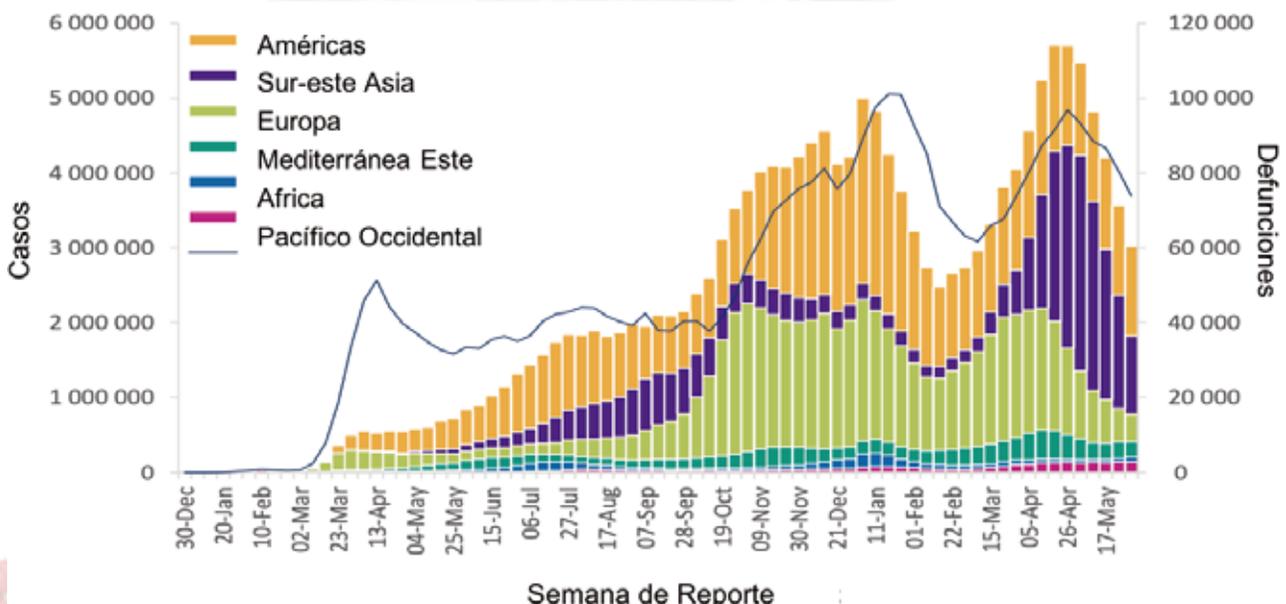
Carga de Enfermedad COVID-19 en el mundo y en Latinoamérica.

Ponente: Dr. Rodrigo DeAntonio, Panamá.

De acuerdo con la OMS, existen seis fases pandémicas que se numeran de la 0 al 5: la Fase 0, (periodo interpandémico) ocurre cuando se reporta la aparición de un nuevo virus y sus primeros contagios ubicados en una misma región; la Fase 1 es cuando la OMS declara oficialmente la pandemia, distintas naciones registran sus primeros casos por importación y promueven medidas básicas de prevención; la Fase 2 ocurre cuando el modo de transmisión del virus deja de ser por importación y comienzan los contagios locales y hay fallecimientos asociados, además se intensifican las medidas de prevención; en la Fase 3 los casos afectan diferentes regiones y el nivel de contagios alcanzan su punto máximo; la Fase 4 es cuando el número de casos nuevos y decesos empieza a disminuir, volviendo gradualmente a una reincorporación a las actividades económicas conservando las medidas preventivas de transmisión y de monitoreo para evitar retroceder a alguna fase anterior; finalmente, la Fase 5 es cuando la OMS declara el fin de la pandemia y se hace una valoración a nivel mundial sobre los efectos del virus [13].

Actualmente nos mantenemos en la Fase 3 de la pandemia y en Latinoamérica nos encontramos en una tercera ola pandémica, según los datos de la OMS [14], desde el mes de marzo de 2021, se han venido intensificando la cantidad de casos reportados en las Américas, seguidos por el Sur-este Asiático, especialmente India; mientras que Europa se presenta ya en una fase de descenso en el número de casos en el mismo período de tiempo. En cuanto a las defunciones y el índice de letalidad en Latinoamérica, países como México, Perú, Ecuador y Bolivia encabezan los registros, sin embargo, esto es variable y depende de la robustez con la que cuenten los sistemas de reportes sanitarios de cada país, tal como se puede observar en la Figura 1 [14].

Figura 1: Situación global COVID-19 - Casos y defunciones por Región.



Sobre los escenarios de transmisión para la toma de decisiones, la OMS publicó a finales del 2020 el documento "Consideraciones para aplicar y ajustar medidas de salud pública y sociales (MSPS) en el contexto de la COVID-19" [15], en el cual se dan recomendaciones sobre las MSPS e indica que deben revisarse y adaptarse periódicamente, siendo una herramienta para tomar decisiones de forma ágil basándose en evaluaciones continuadas de la situación ya bien sea a nivel regional o local por distritos o provincias. Entre las MSPS figuran las relativas a la protección personal; las ambientales; las de vigilancia y respuesta; las de distanciamiento físico; y las relacionadas con los viajes internacionales.

Dentro de los indicadores epidemiológicos para evaluar el nivel de Transmisión Comunitaria, la recomendación de la OMS es emplear índices de acuerdo a la disponibilidad de información que se obtenga regularmente, y de esta manera poder tomar decisiones, tal como se observa en la Figura 2 [15]. Actualmente los más usados en la región son: la incidencia de casos, que promedia los casos nuevos semanales confirmados por 100,000 habitantes y de acuerdo a los valores que se obtengan, se define el nivel de transmisión comunitaria que hay; la tasa de mortalidad, en la que se promedia el número de muertes semanales atribuidas a COVID-19 por 100,000 habitantes; y el índice de positividad que promedia a lo largo de un período de dos semanas los casos reportados como positivos sobre el total de muestras analizadas. Dos indicadores ampliamente usados son el índice de reproducción efectiva (R_t) que corresponde a la cantidad de personas que puede contagiar un caso positivo por COVID-19 tomando en cuenta la población susceptible a la infección y este se asocia al tiempo de duplicación, que es el número de días requeridos para doblar el número total de casos activos a medida que avanza la epidemia [15].

Acerca de los indicadores epidemiológicos usados para evaluar el nivel de capacidad y desempeño del sistema de salud, los que han sido ampliamente usados en la región son: porcentaje de camas hospitalarias ocupadas, tasa de letalidad de los casos hospitalizados resueltos, número de personas que se sometieron semanalmente a pruebas diagnósticas por 1,000 habitantes en las últimas dos semanas, el porcentaje de casos con trazabilidad, y el porcentaje de camas de UCI ocupadas [15].

De acuerdo a los indicadores antes mencionados, los países de la región que actualmente se encuentran con una fuerte transmisión comunitaria son: Brasil, Argentina, Colombia, Chile, Uruguay, Paraguay, Bolivia y Costa Rica, que, al momento de analizar la situación epidemiológica, la tasa de incidencia concuerda en la mayoría de países con la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes [16]. En cuanto al R_t por país, que permite proyectar lo que va a ocurrir en las próximas dos semanas, según los datos de Imperial College [17], Chile, Bolivia, Uruguay, Colombia, Argentina, Brasil, Paraguay, República Dominicana, Guatemala y Panamá, continuarían con una tendencia al incremento de casos.

Sobre las estrategias en el manejo de las pandemias, hay dos conceptos que se deben manejar para lograr alcanzarlos: el primero, es la supresión, que se trata de reducir el R_t por debajo de 1 y así reducir el número de casos a niveles bajos o incluso eliminar la transmisión de persona a persona; el segundo, la mitigación, que busca reducir el impacto de la epidemia en la salud, con un R_t lo más bajo posible pero no menor a 1, sin lograr eliminar por tanto la transmisión sino mantenerla en niveles que no pongan en riesgo la capacidad sanitaria. Estos dos conceptos son aplicables pues junto con medidas no farmacológicas (lavado de manos, medidas sociales, disminución del contacto físico, uso de tapabocas, etc.), los tratamientos efectivos y la vacunación como tal, evitan

que se generen picos de contagios en el corto plazo y permite ganar tiempo para lograr mayores coberturas de inmunización [18].

Figura 2: Escenarios de transmisión para Toma de decisiones

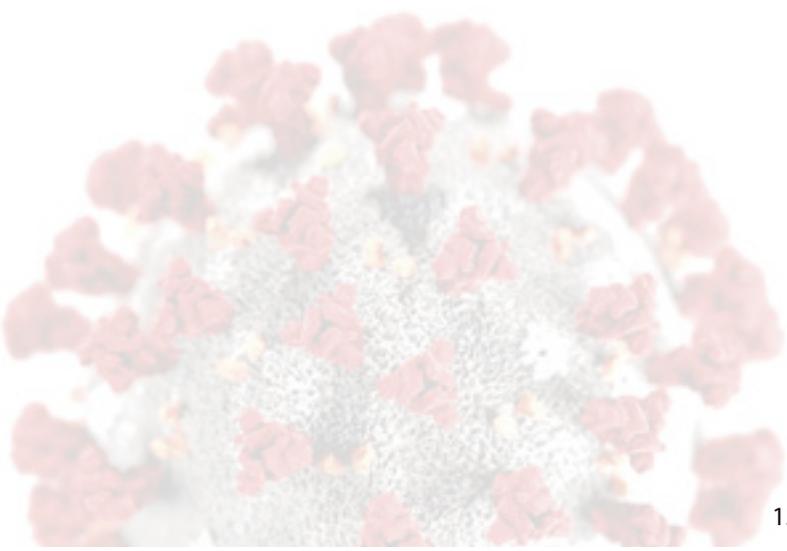
Nivel de transmisión	Capacidad de respuesta		
	Adecuada	Moderada	Limitada
Ningún caso	0	0	1
Casos importados/ esporádicos	0	1	1
Agrupamientos de casos	1	1	2
Comunidad - TC1	1	2	2
Comunidad - TC2	2	2	3
Comunidad - TC3	2	3	3
Comunidad - TC4	3	3	4

Nivel situacional				
0	1	2	3	4
Sin transmisión conocida del SARS-CoV-2 en los últimos 28 días. El sistema de salud y las autoridades de salud pública están preparados. No deberían existir limitaciones en las actividades cotidianas.	Se han implantado medidas básicas para contener la transmisión o la epidemia se está controlando con para manejar los casos o clusters de casos, con una interrupción localizada limitada y transitoria de la vida social y económica.	incidencia comunitaria o riesgo de transmisión comunitaria más allá de los clusters. Puede ser necesario adoptar medidas complementarias; sin embargo, la interrupción de las actividades sociales y económicas puede seguir siendo limitadas	Transmisión comunitaria con poca capacidad de respuesta y riesgo de sobrecarga de los servicios de salud. Puede ser necesario implantar una mayor combinación de medidas para contener la transmisión, manejar los casos y garantizar el control de la epidemia.	Epidemia no controlada con poca capacidad o sin capacidad suplementaria de respuesta disponible del sistema de salud, y en consecuencia se necesitan medidas amplias para evitar la sobrecarga de los servicios de salud y reducir el exceso de morbilidad y mortalidad.

Las estrategias de control de la pandemia se deben basar entre otros, en los modelos ya bien sean estadísticos o matemáticos para la toma de decisiones; los primeros son útiles para estimaciones a corto plazo; mientras que los segundos, pronostican o simulan futuros escenarios de transmisión bajo varios supuestos sobre los parámetros que rigen la transmisión, la enfermedad y la inmunidad a corto y largo plazo por lo que evalúan estrategias de control [19]. Un grupo de expertos en Reino Unido ha utilizado un modelo matemático estructurado por edades de la transmisión del SARS-CoV-2, evaluando diferentes estrategias de ordenación de las vacunas para identificar a qué grupo de la sociedad se debía vacunar primero con el fin de lograr un objetivo sanitario específico; en las conclusiones definieron 5 factores principales que influirían en el éxito del programa de vacunación: el primero fueron las características de las vacunas, pues reducen la susceptibilidad y, previenen la transmisión posterior

con una reducción mucho mayor de la mortalidad; el segundo, es la eficacia de la vacunas, ya que a mayor eficacia, mayor protección de las personas y mayor protección dentro de la población; el tercero es el índice de reproducción efectiva, que se logra una vez que se completa el programa de vacunación; el cuarto es la proporción de la población vacunada; y finalmente, la forma de priorizar la vacunación para grupos de riesgo [20].

En cuanto a la carga de la enfermedad, la cual se define como la diferencia entre una situación ideal, sin enfermedades ni discapacidad, y el estado de salud actual acumulado. Esta describe como tal las consecuencias totales y acumuladas de una enfermedad definida con respecto a las discapacidades en una población; estas consecuencias incluyen la salud, aspectos sociales y costos para la sociedad [21]. Un grupo de investigadores realizó un estudio donde analizaron todos los países con al menos una muerte relacionada con el COVID-19 (81 a la fecha del estudio) y encontraron que, en total, se habían perdido 20.507.518 años de vida a causa de la COVID-19 entre los países analizados, debido a 1.279.866 muertes por la enfermedad. La media de los AVP por cada muerte fue de 16 años y encontraron también que, en los países más afectados y altamente desarrollados, el COVID-19 es entre 2 y 9 veces mayor que el de la gripe estacional común, entre 2 y 8 veces las tasas de AVP relacionadas con accidentes de tráfico, entre un cuarto y la mitad de las tasas de AVP atribuibles a las afecciones cardíacas en los países (con tasas tan altas como el doble de las afecciones cardíacas en América Latina) [22].



Aspectos del regreso escolar durante la pandemia: manejo de casos y contactos. Ponente: Dra. Cristina Mariño, Colombia.

Basados en lo que se sabía sobre la alta transmisión del virus de la influenza en los colegios y a sus contactos familiares, al inicio de la Pandemia de COVID-19 se consideró que el comportamiento del SARS-CoV-2 y su diseminación por parte de los niños iba a tener un comportamiento muy similar a la influenza y pareció natural que los gobiernos y entes responsables decidieran cerrar las escuelas para intentar frenar o prevenir la transmisión, cuando aún no se tenía información científica de calidad disponible. Para mayo del 2020, la UNESCO calculó que el 60% de los estudiantes a nivel mundial vieron su educación interrumpida por el cierre de escuelas durante el periodo de pandemia. A medida que se empezaron a comprender las características clínicas y la epidemiología del COVID-19, se hizo cada vez más evidente que, en comparación con la influenza y la mayoría de las demás infecciones respiratorias, los niños no tenían un rol protagónico en la transmisión y portación del SARS-CoV-2, adicional que tienen menor posibilidad de experimentar la presentación clínica severa de la enfermedad [23].

Mediante múltiples estudios realizados, se sabe que los niños rara vez son la principal fuente de transmisión secundaria en el hogar o en entornos de cuidado infantil y escolar, y es más probable que contraigan el virus de un miembro adulto del hogar, esto relacionado en parte por el entorno cerrado de los hogares [24]. Un estudio realizado en Tokio, Japón, mediante el análisis de un total de 110 casos entre 11 clústeres y casos esporádicos, demostró que la probabilidad de que un caso primario transmitiera el COVID-19 en un entorno cerrado era 18.7 veces mayor en comparación con un entorno al aire libre, con lo que reforzaron la teoría que los entornos cerrados durante las cuarentenas y confinamiento contribuyen a la transmisión secundaria de COVID-19 y promuevan eventos de superdifusión [25].

Aunque los niños se infectan usualmente por contacto con adultos convivientes positivos para SARS-CoV-2, varios estudios muestran que el riesgo general de contagios para niños es menor que para adultos residentes en el mismo hogar. En un meta-análisis de 54 estudios con 77.758 participantes, las tasas de contagios secundarios en el hogar fueron mayores en los contactos adultos (28,3%) que en los contactos infantiles (16,8%), lo que sugiere que los hogares son lugares importantes para la transmisión del SARS-CoV-2 [26]. En otro estudio realizado a niños y adultos asintomáticos que consultaron a urgencias por patologías no infecciosas a un hospital en Milán, Italia, se les realizó una prueba PCR por SARS-CoV-2, y se documentó que alrededor del 1% de los niños y el 9% de los adultos asintomáticos por SARS-CoV-2 eran positivos para el virus; adicional a que los niños portaban el virus con menos frecuencia que los adulto [27].

Sobre el rol de los niños en la transmisión del SARS-CoV-2 a los adultos, diferentes estudios y revisiones se han realizado. En junio del 2020, se publicó una revisión bibliográfica de los estudios publicados a esa fecha que investigaban el papel de los niños en la transmisión del SARS-CoV-2 y encontraron que los resultados preliminares de los estudios basados en la población y en las escuelas sugerían que los niños podían infectarse o infectar a otros con menor frecuencia [28]. Otra revisión sistemática, demostró que los niños representaban una pequeña fracción de los casos de COVID-19 y en su mayoría tenían contactos sociales con compañeros o padres, más que con personas mayores con

riesgo de enfermedad grave, por su parte, los estudios de transmisión en el hogar mostraron que los niños rara vez eran el caso índice y los estudios de casos sugirieron que los niños con COVID-19 rara vez causaban brotes [29].

La suspensión de la enseñanza presencial y el cierre de escuelas durante la pandemia de COVID-19 ha suscitado preocupación por las consecuencias en el aprendizaje de los niños, que no solo son académicas si no sociales, psicológicas y físicas, entre otras. En un experimento natural que tuvo lugar en los Países Bajos, donde evaluaron el efecto del cierre de escuelas en el rendimiento escolar de las escuelas primarias utilizando datos previo a la pandemia, se observó que los alumnos progresaron poco o nada mientras aprendían desde casa, aún cuando los Países Bajos representan el "mejor caso" pues tuvieron un cierre breve, cuentan con una financiación escolar equitativa y con tasas de acceso a internet con coberturas casi nacionales [30].

Los cierres escolares vinieron a exacerbar los problemas y las desigualdades arraigadas dentro de las naciones, perjudicando desproporcionadamente a los niños y las familias que desde antes de la pandemia eran los más vulnerables [31].

Cuando se dió inicio con la reapertura de escuelas y colegios, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades emitió un documento donde indicó que las investigaciones realizadas sobre los casos de COVID-19 en los colegios sugería que la transmisión niño-niño era poco común y no era la primera causa de infección por SARS-CoV-2 en quienes el inicio de la infección coincide con el periodo en el cual están asistiendo al colegio en especial en preescolares y primaria, adicional a que los niños muy probablemente contraían el virus en sus hogares por contacto con familiares infectados y la transmisión estaba más relacionada a eventos sociales ligados a la vida escolar o universitaria, que a los salones de clase propiamente, finalmente hicieron énfasis en que la evidencia disponible a esa fecha indicaba que el cierre de las instituciones era poco probable que fuera una medida de control aislada efectiva para disminuir la transmisión del virus [32].

Con la reapertura gradual de las escuelas y colegios, también se empezaron a demostrar los beneficios que ello representaba; entre los diferentes logros a los se destacan:

- Logros escolares, teniendo en cuenta que el cierre prolongado de las escuelas puede dar lugar a una reversión en los programas educativos y el desempeño académico de los niños;
- Logros socio-económicos, pues la asistencia de los niños a la escuela permite que los padres trabajen
- Logros en seguridad y protección, dado que muchos niños dependen de la escuela para su nutrición, el apoyo de salud que pueden brindar y la seguridad mediante el apoyo de bienestar infantil.

Sobre las estrategias para el cierre y la reapertura de colegios, estas varían de un país a otro y de una región a otra, con acciones tales como:

- Cierres parciales (donde se restringe el tamaño de los grupos).
- La apertura de clases solo para grupos específicos de edad.
- La alternancia educativa por cohortes.

Dentro de las recomendaciones para la prevención y el control de infecciones y brotes de SARS-Co-V-2 en los colegios, se debe tener como regla la identificación del riesgo, de la mano con la asesoría del riesgo y la evaluación de cada colegio para la implementación de medidas teniendo en cuenta características especiales, tales como la evaluación y gestión de estudiantes enfermos, maestros y otro personal escolar, donde se insta a implementar la política de "quedarse en casa si no está bien", dejar de lado el requisito de la nota del médico como justificante de las ausencias y la implementación de procedimientos y capacidades para aislar a los estudiantes y al personal enfermos.

Según la OMS, las decisiones sobre por qué, cuándo y cómo reabrir las escuelas deben tener en cuenta lo siguiente:

1. Las situaciones de movimiento y transporte, tomando en cuenta las restricciones de movimiento y la capacidad de los niños para viajar hacia y desde la escuela de manera segura;
2. La tendencia en los casos de la COVID-19 en el área (en aumento o en disminución)
3. El nivel de colaboración y coordinación entre la escuela, los padres y las autoridades locales de salud pública;
4. Valorar personal y niños en riesgo de enfermedad grave, definido como personal de edad avanzada y/o con comorbilidades subyacentes.

Al momento de hacer un análisis de las guías emitidas por los entes responsables de cada país de la región, se encuentra que todas tienen en común los siguientes aspectos acerca de las estrategias de mitigación para disminuir el COVID-19 en el ambiente escolar:

- Distanciamiento físico, con el fin de disminuir el número de contactos; lavado regular de manos; uso de mascarillas (tapabocas);
- Etiqueta respiratoria (protocolo de tos y estornudo);
- Evitar el contacto con superficies y después con ojos boca y nariz;

Un punto ampliamente discutido es la vacunación, que la UNICEF, desde la producción y comercialización de los primeros lotes, ha pedido que se dé prioridad a los maestros en la vacunación contra el COVID-19, una vez que se haya vacunado al personal de salud de primera línea y a las poblaciones de alto riesgo.

Las definiciones de casos, son dinámicas y dependen de cada país, sin embargo, dentro de las guías latinoamericanas contrastadas con las de la CDC, comparten características muy similares. A grosso modo se describen 4 escenarios:

1. Caso sospechoso, cuya definición se basa en los síntomas cardinales relacionados con COVID-19 (fiebre, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, fatiga, entre otros);
2. Caso probable, que corresponde a un paciente que cumple criterios clínicos (caso sospechoso) y es un contacto de un caso probable o confirmado o está incluido en un clúster de COVID-19
3. Caso confirmado que es el diagnóstico de laboratorio (en la mayoría de los casos son pruebas de biología molecular);
4. Caso contacto que puede ser de alto riesgo (una persona que tiene contacto cara a cara, menos de 2 mts, con un caso de COVID-19 positivo por más de 15 minutos o no protegido con secreciones de tos o estornudos) o bajo riesgo (tener un contacto con un caso de COVID-19 positivo dentro de 2 mts durante menos de 15 minutos).

Una vez se tiene un caso diagnosticado de COVID-19 en un colegio o escuela, lo primero que debe buscarse es interrumpir la cadena de transmisión y esto se logra mediante una identificación rápida del caso índice, el diagnóstico y gestión de los casos, y la identificación y seguimiento de los contactos; una vez controlado, se debe reforzar en la prevención de brotes y el control de los entornos sanitarios, así la sensibilización en la población, y tener siempre presente la comunicación de riesgos. Incluso cuando la transmisión es comunitaria, la localización de contactos debe priorizarse para grupos de mayor riesgo, poblaciones vulnerables y para periodos de monitoreo reducidos.

Ante la pregunta ¿Cuándo se debe cerrar una escuela?, se debe considerar que el cierre generalizado de escuelas debe ser un último recurso y debe considerarse sólo si las medidas para contener la propagación de la enfermedad fueron insuficientes; adicional que en los casos que se usan, y mientras haya transmisión comunitaria, es muy difícil establecer que el contagio ocurrió dentro de la escuela, por lo que las medidas de mitigación, prevención y monitoreo deben acatarse y seguirse para alcanzar buenos resultados.

¿Qué es un variante del virus? Impacto epidemiológico y clínico

Ponente: Dr. Edwin Asturias, Estados Unidos de América.

Las mutaciones son un proceso de selección natural que ocurre en el proceso evolutivo; el apareamiento de nuevas mutaciones es inversamente proporcional al tamaño de la población del organismo, así como a su tasa de reproducción; esto explica por qué los organismos eucariotas, como los mamíferos, tienen tasas de mutación más lentas, pues los tamaños poblacionales no son muy altos al igual que las tasas de reproducción, en comparación con los virus, que debido al genoma pequeño que tienen, las tasas de reproducción son muy altas.

Hay diferentes mecanismos mediante los cuales los virus mutan; en el caso del SARS-CoV-2, al ser un virus ARN no segmentado, mucha de la recombinación que ocurre se da cuando dos virus con una divergencia en la población que infectan, entran a la célula y se producen copias pegadas de diferentes segmentos del virus y así se genera una nueva variante. Las consecuencias de estas mutaciones son básicamente la creación de genotipos ventajosos, la remoción de mutaciones deletéreas para el mismo virus (esto es lo que va condicionar que eventualmente las variantes desaparezcan o se vuelvan menos hábiles), y la reparación de genomas defectuosos que fueron creados [33].

El genoma del SARS-CoV-2 es un genoma extenso, de 29 900 nucleótidos, con 13 regiones con información genética (ORFs), 16 proteínas no estructurales, 4 proteínas estructurales, y 6-7 proteínas accesorias; esto provoca que sea un virus que naturalmente tiende a cometer errores en su reproducción, sin embargo, tiene una polimerasa hábil para reparar constantemente el genoma lo que hace que el virus cada vez sea más capaz de corregirse. Uno de los segmentos con los que cuenta y es en el que se han documentado la mayor parte de las mutaciones, es el segmento de la espiga, que es una proteína que cuenta con un RBD, que es la parte más externa del virus, lo que provoca que la mayoría de anticuerpos que se producen de manera natural contra la infección, vayan dirigidos a este dominio [34].

Hay tres tipos de variantes que deben tenerse claro sus conceptos: 1. Variante de interés: es aquella en la cual hay presencia de marcadores genéticos específicos asociados con cambios en la unión del receptor, presentan una neutralización reducida por anticuerpos generados contra infecciones o vacunas previas, y una eficacia reducida de los tratamientos, con un impacto diagnóstico y una transmisibilidad potencialmente mayor con un agravamiento de la enfermedad 2. Variante de preocupación: es aquella en la que se evidencia un aumento en la transmisibilidad, hay un agravamiento en la presentación de la enfermedad y una reducción significativa de la neutralización por los anticuerpos 3. Variante de alta consecuencia: en esta hay una evidencia clara que las medidas de prevención o contención médica han reducido significativamente la eficacia en relación con variantes anteriores.

A junio del presente año, se han declarado por la CDC [35] variantes de interés: Eta (B.1.525) del Reino Unido, Iota (B.1.526) de Estados Unidos, B.1.526.1 de Nueva York, Estados Unidos; las de la India: B.1.617, Kappa (B.1.617.1), Delta (B.1.617.2), B.1.617.3; y la Zeta (P.2) de Brasil. En cuanto a las variantes de preocupación están la Alfa (B.1.1.7) del Reino Unido, Beta (B.1.351) de Suráfrica, Épsilon (B.1.427 y B.1.429) de California, Estados Unidos, Gama (P.1) de Japón y Brasil. Y aún no hay reportadas variantes de alta consecuencia.

Las primeras mutaciones fueron detectadas casi al mismo inicio de la pandemia, cuando aparecieron un promedio de dos mutaciones por mes, rango esperado en este virus en términos de su genoma y la transmisibilidad que representa. La primera mutación fue la D614G en el Reino Unido, seguida de la N439K, la cual aumenta la afinidad por el receptor ECA-2 lo que la genera mayor apego al cuerpo humano. La mayoría de las mutaciones se sospecha que ocurren por un escape de diferentes infecciones crónicas y la mayoría de las mutaciones como es natural, ocurren en el RBD.

El impacto clínico de las mutaciones se puede evaluar mediante pruebas de neutralización viral, que sirven como correlativo de la eficacia de las vacunas. En un estudio, los investigadores midieron la actividad neutralizadora de las muestras de suero obtenidas de 14 personas convalecientes y de 49 receptores de una de las dos vacunas diferentes basadas en la espiga: una de ARNm (ARNm-1273, Moderna) y otra de nanopartículas proteicas (NVX-CoV2373 Novavax). Se seleccionaron muestras de ARNm-1273 que representaban títulos de neutralización altos, medios y bajos. Las muestras de NVX-CoV2373 se seleccionaron al azar y no se preseleccionaron en función de los títulos de anticuerpos. La actividad neutralizadora de todas las muestras de suero se probó contra la variante B.1.429 y una variante Sudafricana. En comparación con la variante D614G, descubrieron que B.1.429 era aproximadamente de 2 a 3 veces menos sensible a la neutralización por el suero de convalecientes y por las muestras de suero obtenidas de personas vacunadas, mientras que B.1.351 era aproximadamente de 9 a 14 veces menos sensible a la neutralización [36], este estudio es importante en cuanto evidencia la utilidad e importancia de las pruebas de neutralización como medidores de eficacia de las vacunas ante las nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Respecto a las consecuencias clínicas y epidemiológicas de las variantes del SARS-CoV-2 emergentes hasta junio de 2021, se destaca que la variante Alfa es la más prevalente, reportada en 142 países con un aumento en la transmisibilidad del 50% y del 55% en la severidad, con una neutralización por anticuerpos similar a la variante original, siendo llamativo pues todas las otras variantes tienen una menor neutralización reportada. La variante Beta se ha reportado en 95 países, es la única que no tiene datos sobre la transmisibilidad, y ya tiene consigo la mutación E484K. La variante Épsilon se ha documentado en 41 países con un aumento del 20% de la transmisibilidad, siendo la única sin datos sobre el aumento o la disminución de la severidad. La variante Gama se ha reportado en 53 países y la delta en 69, con una característica sobre las otras y es que la neutralización por anticuerpos es de 3 a 7 veces menor que la cepa original [37].

Comentario de Expertos:

- La pandemia de COVID-19 continúa representando un problema de salud pública global, generando una alta morbi-mortalidad y un impacto social, económico, educativo, cultural, entre otros, que no se puede dejar de lado, buscando un abordaje integral de la enfermedad.
- Existen una diversidad de herramientas epidemiológicas que deben soportar el proceso de toma de decisión que permitan monitorear y evaluar intervenciones durante las diferentes fases de la pandemia, sin embargo, se requiere el fortalecimiento y disponibilidad de forma abierta de los diferentes sistemas de información para asegurar el uso y aplicación de estas herramientas, así como del recurso humano en los países que fomenten iniciativas de inteligencia epidemiológica.
- Se deben establecer iniciativas a nivel nacional e internacional para continuar la vigilancia epidemiológica que permita evaluar el impacto y la efectividad de las estrategias de inmunización implementadas en los diferentes países de la región.
- Las escuelas son un reflejo de la situación epidemiológica en la transmisión comunitaria, mas no la causa de los brotes como tal, esto se ve apoyado con varios estudios pediátricos sobre transmisión que indican que los adultos convivientes son la principal fuente de infección para los niños, por tanto, la transmisión de un niño a otros en las escuelas es poco frecuente.
- El cierre de las escuelas ha tenido importantes consecuencias personales y psicosociales para los niños y sus familias; por lo que se deben analizar indicadores no solo epidemiológicos si no también sociales, como la vulnerabilidad social, el acceso a internet, la deserción escolar, entre otros, al momento de la toma de decisiones respecto al cierre de las escuelas.
- SLIPE recomienda como sociedad no volver a cerrar escuelas; se debe reforzar el trabajo intersectorial entre el Ministerios de Salud y el de Educación de cada país con el fin de identificar riesgos e implementar estrategias de mitigación para la apertura de las escuelas. En el contexto de un rebrote, y cuando sea estrictamente necesario, las escuelas deben ser las últimas en cerrar y las primeras en abrir.
- En las escuelas y colegios se deben tener los procedimientos detallados sobre cómo actuar ante la aparición de un caso sospechoso y/o confirmado de COVID-19, para poder proceder con el rastreo de contactos y la respuesta inmediata. Se requiere instruir de igual manera al personal docente y no docente acerca de los protocolos que deben seguirse para minimizar los riesgos de transmisión durante el tiempo de permanencia en la institución, con planificación de monitoreos permanentes.
- Las variantes de SARS-CoV-2 son como tal eventos naturales evolutivos esperables del virus, sin embargo, se deben hacer estudios de variantes para fortalecer los datos de circulación de las variantes del virus en los países y la región; al igual que los estudios de efectividad de las vacunas, en el contexto actual.
- La mayoría de variantes emergentes pueden ser neutralizadas por las vacunas disponibles (las de ARN mensajero más que las de vectores virales o inactivadas), por lo que la vacunación masiva con por lo menos una dosis de la vacuna contra COVID-19 puede prevenir la emergencia de variantes.

Desafíos e incertidumbres en diagnóstico molecular y no molecular y en respuesta inmune.

Ponente: Dr. Carlos N. Torres, Colombia.

Las respuestas inmunitarias humorales al SARS-CoV-2 están mediadas por anticuerpos dirigidos a las glicoproteínas de superficie virales, principalmente la glicoproteína de espiga y la proteína de la nucleocápside; dichos anticuerpos neutralizan la infección viral de células y tejidos humanos que expresan la ECA-2. Por su parte, en la inmunidad celular, la proporción de células T CD38+, y HLA-DR+ (tanto CD4+ como CD8+) con un aumento durante los primeros 7-10 días de la infección por SARS-CoV-2. Los anticuerpos neutralizantes funcionales específicos del SARS-CoV-2 que se producen tras la infección, la vacunación o ambas (glicoproteína anti-espiga y anti-RBD) se consideran importantes para la neutralización y eliminación del virus, así como las respuestas IgM, IgA e IgG específicas del virus en los días posteriores a la infección [38]. En cuanto al control de la reinfección, termina siendo dependiente de manera predominante por las células T, que es de predominio Th1 (IFN-gamma) sobre Th2.

Existen dos tipos de pruebas diagnósticas para COVID-19: las pruebas basadas en ácido nucleico y las basadas en ensayos serológicos. Las primeras permiten detectar ya bien sea el ARN viral, que puede ser por RT-PCR o por pruebas isotérmicas. Las segundas permiten detectar los anticuerpos mediante pruebas como ELISA, LFA o Inmunotransferencia. La RT-PCR para SARS-CoV-2 es el estándar de oro en la detección del virus, es la prueba más ampliamente disponible y utilizada, con una buena sensibilidad y especificidad, donde la sensibilidad depende también del tipo y calidad la de muestra y varía ampliamente. Dado que es un procedimiento basado en el laboratorio, requiere equipo sofisticado, personal entrenado y planeación logística para el envío de pruebas y los resultados. Los resultados pueden ser expresados de manera cualitativa o cuantitativa. En la vida real, las demoras son muy comunes en todas partes del mundo debido a la demanda incrementada que crea cuellos de botella y muchas veces la capacidad es superada, presentándose escasez de primeras y otros reactivos [39].

Dentro de otras pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, están la amplificación isotérmica que incluye la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y las repeticiones palindrómicas interespaciadas agrupadas regularmente (CRISPR). La primera presenta una mayor facilidad de ejecución, pues no requiere de un equipo específico, pueden utilizarse diferentes especímenes incluyendo la saliva como muestra; esta resulta más barata, permite una detección rápida y sensible de targets, así como una fácil interpretación, con una alta sensibilidad y especificidad. La segunda, puede conjugarse con LAMP, y resulta de igual manera rápida, con un bajo costo, con resultados positivos tempranamente y dentro de los dispositivos aprobados se encuentra el Sherlock (Cas13a) y el DETECTR [40].

Los tests antigénicos (AgPOCTs) por su facilidad de uso y el tiempo corto para los resultados, gozan de popularidad y existe un creciente interés por su utilidad y rendimiento. A medida que algunas AgPOCT están disponibles, aumenta el interés por su utilidad y rendimiento. En un estudio realizado en Alemania, los investigadores compararon la sensibilidad y especificidad analítica de siete dispositivos de AgPOCT disponibles en el mercado y encontraron que el rango de sensibilidad de la mayoría se solapaban con las cargas virales de SARS-CoV-2 que se observan normalmente en la primera semana de los síntomas, que marca el periodo infeccioso en la mayoría

de los pacientes. El rango de detección oscila entre 2 a 9 millones de copias virales/ml, que se aproximan a las concentraciones de virus en las que los pacientes son infecciosos podrían permitir camino más rápidos en la toma de decisiones en diversos ámbitos de la atención sanitaria y la salud pública como tal [41], sin embargo, su utilidad disminuye en casos de pacientes asintomáticos y/ o con menores cargas virales o si se realizan muy precozmente luego del contacto con el virus o luego del día 11.

Existen varios tipos de pruebas serológicas para medir la respuesta humoral al virus. Dentro de ellas se incluyen: ELISA, quimioluminiscencia (CIA) en suero, plasma, sangre total o seca y las pruebas de flujo lateral (LFATs). Pueden medir IgG/M/A o total y ser dirigidas a diferentes targets como la Proteína S o N. Estas pruebas no reemplazan las pruebas virológicas y no deben utilizarse para establecer la presencia o ausencia de infección aguda por SARS-CoV-2, pueden detectar diferentes tipos de antígeno: N (más abundante), S de longitud completa (S1+S2) o parcial (S1 o RBD), varían ampliamente en las características de rendimiento individuales y son las proteínas las que determinan la especificidad y la reacción cruzada con otros coronavirus. En general, las pruebas de anticuerpos no se recomiendan actualmente para evaluar inmunidad luego de vacunación o definir necesidad de vacuna en una persona no vacunada. Si el test no detecta proteína S, será negativo en vacunados [42].

Estudios previos a la pandemia por SARS-CoV-2 sobre la dinámica de anticuerpos en la infección por coronavirus humanos no ofrecían resultados conclusivos pero en general, mostraban que las respuestas de anticuerpos a los 4 coronavirus humanos estacionales era usualmente de corta duración y los individuos recuperados se reinfectaban frecuentemente. El conocimiento que se tenía sobre respuestas a SARS-CoV y MERS-CoV igualmente mostraba resultados contradictorios: algunos estudios sugerían una rápida disminución de títulos y otros una inmunidad a largo plazo. A medida que la pandemia por COVID-19 ha ido evolucionando, se han ido realizando estudios sobre el papel de los anticuerpos en la respuesta inmune natural. Un estudio realizado en 30.082 participantes con COVID-19 leve a moderado de la ciudad de Nueva York, Estados Unidos [43], demostró que la gran mayoría experimentaban respuestas robustas de anticuerpos IgG contra la proteína S, así como también que los títulos eran relativamente estables durante al menos un periodo aproximado de 5 meses y que los títulos de unión a la espiga se correlacionaban significativamente con la neutralización del virus como tal. Este estudio en particular sugirió que más del 90% de los seroconvertidores producían respuestas detectables de anticuerpos neutralizantes.

La dinámica de respuesta inmune humoral es diferente en niños y adultos. Un estudio realizado en Nueva York, Estados Unidos, evaluó respuestas de anticuerpos distintas en niños y adultos tras la infección por SARS-CoV-2. Las cohortes adultas de COVID-19 desarrollaron mayores niveles de anticuerpos IgG, IgM e IgA contra la proteína S, así como anticuerpos IgG contra la nucleocápside (N), mientras que los niños con y sin SMI-C tenían una amplitud reducida de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, generando predominantemente anticuerpos IgG específicos para la proteína S pero no para la proteína N. Además, los niños con y sin SMI-C tenían una actividad neutralizante reducida en comparación con las dos cohortes adultas de COVID-19 [44].

Además de la respuesta de anticuerpos, el SARS-CoV-2 induce una importante respuesta en los 2 tipos de células B de memoria: 1. Células B de memoria circulantes (MBC), que se diferencian

rápidamente en células secretoras de anticuerpos ante reexposición 2. Células plasmáticas de médula ósea (BMPCs) de larga vida, que proveen una fuente persistente de anticuerpos protectores preformados y son necesarias para mantener protección inmune duradera. La longevidad de los anticuerpos séricos IgG anti-S no son los únicos determinantes de la durabilidad de la protección, de ahí la importancia de la medición de la inmunidad de memoria humoral en la evaluación de la respuesta inmune de memoria a la infección y la vacunación.

Por otro lado, la respuesta celular de memoria por parte de los diferentes subsets de células CD4+ y CD8+ también se ha demostrado robusta y prolongada. Un estudio demostró que después de padecer COVID-19 se genera una memoria inmunitaria sustancial, que incluye los cuatro tipos principales de memoria inmunitaria. Alrededor del 95% de los participantes en este estudio conservaron la memoria inmunitaria a los 6 a 8 meses post-infección. Adicionalmente, los meses de la infección, y los títulos de anticuerpos circulantes no fueron predictivos de la memoria de células T [45].

Acerca de la reinfección, uno de los estudios más grandes realizados sobre este tema, hecho por investigadores en Dinamarca, comparó las tasas de infección entre individuos con pruebas de PCR positivas y negativas durante la primera ola de la pandemia, entre los resultados encontraron que la protección contra la reinfección por el SARS-CoV-2 fue sólida y detectable en la mayoría de los individuos, protegiendo a más del 80% de la población naturalmente infectada menor de 65 años contra las reinfecciones. Sin embargo, los individuos de 65 años o más tuvieron una protección inferior al 50% contra la reinfección por el SARS-CoV-2. Adicionalmente no se encontraron pruebas de que la protección disminuyera con el tiempo (3-6 meses de seguimiento 79.3% frente a más de 7 meses de seguimiento 77.7%) [46].

En cuanto al impacto epidemiológico de las estrategias modificadas de dosis (1 Vs 2) o de intervalos alargados entre dosis de vacunas contra COVID-19, plantea escenarios de gran controversia en los que deben tenerse en cuenta las aparentes ventajas inmediatas y las desventajas evolutivas a mediano-corto plazo por parte del virus. Postergar la aplicación de la segunda dosis puede reducir las infecciones al lograr vacunar un mayor número de individuos con la primera dosis. Sin embargo, a largo plazo, tanto la carga de infección como el potencial relativo de adaptación viral dependen en gran medida de la solidez de las respuestas inmunitarias naturales o vacunales [47].

Estudios serológicos COVID 19: utilidad epidemiológica y precauciones en el uso diagnóstico

Ponente: Dr. Miguel O' Ryan, Chile.

A inicios de la pandemia por SARS-CoV-2, se reportó un brote en un colegio de Santiago de Chile, que afectó a 52 personas; por lo que un grupo de investigadores evaluaron la magnitud del brote y el papel que desempeñaron los estudiantes y el personal mediante una prueba de detección de anticuerpos auto-administrada y una encuesta, encontraron que las tasas de positividad de anticuerpos fueron del 9,9% para 1.009 estudiantes y del 16,6% para 235 empleados, adicional que los profesores se vieron más afectados durante el brote y los niños más pequeños tuvieron un mayor riesgo de infección [48]. La prueba de detección de anticuerpos demostró ser una herramienta adecuada y rápida, útil para tener un panorama epidemiológico en tiempo real, viendo los resultados como un global y no de manera individual.

Otros dos estudios desarrollados a gran escala, fueron el estudio nacional de seroprevalencia en personal de salud y en población general, llevados a cabo en Chile, en el cual se usaron pruebas serológicas en una muestra representativa de ambas poblaciones a lo largo de chilena. Para el estudio poblacional se usó un novedoso modelo de representatividad que incorpora datos de movilidad de la población, aportados por los proveedores de telefonía móvil del país. Mediante estos estudios, en etapa de publicación, los investigadores analizaron por un lado factores de riesgo asociado a infección en personal de salud, y la seropositividad evolutiva en la población no vacunada y vacunada con una o dos dosis de las vacunas Sinovac o Pfizer respecto al tiempo que había pasado desde el momento de la inmunización. El primer estudio en más de 85.000 personas identificó las siguientes variables de riesgo luego de análisis de regresión multivariado: trabajar en hospital (en comparación con atención primaria), en turnos nocturnos (en comparación con quienes solo trabajan de día), personas que reportan contacto con otras personas COVID-19 positivas, uso de transporte público, sexo masculino (comparado con sexo femenino), edad >45 años, IMC ≥ 30 . Por otro lado, el estudio poblacional en más de 50.000 personas mostró que la seropositividad en personas no vacunadas iba subiendo de manera paulatina de un 6% a un 18%, mientras que, en los vacunados, la seropositividad alcanzada a junio es de un 60% global con leves aumentos en el tiempo. La seropositividad va disminuyendo para los vacunados con Sinovac en el tiempo, llegando hasta un 48% al cabo de 20 semanas post vacunación, mientras que, para los vacunados Pfizer, la seropositividad se mantiene arriba de 90% en igual período.

Comentario de Expertos:

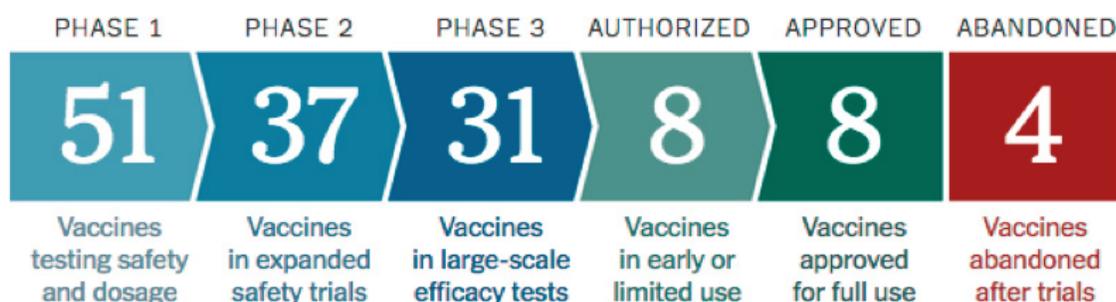
- Retrasar la segunda dosis de la vacuna reduce las infecciones en el corto plazo al incrementar las proporciones de individuos inmunes. A largo plazo, la carga de infección y el potencial de adaptación viral dependen altamente de la robustez de la respuesta inmune natural o vacunal.
- Debe hacerse énfasis en los impactos negativos epidemiológicos y evolucionarios en lugares donde la implementación de vacunas sea demorada y las tasas de vacunación son bajas. La aparición de variantes es global, de ahí la importancia en la equidad de la disponibilidad e implementación de planes que resulten efectivos, pues el impacto de los regímenes vacunales es fuertemente dependiente de la robustez inmune conferida por la primera o única dosis.
- Es imperativo determinar la fortaleza y duración de la protección clínica y la inmunidad bloqueante de transmisión a través de evaluaciones clínicas cuidadosas, mediante estudios controlados de intervalos de dosis, pruebas regulares de carga viral en vacunados, sus contactos y los recuperados.
- Los tests de anticuerpos SARS-COV-2 son dinámicos y tienen un alto valor epidemiológico, por lo que si se aplican de manera adecuada en el momento indicado, pueden ayudar a clarificar el panorama epidemiológico del país o la región.
- Las vacunas Sinovac y Pfizer muestran una alta correlación entre la seropositividad con el test On-site: reactividad IgG en rangos concordantes con estudios clínicos y de efectividad. La vacuna Sinovac muestra una baja seropositividad post primera dosis, que sube rápidamente posterior a la segunda dosis alcanzando un 75% a las dos semanas. La vacuna Pfizer muestra una alta seropositividad post primera dosis (70%), que sube a +90% a las dos semanas de la segunda dosis. Estos resultados pueden ayudar al posicionamiento de ambas vacunas y a decisiones operacionales.

Tipos de plataformas y sus características

Ponente: Dr. Xavier Sáez-Llorens, Panamá.

Al 23 de junio de 2021, según el portal del periódico estadounidense "The New York Times" [49], Figura 03 la comunidad científica está probando 94 vacunas en ensayos clínicos en humanos y 31 han llegado a las fases finales de las pruebas. Más de 100 candidatas cursan fases preclínicas en animales de experimentación. Un total de 8 vacunas se encuentran aprobadas por las agencias regulatorias encargadas, de diferentes regiones del mundo.

Figura 03: Situación de las vacunas en fases de desarrollo a hasta el 23 de junio 2021.



Sobre las plataformas tecnológicas usadas en el desarrollo de vacunas para COVID-19, son 4 las principales, como se muestra en la Figura 04. 1: Virus, ya bien sean inactivados o atenuados; 2. Vectores virales, replicantes o no; 3. Ácidos nucleicos, ADN o ARN; 4. Proteínas, ya bien sean subunidades de proteínas o partículas similares al virus. Dentro de los diferentes tipos de vacunas que se encuentran aplicando a nivel global, todas excepto Johnson & Johnson y CanSino son de pautas de dos dosis, estas últimas son una única dosis, en la Tabla 01 se puede ver una comparación entre los diferentes tipos de vacunas según la plataforma usada, la dosificación, a temperatura recomendada de almacenamiento, la eficacia de COVID-19 a nivel Global y Grave, y los diferentes países en los cuales han sido aprobadas.

Figura 04: Plataformas tecnológicas usadas en el desarrollo de vacunas para COVID-19.

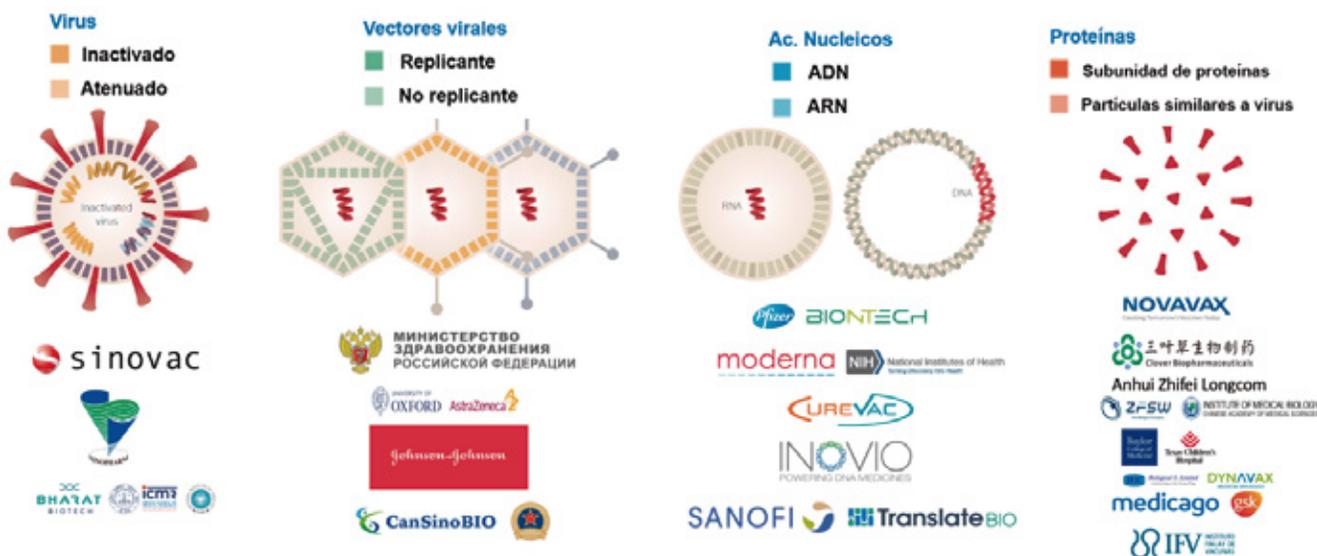


Tabla 01: Comparación entre los diferentes tipos de vacunas.

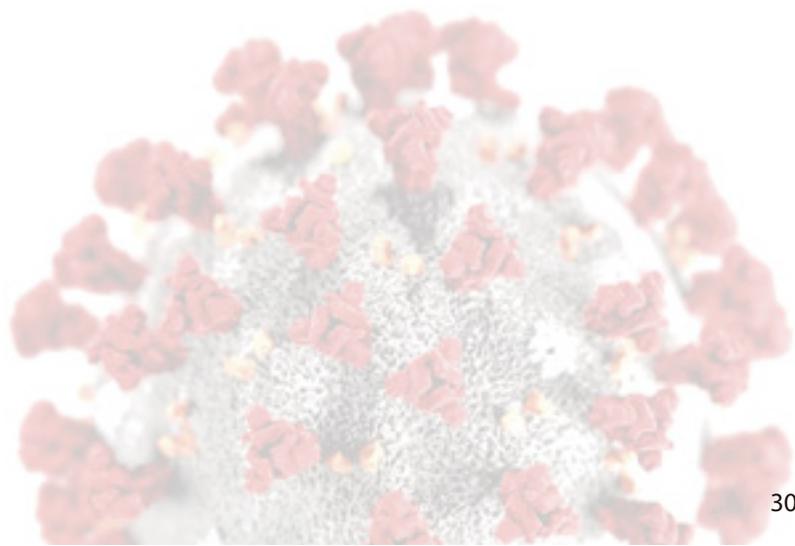
VACUNA	PLATAFORMA	DOSIFICACIÓN	TEMPERATURA	EFICACIA COVID GLOBAL	EFICACIA COVID GRAVE	APROBACIONES
Pfizer-BioNtech	mRNA, prot S + prolina	30 mcg, 2 dosis, 21d	-60C (-20C) 2-8C x 5d	95% (2 dosis) 52-80% (1 dosis) 100% 12-16 años	89% (1 dosis) ~100% (2 dosis)	US, EU, UK
Moderna-NIH	mRNA, prot S + prolina	100 mcg, 2 dosis, 28d	-20C 2-8C x 30d	94% (2 dosis) 92% (1 dosis) 100% 12-16 años	100% (2 dosis)	US, EU, UK
Johnson & Johnson	Ad26, prot S estabilizada	5x10 ¹⁰ pv 1 dosis	-20C 2-8C x 3m	72% (US), 66% (AL), 57% (SA)	85% (28d) 100% (49d)	US
AstraZeneca-Oxford	ChAdOx1, prot S	5x10 ¹⁰ pv 2 dosis (4-12s)	2-8C x 6m	64% (1 dosis) 70% (2 dosis) 76% en US* >80% 8-12s (2)	85-100%	EU, UK, OMS, India, Mex
Gamaleya (Sputnik V)	Ad26-Ad5, prot S	10 ¹¹ pv 2 dosis (21d)	-20C (liq) 2-8C (seca) x 6m	88% (1 dosis) 91% (2 dosis)	90-100%	Rus, Arg, EAU, Ser, Hun, Egy
CoronaVac (Sinovac)	Inactivada (CN02, Vero)	3 mcg + AIOH 2 dosis (14d)	2-8C	50-78% (Bra, Chile) 65-91% (Ind, Tur)	80-95%	China, Bra, Col, Uru, Chile, Tur
Sinopharm (Beijing & Wuhan)	Inactivada (HB02, Vero)	4 mcg + AIOH 2 dosis (21d)	2-8C	72-79% (EAU, Per)	???	Chi, EAU, Ser, Per
Novavax	Prot S (preF)	5 mcg + Matrix-M 2 dosis (21d)	2-8C x 6m	90% (USA), 89% (UK), 60% (SA); 2 dosis	???	---
Covaxin (Bharat)	Inactivada (cepa local)	6 mcg + Alhydroxiquim 2 dosis (28d)	2-8C	81% (India)	???	India
CanSino	Ad5	5x10 ¹⁰ pv 1 dosis	2-8C	65% (China)	???	China
Curevac	mRNA, prot S (preF estable)	12 mcg 2 dosis (28d)	2-8C x 3m	48% (Europa + AL)	78% (covid grave) 100% (hospitalización y muerte) en <61 años	---

Según los datos publicados al 23 de junio de 2021 por la Universidad de Oxford, en colaboración con Global Change Data Lab, el 22,2% de la población mundial ha recibido al menos una dosis de alguna vacuna para el COVID-19, se han administrado 2.800 millones de dosis en todo el mundo, y a la misma fecha se administran 40,5 millones de dosis cada día. Un dato muy importante es que solamente el 0,9% de la población de los países de bajos ingresos ha recibido al menos una dosis. En Latinoamérica, los países que van pioneros en vacunación de la población son Chile, con más del 63% de la población con al menos una dosis y Uruguay con más del 62% en la misma condición [50].

Sobre los intervalos de vacunación, en el caso de los países que aún no han alcanzado altas tasas de cobertura en los grupos prioritarios (personal sanitario y adultos mayores principalmente) y que están experimentando una alta incidencia de casos de COVID-19, adicional a las limitaciones en el suministro de vacunas, la OMS recomienda que dichos países se centren en lograr una alta cobertura de la primera dosis en los grupos prioritarios, ampliando el intervalo entre dosis hasta 12 semanas; también sugieren que en estos casos planteados, las personas con infección confirmada por PCR en los 6 meses previos pueden optar por retrasar la vacunación hasta casi el final de este periodo de 6 meses. Sin embargo, esto debe ser evaluado en cada país dependiendo de las variantes virales circulantes y las tasas de contagio, pues los datos que están publicándose de diferentes estudios indican que puede producirse una reinfección sintomática por dichas variantes preocupantes [51].

La OMS recomienda de igual manera que se deben continuar las intervenciones no farmacológicas, incluido el uso de mascarillas, el distanciamiento físico, el lavado de manos y otras medidas basadas en la epidemiología del SARS-CoV-2 y las tasas de cobertura de la vacuna. Los consejos del gobierno sobre estas intervenciones deben seguir siendo seguidos por las personas vacunadas, así como por las que aún no se han vacunado [51].

Según datos de la CDC, hasta el 30 de abril de 2021 se había notificado un total de 10.262 infecciones en personas vacunadas contra el SARS-CoV-2 en 46 estados y territorios de EE.UU. De estas, el 27% eran asintomáticas, el 10% eran hospitalizadas y, de estos, el 29% habían sido asintomáticos u hospitalizados por una razón no relacionada con COVID-19; el 2% de pacientes murió. Esto es sumamente importante pues, aunque las vacunas autorizadas por la FDA son muy eficaces, se espera que se produzcan nuevos casos, especialmente antes de que la inmunidad de la población alcance niveles suficientes para disminuir la transmisión [52].



Aprobación de las autoridades regulatorias: ¿utilización bajo uso de emergencia o licenciamiento post fase 3 cumplida?

Ponente: Dra. Patricia Saidon, Argentina.

Para lograr la comercialización de un fármaco, se deben cumplir múltiples etapas de desarrollo y estudios tanto no clínicos como clínicos. Se inicia con ensayos de receptores celulares, ensayos de células o tejidos; una vez se obtienen estos resultados, se explora un amplio portafolio de moléculas para ver cuáles son capaces de modificar las moléculas blanco a través de una metodología de alto rendimiento, teniendo en cuenta que la molécula debe tener una alta selectividad para interactuar con el sitio de interés sin afectar otras áreas, en esta etapa se sintetizan nuevas moléculas a partir de la molécula líder; estas moléculas son puestas a prueba mediante ensayos in vivo e in vitro y es en este momento donde se realizan los primeros estudios toxicológicos y pruebas de análisis de farmacocinética.

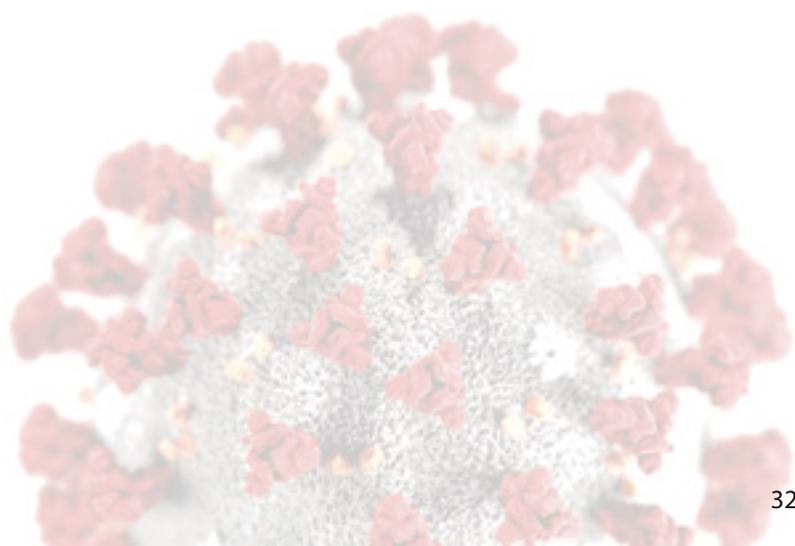
Una vez se tienen los resultados no clínicos, se pasa a las etapas de desarrollo en humanos, que contemplan 3 fases clínicas: Estudios fase I, que buscan encontrar la dosis preliminar óptima con una alta tolerabilidad y seguridad. Estudios fase II, que pretende encontrar la eficacia y seguridad en la indicación propiamente de la molécula para lograr determinar la dosis final. Estudios fase III, en los cuales se confirma la eficacia y seguridad de la molécula a gran escala. Una vez finalizado este periodo, se pasa al proceso de registro ante las agencias regulatorias internacionales, quienes deben dar el aval para la aprobación y autorización de la venta y de esta manera se da inicio con Estudios fase IV o postcomercialización, en los cuales se sigue recolectando información sobre la molécula.

Las autorizaciones de uso emitidas por la FDA son diferentes a las aprobaciones. En el caso de la pandemia por COVID-19 se han dado autorizaciones de uso de emergencia. Esta potestad la tiene la FDA por parte del Gobierno de Estados Unidos para autorizar moléculas con el fin de ayudar a fortalecer las defensas de salud pública contra las amenazas de tipo nuclear, radiológico, biológico y químico, y de esta manera, contribuir a la disponibilidad y el uso de las contramedidas médicas necesarias durante las emergencias de salud pública. En el caso de la pandemia por COVID-19 y las vacunas, los beneficios conocidos y potenciales, superaban los riesgos conocidos y potenciales de las vacunas, adicional que no hay tratamiento alternativo para prevenir, diagnosticar o tratar adecuadamente la enfermedad.

Las aprobaciones que se dan a los diferentes medicamentos incluyen: estándar, para aquellos medicamentos que se pueden prescribir por una persona autorizada (deben tener ya terminados todos los estudios clínicos); autorización de emergencia, se limita su uso a lo que se acordó en la carta de autorización por parte de la entidad regulatoria; EIND, conocido también como uso compasivo de los medicamentos, esto para los casos en que durante los estudios de fase II o III se haya demostrado un beneficio para alguna patología para la que no hay un tratamiento estándar establecido; e IND, que se limita a los estudios clínicos.

La EMA tiene un tipo de autorización similar al descrito por la FDA; esta consiste en una autorización antes de que los datos completos estén disponibles para abordar necesidades médicas, cuando los beneficios del acceso temprano superan los riesgos debido a los datos limitados. La autorización de las vacunas para el COVID-19 se realiza a través del llamado procedimiento

centralizado, que supone que una vez que el medicamento esté aprobado, puede comercializarse en todo el territorio europeo. Para ello, en primer lugar, la EMA debe emitir una evaluación positiva y, posteriormente con este dictamen, la Comisión Europea debe autorizar la comercialización. De acuerdo con la legislación farmacéutica, el plazo estándar para la evaluación de un medicamento es de 210 días activos como máximo, sin embargo, la EMA ha acelerado este proceso, lo que permite reducir el cronograma de evaluación a menos de 150 días hábiles.



Vacunación en el Embarazo y en la niñez.

Ponente: Dr. Juan Pablo Torres, Chile.

Las mujeres embarazadas se consideran un grupo de alto riesgo para la infección por SARS-CoV-2, y los posibles efectos adversos del virus en los resultados maternos y perinatales son preocupante, por lo que un grupo de científicos realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en el cual incluyeron 77 estudios. Entre los resultados encontraron que en general, el 10% de las mujeres embarazadas que acudieron o ingresaron en el hospital por cualquier motivo fueron diagnosticadas con sospecha o confirmación de COVID-19; las manifestaciones clínicas más comunes en las embarazadas fueron: fiebre (40%) y tos (39%). En cuanto a las comorbilidades preexistentes, la edad materna elevada y el índice de masa corporal alto fueron factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave y como dato relevante, es que las tasas de nacimientos prematuros fueron más elevadas en las mujeres embarazadas [53].

Dentro de las diferentes plataformas que hay para vacunas contra COVID-19, las vacunas inactivadas no tienen evidencia de ingreso al feto y por lo tanto no presentan replicación del virus; por su parte, las vacunas atenuadas están contraindicadas por la replicación del virus que presentan; y las vacunas de vectores virales, al estar compuestas por un ADN vivo que no replica, teóricamente no causaría daño al feto. Sin embargo, las que se están utilizando en embarazadas son las Vacunas ARNm.

En un estudio realizado a un total de 35.691 participantes de 16 a 54 años de edad embarazadas para evaluar la seguridad del uso de vacunas ARNm contra COVID-19. Al analizar los resultados, encontraron que el dolor en el lugar de la inyección fue más frecuente entre las embarazadas que entre las no embarazadas, mientras que el dolor de cabeza, las mialgias, los escalofríos y la fiebre se notificaron con menor frecuencia. Los resultados preliminares de este estudio no mostraron señales de seguridad evidentes entre las personas embarazadas que recibieron las vacunas ARNm para COVID-19, sin embargo, recomendaron dar un seguimiento más longitudinal, incluyendo el seguimiento de un gran número de mujeres vacunadas en una etapa temprana del embarazo, para informar sobre los resultados maternos, del embarazo y del bebé [54].

Las vacunas contra el SARS-CoV-2, hasta hace poco, no habían sido autorizadas para su uso de emergencia en menores de 16 años por parte de las agencias regulatorias internacionales. Uno de los estudios más relevantes realizados, que favoreció dicha recomendación fue el realizado para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna BNT162b2 COVID-19 en adolescentes; en este estudio, un total de 2260 adolescentes de edades entre los 12 y 15 años recibieron la vacuna o placebo en una relación 1:1; y al igual que en otros grupos de edad, la vacuna BNT162b2 tuvo un perfil de seguridad y efectos secundarios favorable, con una reactogenicidad principalmente transitoria de leve a moderada, predominantemente dolor en el sitio de la inyección, fatiga y dolor de cabeza; no hubo eventos adversos graves relacionados con la vacuna y pocos eventos adversos graves en general. Con esto se demostró que la vacuna tiene un perfil de seguridad favorable, con una mayor respuesta inmunitaria que en los adultos jóvenes y una eficacia marcada contra el COVID-19 [55].

Ante la decisión de vacunar o no a los niños, se deben tomar en consideración varios puntos: el primero, es que puede haber, a diferencia de los adultos, y dependiendo de los esquemas vacunales de cada país, una co-administración de vacunas, por lo que no se tiene información sobre posibles interacciones que se puedan presentar; la segunda, es que la respuesta inmune en los niños es diferente a la de los adultos, haciendo que la reactogenicidad pudiera ser más intensa; y tercero, se debe transmitir confianza a los padres o encargados de los niños para que acudan a vacunar a los niños.

Impacto de las nuevas variantes en la eficacia de las vacunas.

Ponente: Dr. Marco Sáfadi, Brasil.

Los estudios de laboratorio muestran que entre las variantes preocupantes identificadas por la OMS (B.1.1.7; B.1.351; P.1 y B.1.617), la que ha generado más atención en cuanto a la reducción de la capacidad de neutralización en el suero de individuos previamente infectados o después de la vacunación es la VOC B.1.351, seguida de P.1 y B.1.1.7. Todavía no hay datos para evaluar de forma consistente el impacto de la variante B.1.617. Las variantes P.1 y B.1.351 comparten tres mutaciones casi idénticas: E484K, K417N/T y N501Y, que confieren una mayor afinidad por la ACE2. Sorprendentemente, P.1 es significativamente menos resistente a las respuestas de anticuerpos adquiridas de forma natural o inducidas por vacunas que B.1.351, lo que sugiere que los cambios fuera de la RBD afectan a la neutralización [56].

Análisis realizados para evaluar la respuesta de las células CD4+ y CD8+ específicas para el SARS-CoV-2 a partir de sueros de pacientes convalecientes de COVID-19, para la variante inicial, comparada con las variantes B.1.1.7, B.1.351, P.1 y CAL.20C, así como con sueros de vacunados con Moderna (ARNm-1273) o Pfizer/BioNTech (BNT162b2), demostraron que las respuestas de las células T CD4+ y CD8+ no se veían sustancialmente afectadas por las mutaciones encontradas en las variantes de SARS-CoV-2 [57]. Sin embargo, se debe tomar en cuenta el impacto potencial de las variantes más transmisibles en la mortalidad, pues se sabe que la cepa más agresiva y virulenta causa inicialmente más muertes, sin embargo, la cepa más transmisible la va a superar rápidamente debido al crecimiento exponencial de los casos [58].

En un estudio de casos y controles realizado por investigadores para estimar la eficacia de una vacuna inactivada, CoronaVac, en trabajadores sanitarios en Manaus, Brasil, de los 53.176 trabajadores sanitarios, el 88% recibieron al menos una dosis de CoronaVac y el 5% se sometieron a la prueba RT-PCR entre el 19 de enero y el 25 de marzo de 2021. De las 2.797 pruebas de RT-PCR, 28% fueron positivas. La vacunación con al menos una dosis se asoció con una reducción de 0,50 veces en las probabilidades de infección sintomática por el CoV-2 del SARS durante el periodo de 14 días o más después de recibir la primera dosis. La eficacia estimada de la vacuna de al menos una dosis contra cualquier infección por SARS-CoV-2 fue del 35,1% en el mismo periodo de tiempo. Este estudio resalta la necesidad de aumentar los esfuerzos de vacunación en respuesta a la propagación de las variantes del virus en Brasil y en el mundo [59].

Ante la necesidad por conocer el impacto de la vacunación en las nuevas variantes del SARS-CoV-2, un grupo de expertos en el Reino Unido llevó a cabo un estudio para evaluar la eficacia de las vacunas BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca; ChAdOx1) contra cualquier prueba positiva a la PCR para el SARS-CoV-2. En los resultados encontraron que la vacunación con estas dos vacunas reducía las infecciones por SARS-CoV-2 en un periodo mayor a los 21 días después de la primera dosis (61% frente a 66%, respectivamente), con mayores reducciones observadas después de una segunda dosis (79% frente al 80%, respectivamente); las mayores reducciones se observaron en las infecciones sintomáticas y/o en las infecciones con una mayor carga viral [60].

En general, la vacunación para COVID-19 reduce el número de infecciones por SARS-CoV-2, con un mayor beneficio clínico si son recibidas las dos dosis de las vacunas, esto contra las infecciones

sintomáticas y de alta carga viral; sin evidencia de una diferencia entre las vacunas BNT162b2 y ChAdOx1 [60]. En Qatar, donde las variantes B.1.1.7 y B.1.351 son actualmente las predominantes en el país, la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) demostró una alta eficacia contra la infección y la enfermedad; sin embargo, la eficacia contra la variante B.1.351 fue aproximadamente 20% menos a la eficacia notificada en el ensayo clínico¹ y en condiciones reales en Israel y Estados Unidos. Esta menor protección contra la infección por la variante B.1.351 no se traduce en una escasa protección contra las formas más graves de la enfermedad, aquellas que terminan en hospitalización o la muerte, lo que de igual manera genera confianza en su aplicación y uso [61].

Seguridad en las vacunas COVID: como medir ESAVIS. Guías de manejo

Ponente: Dra. Angela Gentile, Argentina.

Según el manual de seguridad y vigilancia de las vacunas COVID-19, emitido por la OMS [62], los ESAVI se definen como una situación de salud no esperada (signo no favorable o no intencionado, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) que ocurre posterior a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con la vacunación o con el producto biológico. Dentro de su presentación los ESAVI graves, son todos aquellos eventos que se derivan en hospitalización, discapacidad, anomalías congénita o fallecimiento, estos deben notificarse de manera prioritaria a los sistemas de vigilancia.

De igual manera, la OMS define AESI como un acontecimiento médicamente significativo preidentificado y predefinido que tiene el potencial de estar asociado causalmente con la vacuna, por lo que debe ser cuidadosamente vigilado y confirmado por estudios adicionales. Este evento puede ser grave o no grave. Y en la mayoría de ocasiones requiere más investigación para caracterizarlo y comprenderlo. Por su naturaleza, deben ser reportados a los responsables de los programas de vacunación de los diferentes países. [62].

Los sistemas de vigilancia epidemiológica de ESAVI y AESI pueden ser pasivos o activos. Los primeros, se basan en la notificación mediante una plataforma específica para cada país de los eventos. Los segundos, resultan más objetivos que los pasivos, pues permiten identificar y nominalizar un ESAVI o un AESI específico en la población y mediante vigilancia de unidades centinela y seguimiento de cohortes, se pueden realizar controles periódicos. Cuando se va a reportar un evento de salud no traumático relacionado temporalmente con la vacunación, se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- Tener un diagnóstico válido.
- Contar con la información completa de la investigación (diagnósticos diferenciales)
- Aportar datos sobre la vacuna; todo esto, para evaluar la posible causalidad o no entre la vacuna o el proceso de vacunación y el evento.

Al analizar causalidad, los eventos se clasifican en 4 grupos:

1. Asociación causal consistente con la vacuna, con cualquiera de sus componentes o con el proceso de vacunación, estas pueden estar relacionadas con el antígeno o alguno de los componentes de la vacuna, con una desviación de calidad de la vacuna, con un error programático, o con el estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después de la vacunación
2. Indeterminada, en esta se incluyen situaciones en las que después de revisar la evidencia hay incertidumbre sobre la asociación causal, ya sea porque esta es insuficiente o es conflictiva
3. Asociación causal inconsistente con la vacuna o la vacunación (evento coincidente), es decir, el evento es causado por una condición subyacente o emergente o por una condición causada por una exposición a algo distinto a una vacuna
4. No clasificable, que ocurre cuando la información disponible no permite clasificar el caso en ninguna de las otras 3 categorías [62].

Llevar un control estricto de vigilancia sobre la seguridad de las vacunas, basados en los ESAVI y los AESI, permiten tener un margen de seguridad adecuado con las contraindicaciones y las precauciones que se deben tomar.

Las contraindicaciones absolutas, para recibir una vacuna COVID son:

- Hipersensibilidad a cualquier componente de una vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares, o
- Haber presentado anafilaxia y reacciones alérgicas graves inmediatas a la primera dosis de vacuna, o
- Una enfermedad aguda grave en curso.

En cuanto a las precauciones, se debe tener en cuenta la presencia de antecedentes de reacción alérgica o anafilaxia a cualquier tipo de medicamento, alimento, polen, polvo, etc.; En ese caso vacunar en ambiente protegido (institución sanitaria) y con medicación antialérgica 24 horas antes.

Uno de los eventos que llamó la atención especialmente a AstraZeneca por su vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y a las agencias regulatorias fueron los casos reportados de trombosis con trombocitopenia, que a abril del 2021, 39 personas habían desarrollado entre 5 y 24 días después de la vacunación inicial; estas personas estaban sanas o en condiciones médicas estables, y se sabía que muy pocas habían tenido una trombosis previa o una condición protrombótica preexistente. La mayoría eran mujeres menores de 50 años, algunas de las cuales estaban recibiendo tratamiento de sustitución hormonal con estrógenos o anticonceptivos orales. Lo llamativo de los casos además de la trombocitopenia eran los lugares inusuales donde se presentaban las trombosis (seno venoso cerebral, vena porta, esplénica y hepática). Sin embargo, después de dar seguimiento y dada la muy baja prevalencia de esta complicación, por muy grave que sea, en relación con los beneficios que representa en cuanto a inmunidad para SARS-CoV-2, se sigue recomendando su aplicación, siempre teniendo presente las guías clínicas de manejo y seguimiento [63].

Desde abril del 2021 se reportó un aumento en las notificaciones de miocarditis y pericarditis, en el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS) en personas que recibieron la vacuna de ARNm contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna. La mayoría de los casos eran varones de 16 años o más, que presentaron este cuadro clínico principalmente después de la segunda dosis de una de estas dos vacunas, y respondieron bien al tratamiento con medicamentos y reposo [64]. Siete casos de miocarditis aguda o miopericarditis en adolescentes varones sanos que presentaron dolor torácico, todos ellos en los cuatro días siguientes a la segunda dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech fue reportada y publicada. De los 7 pacientes, 5 tuvieron fiebre en el momento de la presentación, se descartó la presencia de COVID-19 agudo en los 7 casos, ninguno cumplía los criterios de SMI-C, 6 tenían pruebas de anticuerpos contra la nucleocápside del SARS-CoV-2 negativas, lo que sugiere que no había infección previa y todos tenían una troponina elevada. Los 7 pacientes resolvieron sus síntomas rápidamente y a manera de conclusión, no se estableció ninguna relación causal entre la administración de la vacuna y la miocarditis [65].

Confianza en las vacunas COVID: rol del personal de salud, medios de comunicación y otros actores

Ponente: Dra. María Luisa Ávila, Costa Rica.

Las vacunas representan uno de los logros más importantes de la atención preventiva pediátrica, sin embargo, los padres o encargados de los niños cuestionan cada vez más la seguridad y la necesidad de las vacunas, y si no se les da respuestas satisfactorias, las tasas de vacunación podrían comprometerse. La pandemia por COVID-19 ha venido a agudizar esta situación, haciendo más difícil lograr los objetivos de los programas nacionales de vacunación. Las dudas sobre las vacunas han influido directamente en las tasas de vacunación, que a su vez están relacionadas con el aumento del uso de los servicios de urgencias, la morbilidad y la mortalidad [66].

La aceptación de las vacunas contra COVID-19 entre el personal sanitario y la población general tiene un papel decisivo en el éxito del control de la pandemia. Una revisión sistemática sobre las tasas de aceptación de las vacunas contra COVID-19 en todo el mundo, demostró que entre los adultos, las tasas más altas de aceptación estaban en Ecuador (97,0%), Malasia (94,3%), Indonesia (93,3%) y China (91,3%). Sin embargo, las tasas más bajas se encontraron en Kuwait (23,6%), Jordania (28,4%), Italia (53,7), Rusia (54,9%), Polonia (56,3%), Estados Unidos (56,9%) y Francia (58,9%). Entre el personal sanitario (médicos y enfermeras), las tasas de aceptación oscilaban entre el 27,7% en la República Democrática del Congo y el 78,1% en Israel [67].

Dentro de las causas y factores de la baja confianza en las vacunas para COVID-19 se encuentran las desigualdades e inequidades sociales, el racismo estructural, las desventajas sociales, la información errónea, la falta de mensajes claros y las barreras de acceso a la vacunación en sí. Por su parte, algunas de las razones de la baja aceptación de las vacunas son los posibles efectos a largo plazo que puedan suceder (que aún se desconocen), la baja confianza en las vacunas y en los fabricantes de las mismas, las creencias religiosas, la baja percepción de riesgo de contagio, los temores en torno a la fertilidad, el embarazo y la lactancia, las teorías de conspiración y la desinformación sobre las implicaciones de una infección reciente por SARS-CoV-2 [68].

Acerca de las estrategias de intervenciones para aumentar la aceptación de la vacunación, los principales puntos que se proponen son: una comunicación personalizada de fuentes confiables en las que la comunidad genere visualización del tema; mejorar el acceso a las vacunas sobre todo mediante estrategias de alianzas publico-privadas; promover participación activa de la comunidad en el proceso de vacunación para que generen mayor pertenencia y desarrolle confianza en el sistema; lanzar campañas de capacitación y educación empezando por escuelas y colegios, apoyados también en medios masivos de comunicación y personas líderes de opinión.

Algunas intervenciones a nivel individual el personal sanitario debe implementar y promover, son la difusión de material educativo en línea o escrito para difundir a la comunidad, así como la implementación de clínicas especializadas en inmunización, programas de educación a medida, enfatizada a los diferentes grupos poblacionales, enfocar el concepto "obtener-compartir-obtener" para lograr una comunicación asertiva con escucha activa, y finalmente, se busca promover entrevistas motivacionales para incentivar a la población a que acuda y participe de manera activa en las campañas de vacunación.

Con el fin de evaluar la aceptabilidad de las vacunas en la población, un grupo de investigadores realizó encuestas a 1942 adultos en edad laboral, de los cuales el 28.8% optaron por no vacunarse (rechazo rotundo de la vacuna); este rechazo se asoció a una menor percepción de la gravedad del COVID-19, mientras que la indecisión a la hora de vacunarse fue menor cuando se comunicaron los beneficios de la inmunidad de rebaño y en las personas que trabajaban frente a las que no lo hacían, y en las que tenían experiencia con COVID-19. La indecisión fue mayor para las vacunas fabricadas en China con una eficacia del 50% y un riesgo de efectos secundarios graves de 1 entre 10000 (aceptación del 27.4%), y menor para una vacuna fabricada en la Unión Europea con una eficacia del 90% y un riesgo de efectos secundarios graves de 1 entre 100 000 (aceptación del 61-3%) [69].

Dentro de los grandes retos ante los que actualmente nos enfrentamos para combatir la reticencia a la vacunación contra COVID-19 está la infodemia que se ha generado alrededor de la pandemia, basada muchas veces en noticias falsas; la falta de liderazgo por parte de las autoridades encargadas de ser voceros o líderes de opinión es un punto que genera desconfianza en la sociedad y termina por complicar la credibilidad en los programas de vacunación, esto va en parte ligado al tinte político que en muchas ocasiones ha tomado el proceso vacunal; finalmente, la salud mental de la población en general, no solo el personal sanitario, es un tema que ha cobrado fuerza pues el impacto que esto genera afecta de manera directa e indirecta a lograr los objetivos en las campañas de vacunación.

Comentario de Expertos:

- Las autorizaciones de emergencia por parte de las agencias regulatorias internacionales son necesarias en situaciones de pandemias
- Ante el escenario de la vacunación en niños y adolescentes, es muy importante monitorear muy de cerca la seguridad de las vacunas y realizar los reportes pertinentes en caso que ocurran eventos adversos, esto con el fin de buscar la relación o causalidad.
- Identificar y responder a eventos adversos después de la vacunación (AEFI) y eventos adversos de especial interés (AESI), así como otros eventos de seguridad que pueden causar preocupación pública, incluidos incidentes de vacunas falsificadas o de calidad inferior, resulta clave en la vigilancia activa que se debe tener con las vacunas contra SARS-CoV-2.
- Se debe promover la asignación de fondos específicos para identificar, informar y responder a los AEFI y AESI por parte de los gobiernos, como medida de vigilancia epidemiológica y de salud pública.
- Los programas de inmunización deben anticipar y prepararse para manejar los AEFI después de la vacunación COVID-19 como las posibilidades de errores en el proceso de vacunación. De igual manera deben establecer un proceso para la evaluación de la causalidad antes de la introducción de vacunas COVID-19.

Referencias Bibliográficas:

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020.
2. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA. 2020. DOI:10.1001/jama.2020.8707
3. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med. 2020; 26: 1205-11. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
4. Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. Emerging Infectious Diseases. 2020; 26(10). DOI:10.3201/eid2610.201315
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
7. Havers FP, Whitaker M, Self JL, Chai SJ, et al. Hospitalization of Adolescents Aged 12-17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19. COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-April 24, 2021. MMWR. 2021; 70 (23): 851-57.
8. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. Nat Microbiol. 2020; 5: 1598-1607. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
9. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature. 2021; 591: 639-644. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
10. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. N Eng J Med. 2021; 384 (8): 693-704.
11. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021; 397: 1637-45.
12. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. N Eng J Med. 2021; 384 (11): 1015-1027.
13. Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza [Internet]. 2009 [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/csr/swine_flu/Preparacion_Pand_ESP.pdf.
14. Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica semanal en COVID-19 [Internet]. 2021 [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-june-2021>.
15. Organización Mundial de la Salud. Consideraciones para aplicar y ajustar medidas de salud pública y sociales en el contexto de la COVID-19 [Internet]. 2021 [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336990/WHO-2019-nCoV-Adjusting_PH_measures-2020.2-spa.pdf

16. Johns Hopkins University and Medicine [Internet]. COVID-19 Data in Motion. 2021 [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
17. Imperial College London [Internet]. Short-term forecasts of COVID-19 deaths in multiple countries. 2021 [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://mrc-ide.github.io/covid19-short-term-forecasts/>
18. Soreide K, Hallet J, Matthews JB, Schnitzbauer AA, et al. Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services. *BJs*. 2020. DOI:10.1002/bjs.11670.
19. Holmdahl I, Buckee C. Wrong but Useful - What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us. *NEJM*. 2020. DOI:10.1056/nejmp2016822.
20. Moore S, Hill EM, Dyson L, Tildesley MJ, et al. Modelling optimal vaccination strategy for SARS-CoV-2 in the UK. *PLOS Computational Biology*. 2021; 17(5): e1008849. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008849>
21. Hessel F. Burden of Disease of disease(s). *Encyclopedia of Public Health*, 94-96. DOI:10.1007/978-1-4020-5614-7_297
22. Arolas HP, Acosta E, López-Casasnovas G, Lo A, et al. Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. *Scientific Reports*. 2021; 11:3504. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83040-3>
23. Edmunds WJ. Finding a path to reopen schools during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020. DOI:10.1016/s2352-4642(20)30249-2
24. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56:1342-1356. DOI: 10.1002/ppul.25344.
25. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>
26. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran E, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020; 3(12): e2031756. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.31756
27. Milani GP, Bottino I, Rocchi A, Marchisio P, et al. Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptotically. *JAMA*. 2020; 175 (2): 193-4.
28. Li X, Xu W, Dozier M, He Y, et al. The role of children in transmission of SARS-CoV-2: A rapid review. *Journal of Global Health*. 2020; 10(1). DOI:10.7189/jogh.10.011101
29. Ludvigsson J F. Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic - a systematic review. *Acta Paediatrica*. 2020. DOI:10.1111/apa.15371
30. Engzell P, Frey A, Verhagen MD. Learning loss due to school closures during the COVID-19 pandemic. *PNAS* 2021 Vol. 118 No. 17 e2022376118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2022376118>
31. Buonsenso D, Roland D, De Rose C, Vásquez-Hoyos P, et al. Schools Closures During the COVID-19 Pandemic: A Catastrophic Global Situation. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40 (4): e146-e150. DOI: 10.1097/INF.0000000000003052
32. COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission, 6 August 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
33. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021;184(9): 2372-2383.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.013

34. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. bioRxiv. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.988865>
35. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 23 junio 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Consequence>
36. Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med.* 2021; 384 (24). DOI: 10.1056/NEJMc2103740
37. COVID-19 vaccine efficacy summary [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 23 junio 2021]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/covid/covid-19-vaccine-efficacy-summary>
38. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* 2020; 396(10262):1595-1606. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1
39. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Recommendations for laboratories testing by PCR for presence of SARS coronavirus-RNA. 2020. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/sars/coronarec-ommendations/en/>
40. Joung J, Ladha A, Saito M, Kim NG, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *N Engl J Med.* 2020.
41. Corman VM, HaageVC, Bleicker T, Schmidt ML, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00056-2).
42. Falzone L, Gattuso C, Tsatsakis A, Spandidos DA, Libra M. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID 19 infection (Review). *Int J Mol Med.* 2021; 47 (100).
43. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020. DOI:10.1126/science.abd7728
44. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nature Immunology.* 2020. DOI:10.1038/s41590-020-00826-9
45. Dan MJ, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021; 371 (587): 1-13. DOI: DOI: 10.1126/science.abf4063
46. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021; 397: 1204-12.
47. Saad-Roy CH, Morris SE, Metcalf JE, Mina MJ, et al. Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes. *Science.* 2021; 372. DOI: DOI: 10.1126/science.abg8663.
48. orres JP, Piñera C, De La Maza V, Lagomarcino AJ, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases.* 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa955
49. Zimmer C, Corum J, Wee SL. Coronavirus Vaccine Tracker [Internet]. The New York Times. 2021. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
50. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. Our World in Data. 2021. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

51. Organización Mundial de la Salud. Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Interim guidance. 2021.
52. CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1–April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70:792–793. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7021e3external icon>.
53. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370: 3320. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>
54. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021; 384 (24): 2273-82.
55. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456
56. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Ren J, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell.* 2021; 184: 2939-2954.
57. Tarke A, Sidney J, Methot N, Zhang Y, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180>
58. Felter C. How Dangerous Are New COVID-19 Strains? [Internet]. Council on foreign relations. 2021. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cfr.org/in-brief/how-dangerous-are-new-covid-19-strains>
59. Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, et al. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. *medRxiv.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21255081>
60. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. *Nature Medicine.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01410-w>
61. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Eng J Med.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2104974
62. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual [Internet]. 2021. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338400?locale-attribute=es&>
63. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Eng J Med.* 2021; 384 (23): 2254-56. DOI: 10.1056/NEJMe2106315
64. Centro para el control y prevención de enfermedades. Miocarditis y pericarditis después de recibir una vacuna de ARNm contra el COVID-19 [Internet]. 2021. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>
65. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics.* 2021. DOI: 10.1542/peds.2021-052478
66. McClure CC, Cataldi JR, O’Leary ST. Vaccine Hesitancy: Where We Are and Where We Are Going. *Clinical Therapeutics.* 2017; 39(8): 1550–1562. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.07.003
67. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines.* 2021;9(2):160. DOI:10.3390/vaccines9020160
68. Razai MS, Chaudhry UAR, Doerholt K, Bauld L, Majeed A. Covid-19 vaccination hesitancy. *BMJ.* 2021;373:n1138. DOI: 10.1136/bmj.n1138.
69. Schwarzinger M, Watson V, Arwidson P, Alla F, Luchini S. COVID-19 vaccine hesitancy in a representative working-age population in France: a survey experiment based on vaccine characteristics. *Lancet Public Health.* 2021; 6: e210-21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00012-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00012-8)