

Angel L. Martín de Francisco

Nefrología y Covid-19

La pandemia que nos cambió el mundo

Marta Albalade - Juan Manuel López Gómez

José L. Pérez Canga - Victor Lorenzo



NEFROLOGÍA
AL DÍA



Angel L Martín de Francisco

Editor Asociado de Nefrología al día.

Catedrático de Medicina Universidad de Cantabria.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla
Santander. Cantabria

Jose Luis Pérez Canga

Sección de Nefrología. Hospital Universitario San
Agustin Aviles. Asturias

Comité Editorial de Nefrología al Día

Marta Albalade

Editora Asociada de Nefrología al Día

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)

Juan Manuel López Gómez

Editor Nefrología al día.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Victor Lorenzo

Editor Nefrología al día.

Servicio de Nefrología Hospital Universitario de
Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Canarias.

Como citar:

Martín de Francisco AL. Nefrología y Covid-19.

En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds)

Nefrología al Día ISSN 2659-2606

PREFACIO

Este libro nace por las circunstancias que ocurrieron en los días finales de 2019. Quienes dirigimos Nefrología al Día (NAD), la publicación electrónica de la Sociedad Española de Nefrología, a finales del primer trimestre de 2020 comentamos que la información de la pandemia de Sars-Cov-2 empezaba a ser muy abundante al tiempo que desordenada. Inicialmente las publicaciones chinas no referían apenas daño renal, pero había alguna información de los médicos italianos y más tarde de los españoles que estábamos viviendo una catástrofe sanitaria en la que aumentaba la demanda de diálisis por insuficiencia renal aguda.

Pero si la información epidemiológica en cuanto a la patología del Covid-19 era incompleta, también hubo una gran confusión organizativa en España ya que las decisiones no se tomaban por criterios científicos claros, comunes y transparentes. Hubo un decálogo de 55 sociedades científicas que representan a más de 170.000 profesionales sanitarios exigiendo calidad y uniformidad científica en las decisiones. La falta de previsión y ausencia de estrategias preventivas y recursos sanitarios condicionaron la mayor mortalidad de Europa con muchos compañeros infectados y fallecidos. Es una obligación histórica y ética precisar lo que ocurrió en ese primer trimestre de 2020 y lo hacemos en el primer capítulo que llamamos Confusión y primeros pasos.

Así que decidimos que NAD debería ofrecer actualizaciones e ir recogiendo información objetiva dedicada a los especialistas de Nefrología y quienes tuvieran acceso a NAD que superaban los 5.000.000 millones anuales. Al mismo tiempo la S.E.N recogía en su web los informes del Ministerio de Sanidad, Agencia Española del Medicamento, European Centre for Disease Prevention and Control y otros, así como Recomendaciones para el manejo, prevención y control de COVID-19 en Unidades de Diálisis y trasplantados renales, Registro Covid-19 y Registro de Fracaso Renal Agudo en el Covid-19. Y, asimismo, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) elaboró importantes informes sobre donación y trasplante renal, y vacunación en inmunosuprimidos.

Con el tiempo, en NAD, además de contemplar capítulos como embarazo y Covid-19, dosificación de fármacos en el Covid-19, Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Sar-Cov-2, Sars-Cov-2 en el trasplante renal, exploraciones ecográficas y pandemia, y otros artículos sobre vacunación, consideramos que había que trasladar periódicamente cuales eran aquellas novedades tanto epidemiológicas como en diagnóstico, o tratamientos que demostraban eficacia o que iban a aparecer en pocos meses.

Algunas reflexiones y avances por llegar constituyen las “Crónicas de la Pandemia”. Cuando revisamos de nuevo estos artículos periódicos, 22 en dos años, somos conscientes de la evolución del conocimiento que hemos tenido en este tiempo. Algunas evidencias que parecían claras no se cumplieron, aunque en líneas generales la mayoría terminaron por ser ciertas. La transmisión por asintomáticos, la importancia de los aerosoles, la necesidad de las mascarillas en interiores o exteriores con grupos cercanos, la seguridad y eficacia de las vacunas para la prevención de enfermedad moderada severa, la necesidad de una tercera dosis, la importancia de los test de antígenos, los anticuerpos monoclonales o los nuevos antivirales como el Paxlovid, fueron comentados como información objetiva.

La aportación de EEUU al conocimiento de la pandemia Covid-19 ha sido clave para el inicio de su control. Lamentablemente, como comentamos en un artículo de Crónicas de la Pandemia la verdad biológica tuvo que enfrentarse a la “verdad” política, lo que favoreció allí el crecimiento de los antivacunas. Una de las personas más dedicadas a trasladar esta verdad biológica al mundo es un hombre de 81 años llamado Anthony Fauci, uno de los científicos más brillantes y entrañables de la historia de la Medicina. Director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) desde 1984, Fauci es reconocido como uno de los principales expertos mundiales en enfermedades infecciosas y es autor de numerosas publicaciones y muchos libros de texto de referencia en las facultades de medicina del mundo. Pues bien, cada viernes desde hace dos años, hay una conferencia White House Covid Response Team Hold Briefing en la que, sin limitación de preguntas a los informadores espe-

cializados, responden el Dr Anthony Fauci y la Dra Rochell Valensky directora del Center of Disease Control (CDC). Hemos aprendido mucho de sus explicaciones al tiempo que hemos extrañado la ausencia de expertos españoles que hubieran hecho lo mismo en nuestro país.

Estamos en este momento en el inicio de descenso de la infección masiva mundial por la última variante ómicron. El futuro es algo muy difícil de predecir y los científicos mundiales virólogos, epidemiólogos especialistas en infecciosas no tienen una idea uniforme. El virus ha mutado lo suficiente como para escapar de las defensas inmunitarias de primera línea, específicamente los anticuerpos y por eso vemos las infecciones en personas vacunadas. Sólo lo sabremos cuando conozcamos en el tiempo la duración de las respuestas inmunitarias de los individuos incluidas la de las células T. Es cierto que la variante ómicron agregará mucha más inmunidad a nuestra población y además hay estudios que sugieren que los anticuerpos neutralizantes producidos por la infección por ómicron siguen siendo efectivos contra la variante delta, lo que reduce el riesgo de infecciones delta con el tiempo. Es posible que con la tercera dosis (y la cuarta para los inmunosuprimidos), los antivirales orales para personas en riesgo, la inmunización generada por ómicron y la progresiva vacunación mundial estaremos cerca del final. Aparecerán vacunas en spray nasal esterilizantes así como vacunas combinadas y en varios años lo que será una vacuna frente al coronavirus universal que incluya el conjunto de todos ellos, y es posible que pronto la pandemia se haga endémica de manera que el coronavirus será uno más de los virus estacionales de invierno, junto al virus sincitial respiratorio y la gripe.

Pero del futuro quizás para nosotros lo más trascendente sea la importancia de conocer nuestra historia; esperamos que como muy bien dice el decálogo de 55 sociedades científicas españolas dirigido a nuestros gobernantes: “acepten de una vez que para enfrentarse a esta pandemia las decisiones dominantes deben basarse en la mejor evidencia científica disponible, desligada por completo del continuo enfrentamiento político.”

Los profesionales sanitarios hemos sufrido mucho en esta

pandemia. Ahora nos enfrentamos a bajas en las plantillas, exceso de demanda que altera la atención a pacientes con otras enfermedades y sobrecarga administrativa en Atención Primaria por tramitar las bajas laborales. La profesión sanitaria es ejemplar en España y su entrega en todas las instituciones es una permanente demostración y esperanza de conseguir un país científicamente óptimo, solidario, unido y en paz. Pero la Sanidad es un servicio público que debería ser gestionado por los más capacitados y con más experiencia, que conozcan muy bien la maquinaria del trabajo de la salud. Es cierto que hay algunos con estas características, pero no son suficientes. Sanidad, un ministerio menor y hueco, donde colocan a cualquiera que encaje en el puzzle, precisa de una acción política de liderazgo nacional que refuerce económicamente con personal e instituciones la Atención Primaria, que apueste por la creación de ciencia y patentes, con un programa de formación independiente y con unos salarios adecuados a las exigencias de titulación y esfuerzo permanente.

Pues de todo ello, y más hablamos aquí. Y lo seguiremos actualizando mientras sea necesario.

ÍNDICE

1.- Confusión y primeros pasos.

Historia de las Pandemias	8
Covid 19 Wuhan: ¿cómo nació la infección por SarsCov2?	9
Secuencia genética del virus	11
Sars-Cov-2 Italia	13
Covid-19 España: la historia no se repite si no es en la mente de quien no la conoce	13
La pandemia en el mundo	16

2.- Crónicas de la pandemia

Agosto 2020. Medio año de COVID-19. Expectativas e incertidumbres	18
Sept 2020. Evolución Coronavirus: test rápidos y en grupos.	45
Octubre 2020. ¿Cuándo volveremos a la normalidad?	59
Noviembre 2020. ¿ La vacuna? La vacuna eres tú	63
Diciembre 2020. Interrogantes sobre la vacuna Covid-19	67
Enero 2021. Coronavirus y el hilo de Ariadna	77
Febrero 2021. La importancia de conocer nuestra historia	80
Marzo 2021 (1). Mentiras, fallos, éxitos y retos de la Pandemia	83
Marzo 2021 (2) Vacunas SARS-COV2	87
Abril 2021. Estamos llegando al final de la Pandemia Covid	98
Mayo 2021. Resultados de la vacunación en diálisis y trasplantados	101
Junio 2021 . La vacuna democrática: ¿Astrazeneca o Pfizer?	117
Julio 2021 . Optimismo sí, pero prudencia también	121
Agosto 2021. Variante Delta, tercera dosis de vacuna	124
Septiembre 2021: Aprender a convivir con el virus	129
Octubre 2021. ¿Debemos vacunar de coronavirus a los menores de 12 años?	132
Noviembre 2021. Los españoles y el Covid19: elogio de una realidad	135
Diciembre 2021 (1). Emergencia nacional: el plan B somos nosotros	138
Diciembre 2021 (2). Ya está aquí: Coronavirus Ómicron	141
Enero 2022. Covid leve: no acuda a centros sanitarios	144
Febrero 2022. Laporte en el Congreso: Una denuncia inquietante	147

3.- Enfermedad Covid 19. Coronavirus y riñón. Actualización Febrero 2022

Introducción	150
Enfermedades por coronavirus	154
Fisiopatología de la infección COVID-19	157
Aspectos clínicos generales de la enfermedad COVID-19	160
Estadios de la enfermedad COVID-19	165
Afectación orgánica de la enfermedad COVID-19	167
Afectación pulmonar	167
Enfermedad cardiovascular	169
Afectación renal	171
Vacunas	185
Tipos de vacunas y respuestas frente al Sars-Cov-2	186
Datos obtenidos de la experiencia clínica durante 2020-2021	187
Pérdida de eficacia de la vacuna mRNA	188
Tercera dosis (booster shot): claramente necesaria y eficaz	189
Vacunación heteróloga	190
Vacunación en adolescentes	191
Vacunación en niños	191
Miocarditis y vacunas	193
Vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica	194
Tratamientos de la infección COVID-19	196
Ómicron	203
COVID persistente y enfermedad renal	205
Próximo y urgente reto : Vacunas universales contra coronavirus	208
4.- Cómo prepararnos para la próxima pandemia	224

1.- Confusión y primeros pasos.

Todos recordamos aquellas escenas en televisión a principios de enero de 2020 en la que los chinos construían en dos semanas una serie de hospitales (**Figura 1**) para prevenir una epidemia de la que apenas habíamos oído hablar. Lo veíamos lejano, como vimos el Sars-Cov 1 en 2002 y el Mers en 2012. Pero esta vez sería muy diferente.

Historia de las Pandemias

A medida que los humanos se han extendido por todo el mundo, también lo han hecho las enfermedades infecciosas. Incluso en esta era moderna, los brotes son casi constantes, aunque no todos alcanzan el nivel de pandemia como lo ha hecho el COVID-19.

Las enfermedades han asolado a la humanidad desde los primeros días. Sin embargo, no fue sino con el desarrollo de comunidades agrarias cuando la escala y propagación de estas enfermedades aumentó dramáticamente. El comercio generalizado creó nuevas oportunidades para las interacciones entre humanos y animales que aceleraron tales epidemias. La malaria, la tuberculosis, la lepra, la influenza, la viruela y otras aparecieron por primera vez durante estos primeros años.

Cuanto más civilizados se volvieron los humanos, con ciudades más grandes, rutas comerciales más exóticas y un mayor contacto con diferentes poblaciones de personas, animales y ecosistemas, más probable sería que ocurrieran pandemias.

En la **Tabla 1** se pueden observar las mayores pandemias de la historia. La mortalidad ha descendido claramente pues las mejoras en la atención médica y la comprensión de los factores que incuban las pandemias han sido herramientas poderosas para mitigar su impacto. En relación a la población del momento la mortalidad aproximada fue:

Plaga de Justiniano	19.1% [40millones]
Viruela	12.1% [56millones]
Plaga de Antonino	2.6% [5millones]

Gripe española	2,5%	[45millones]
Tercera plaga	1%	[12millones]
SIDA	0.7%	[30 millones]
COVID-19	0.07%	[5.4 millones]

Si observamos la frecuencia de infecciones en los últimos años, podemos ver que hay una pandemia cada 5 años por lo que tendremos que estar preparados.

2002-2003	SARS Cov 1
2009-2010	Gripe porcina (Swine flue) H1N1
2012-Presente	MERS
2014-2016	Ébola
2019-Presente	Covid

Covid 19 Wuhan: ¿cómo nació la infección por SarsCov2?

Los hospitales de Wuhan (China) detectaron los primeros casos de la nueva enfermedad a mediados de diciembre de 2019. Estos primeros contagios detectados se dieron en el



Figura 1: Construcción de hospitales en Wuhan (China)
Enero 2020

Nombre	Periodo	Tipo / Huésped prehumano	Nº de muertos	% Población
Peste de Antonino	165-180	Se cree que es viruela o sarampión.	5M	2,60%
Epidemia de viruela japonesa	735-737	Virus de la viriola mayor	1M	
Plaga de Justiniano	541-542	Bacteria Yersinia pestis / Ratas, pulgas	30-50M	19,10%
Muerte negra	1347-1351	Bacteria Yersinia pestis / Ratas, pulgas	200M	51%
Brote viruela del Nuevo Mundo	1520 +	Virus de la viriola mayor	56M	12,10%
Gran Plaga de Londres	1665	Bacteria Yersinia pestis / Ratas, pulgas	100	
Peste italiana	1629-1631	Bacteria Yersinia pestis / Ratas, pulgas	1M	
Pandemias de cólera 1-6	1817-1923	Bacteria V cholerae	1M+	
Tercera plaga	1885	Bacteria Yersinia pestis / Ratas, pulgas	12M (China e India)	1%
Fiebre amarilla	Finales 1800s	Virus / Mosquitos	100,000-150,000 (U.S.)	
Gripe rusa	1889-1890	Se cree que es H2N2 (origen aviar)	1M	
Gripe española	1918-1919	Virus H1N1 / Cerdos	40-50M	2,50%
Gripe asiática	1957-1958	virus H2N2	1.1M	
Gripe de Hong Kong	1968-1970	virus H3N2	1M	
VIH/SIDA	1981-Presente	Virus / Chimpancés	25-35M	0,70%
La gripe porcina	2009-2010	Virus H1N1 / Cerdos	200	
SARS	2002-2003	Coronavirus / Murciélagos, Civetas	770	
Ébola	2014-2016	Ébolavirus / Animales salvajes	11	
MERS	2015-Presente	Coronavirus / Murciélagos, camellos	850	
COVID-19	2019-Presente	Coronavirus - Desconocido (pangolines?)	5.9M (Johns Hopkins Un estimación Feb 2022)	0,07%

Tabla 1: Mayores pandemias de la historia

ámbito del Mercado Mayorista de Mariscos del Sur de China de Wuhan. Pero algo hay que parece que fue inicialmente ocultado y su origen no está claro. Li Wenliang, un Oftalmólogo del Hospital Central de Wuhan, el 30 de diciembre de 2019, informa a sus compañeros de 7 casos de SARS confirmados en el Huanan Seafood Market. El 3 de enero la policía culpó a Li de «hacer comentarios falsos en Internet». Bajo

amenaza de procesamiento firmó un documento de disculpa. El 8 de enero, Li contrajo el coronavirus en el hospital y falleció el 7 de febrero 2020.

No obstante, tres investigadores del Instituto de Wuhan, un laboratorio de referencia mundial dedicado al coronavirus, ya habían caído tan enfermos en noviembre de 2019 -antes de que se registraran los primeros contagios de Wuhan en diciembre- que tuvieron que ser hospitalizados, según un informe de la inteligencia estadounidense. Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas americano (NIAID) pidió sin éxito a los funcionarios chinos que divulgaran los registros hospitalarios de los miembros del personal de WIV.

El primer contagio conocido de Covid-19, la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, tuvo lugar el 17 de noviembre de 2019 en Wuhan. El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un agrupamiento de 27 casos. Con nuestro actual conocimiento es imposible que en seis semanas solo hubiera 27 casos infectados. Y más difícil aún creer que en la primera semana de enero se construyeran hospitales para miles de pacientes con una rapidez sin precedentes.

Muchos investigadores de enfermedades infecciosas están de acuerdo en que el escenario más probable es que el virus haya evolucionado de forma natural y se haya propagado de un murciélago directamente a una persona o a través de un animal intermedio. Pero los científicos no tienen suficiente evidencia sobre los orígenes del SARS-CoV-2 para descartar la hipótesis de una fuga de laboratorio, o para probar la alternativa: que el virus tiene un origen natural.

Secuencia genética del virus

Fue determinante para el diagnóstico y para el inicio de la creación de las vacunas en 9 meses basadas en tecnología de más de diez años de evolución. Los laboratorios de todo el país estaban compitiendo para mapear la secuencia genética completa del virus. Entre ellos se encontraba un virólogo de renombre en Shanghai, el profesor Zhang Yongzhen, que comenzó a secuenciar el 3 de enero. Después de haber trabajado

durante dos días seguidos, obtuvo una secuencia completa. Sus resultados revelaron un virus que era similar al SARS y, por lo tanto, probablemente transmisible.

El 5 de enero estaba trabajando para intentar que la información se publicara lo antes posible, para que el resto del mundo pudiera ver qué era y para facilitar los métodos diagnósticos. Pero Zhang no pudo hacer públicos sus hallazgos. El 3 de enero, la Comisión Nacional de Salud de China, envió un memorando secreto a los laboratorios que prohibía a los científicos no autorizados trabajar en el virus y divulgar la información al público. Ordenaba a todos los hospitales de destruirlas o entregarlas a las autoridades. Lo que efectivamente pretendió esa comunicación era silenciar a los científicos y laboratorios para que no revelaran información sobre este virus y permitir que su filtración al mundo exterior creara alarma injustificada.

Ninguno de los laboratorios hizo pública la secuencia genética del virus. China continuó sosteniendo que se trataba de una neumonía viral sin evidencia clara de transmisión de persona a persona.

Pasarían seis días antes de que anunciara que el nuevo virus era un coronavirus e incluso entonces, no compartió ninguna secuencia genética que permitiera a otros países desarrollar pruebas y comenzar a rastrear la propagación del virus. Tres días después, el 10 de enero, Zhang decidió arriesgarse y publicó la secuencia genética del virus con su envío a un compañero australiano

La decisión tuvo un costo personal: su laboratorio fue cerrado al día siguiente por “rectificación”, pero su acción rompió el punto muerto. Al día siguiente, los científicos estatales publicaron las secuencias que habían obtenido. La comunidad científica internacional se puso en acción y el 13 de enero gracias a él, ya se sabía cómo hacer la PCR para detectar el nuevo virus. Y en la mañana del 16 de marzo, 66 días después de que Zhang publicara el genoma, la estadounidense Jennifer Haller se convertía en la primera persona del planeta en recibir una vacuna experimental, la de Moderna. Justo en el mismo momento en el que medio mundo se confinaba, había al menos una promesa, una especie de cuenta

atrás incierta para aquella pesadilla.

Sars-Cov-2 Italia

El 24 de enero el virus ya se había expandido a Singapur, Vietnam, Japón y Estados Unidos (Seattle) donde se conocen los primeros casos. Los primeros casos de la pandemia de COVID-19 en Italia se confirmaron el 31 de enero de 2020, cuando dos turistas chinos en Roma dieron positivo la COVID-19, causada por el SARS-CoV-2

El 22 de febrero se declara en Lombardía el confinamiento de diez localidades donde residen unas 47.500 personas tras registrarse 16 casos de infectados por el virus en un solo día con un fallecido. El 23 de febrero, 60 casos adicionales. El 2 de marzo de 2020, los contagiados eran más de 2000 y los muertos por COVID-19 eran 52. El día 6 de marzo 2020, 5000 casos.

Nuestros colegas de Lombardía y Véneto nos hablaban diariamente a finales de febrero 2020 de una tragedia sin proporciones con centenares de pacientes concentrados en urgencias en demanda de oxígeno y con las UVI's colapsándose.

Hasta el 10 de marzo que se suspendieron los vuelos con Italia, había 290 vuelos diarios con España: 44.000 pasajeros /día.

Covid-19 España: la historia no se repite si no es en la mente de quien no la conoce.

El 30 de enero de 2020, el Director general de la Organización Mundial de la Salud declaró el brote del nuevo coronavirus 2019 (nCoV) como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII).

El 31 de enero, Fernando Simón, máximo responsable español director del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad (CCAES) y portavoz del Ministerio de Sanidad en la lucha contra la pandemia de enfermedad por coronavirus en España afirmó que “ España no va a tener como mucho más allá de un caso diagnosticado”.

El 31 de enero se identifica al primer caso en España. Se trata de un turista alemán que fue infectado en su país tras estar en contacto con una persona afectada.

El 12 de febrero, John Hoffman, organizador del Mobile Word Congress, anunció la cancelación de un evento que preveía llevar a Barcelona a 100.000 personas de todo el mundo. Las vicepresidentas Carmen Calvo y Nadia Calviño y el ministro de Sanidad, Salvador Illa señalaron entonces que no había ninguna razón de salud pública que impidiera celebrar un acontecimiento de esas características en nuestro país. Más de 1.600 personas habían muerto ya víctimas del coronavirus

El 25 de febrero un médico italiano da positivo en Tenerife. Más de mil turistas quedan confinados en el hotel donde el afectado pasaba sus vacaciones.

El día 29 de febrero, Fernando Simón anunció en comparecencia pública: «La cancelación de eventos no puede basarse en el miedo ni en los bulos. No hay razones objetivas para suspender las Fallas»

El 8 de marzo se organizan eventos multitudinarios, partidos de fútbol y cientos de miles de ciudadanos, con el Gobierno al frente en la de Madrid, se manifiestan por toda España por el Día Internacional de la Mujer

El 9 de marzo los positivos se dispararon en España hasta 1.204 y 24 personas fallecieron. El portavoz designado por el Gobierno señala que “esperamos tener solo unos cientos de casos”. Ese mismo día, 69 millones de italianos quedan confinados en sus casas.

Información Seguridad Nacional

Seguridad Nacional alertó al Presidente Sánchez al menos once veces entre enero y marzo de 2020 sobre la amenaza de la Covid. El 27 de enero el coronavirus ya era, según el DSN, la mayor amenaza para la seguridad de España. El 29 de febrero, el Departamento de Seguridad Nacional advirtió en informe escrito al gobierno: «Se ha elevado a “muy alto” el riesgo de propagación e impacto a nivel mundial, ante el aumento de casos». El día 7 de marzo, a las 09.07 horas el Departamento de Seguridad Nacional afirmaba que «según

el último balance oficial en España se han notificado 374 casos confirmados (cinco fallecidos)». Y avisaba de que «no se descarta que las cifras de fallecidos asciendan en las próximas horas». Y seguía: «El incremento de casos en las últimas horas ha sido mayor de lo habitual» y «los casos se concentran fundamentalmente en la Comunidad Autónoma de Madrid».

Widespread covid-19 infection among Spanish health-care professionals did not occur by chance British Medical Journal June 1, 2020 (J Crespo, JL Calleja, A Zapatero)

En enero y febrero, las principales agencias internacionales de salud, incluido el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDPC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), advirtieron repetidamente sobre la posible gravedad de esta infección y la necesidad de estar preparados (Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional el 30 de enero de 2020).

El 2 de marzo, el ECDPC aconsejó a los países que advirtieran a la población general sobre la amenaza inminente de covid-19, que establecieran protocolos de diagnóstico covid-19, que construyeran existencias de equipos de protección y que implementaran distanciamiento social para interrumpir la transmisión

A pesar de la advertencia del ECDPC el 2 de marzo con un gran aumento en el número de individuos infectados durante el fin de semana del 7 al 8 de marzo, y que la OMS declaró a covid-19 una pandemia el 11 de marzo, no fue sino hasta el 15 de marzo que España entró en confinamiento, perdiendo dos semanas esenciales.

Spain's Health Care Kamikazes Battle Coronavirus [The New York Times 21 de Marzo 2020]

El 15 de marzo, el Gobierno asumió el control y las competencias autonómicas. El ministerio de Sanidad que desde hacía decenas de años no se ocupaba de las compras por transferencia a las CCAA, sin personal capacitado y sin haber seguido las recomendaciones del EDDPC asume la provisión de EPIS y tecnología para enfrentarse a la enorme crisis sanitaria con resultados incalificables, que tuvieron consecuencias entre los trabajadores sanitarios y los pacientes. Los

jueces ya han reconocido la necesaria indemnización a alguno de los profesionales fallecidos. Afortunadamente cuando las CCAA asumieron de nuevo la responsabilidad organizativa, el caos pudo en parte corregirse.

Consecuencias: España el país europeo con más muertes por coronavirus [El País 19 de diciembre de 2020]

Cuando al final de 2020 pudieron comparar los datos con el exceso de muerte por los registros civiles comparados con 2016-2019, se vio que España en relación con otros países se encontraba en cabeza, si bien el gobierno había ocultado 25.000 fallecidos por no tener diagnóstico PCR de Covid19. Esta es la tabla de Exceso de muertes [fuente El País, Our world in data]

España 26%

Italia 23%

Belgica 20%

Reino Unido 18%

Países Bajos 15%

Portugal 15%

Francia 13%

Polonia 11%

Suecia 8%

Finlandia 5%

Alemania 4%

Dinamarca 2%

La pandemia en el mundo

La extensión mundial ha sido muy rápida alcanzando a finales de enero de 2022 más de 370 millones de infectados y cerca de seis millones de muertos, datos que lógicamente son inexactos y muy superiores aún.

En los próximos capítulos, iremos viendo como nuestro conocimiento ha ido mejorando con el tiempo. La rápida circulación del virus ha permitido fallos en la replicación con nuevas variantes después de la alfa de Wuhan, beta, gamma, delta y últimamente ómicron. Se consiguieron las vacunas con gran protección para enfermedad moderada severa, si bien perdieron eficacia a los seis meses en cuanto a anticuerpos precisando una tercera dosis que hizo recuperar la protección. Ya se ha comenzado el estudio sobre la vacunación de pancoronavirus pero en años no estará lista. Nuevos antivirales orales, en particular el Paxlovid de Pfizer, previenen en un 90% la aparición de enfermedad severa en pacientes de riesgo. La pandemia global precisa una solución global así que es de esperar que aumente la vacunación en 2022 de países que aún no tienen una cifra estimable.

Desconocemos lo que tendremos por delante. ¿Aparecerán nuevas variantes que evadan la protección de las vacunas? ¿Será la infección masiva por Ómicron una protección tan amplia que convierta la pandemia en epidemia? El virus permanecerá entre nosotros, pero aún no sabemos cómo será esa convivencia.

2.- CRÓNICAS DE LA PANDEMIA

Agosto 2020. Medio año de COVID-19. Novedades, expectativas e incertidumbres: Mascarillas, vacunas, curso escolar....

ÍNDICE

Resumen

El efecto beneficioso de la mascarilla universal

Características de las mascarillas

Información sobre tests

Duración del aislamiento y precauciones para adultos con Covid-19 (CDC 22 de Julio 2020)

Tests rapidos

Carga viral en asintomáticos igual que en sintomáticos

Inmunidad preexistente al sars-cov2

Descenso de los anticuerpos tras la infección

Respuesta celular células T

Neumonía en pacientes Covid-19 asintomáticos

Estudio con dexametasona

Anticuerpos monoclonales: Regeneron Sars-Cov2

Problemas presentes después de la recuperación

Patología renal en pacientes con Covid-19: datos de autopsia

Datos clínicos renales

Fracaso Renal Agudo Registro SEN

Vacunas

El curso escolar

Aplanar la curva para liberar sobrecarga hospitalaria y de UCIs

RESUMEN

La enfermedad Covid-19 originada por el virus SARS-CoV-2 ya ha afectado a 20 millones de personas con 750.000 muertes en el mundo cuando escribimos esta nueva actualización. En resumen, los datos conocidos hasta el momento son los siguientes: se transmite por las gotitas exhaladas al hablar o toser tanto por personas asintomáticas como sintomáticas, con un periodo medio de incubación de cinco días (2-14 días). El diagnóstico se hace por PCR, aunque hay falsos negativos son hasta un 40% dependiendo de la fase de la enfermedad y de los errores técnicos en la obtención y transporte de la muestra. Hay hasta un 40% (o más en algunas series) de pacientes asintomáticos (transmisores con carga viral igual a la de los sintomáticos) y otro 20-40% con síntomas leves. Pero, como veremos más adelante, la mitad de los pacientes asintomáticos presentan neumonía en algunos estudios. Un 20% precisan ingreso hospitalario con sepsis e insuficiencia respiratoria y un 5% soporte respiratorio en la UVI con una mortalidad de un 50%, que parece haberse reducido ligeramente.

La clínica más frecuente es fiebre, tos seca y dificultad para respirar. Las anomalías radiográficas y de laboratorio, como linfopenia y elevación de la lactato deshidrogenasa, son comunes, pero inespecíficas. La afectación neumónica inicial es lo más frecuente por infección de los neumocitos tipo 2, activación de macrófagos y alveolitis. Hay en casos graves una respuesta inflamatoria severa que conduce, junto a la agresión endotelial directa del virus, al desarrollo de microtrombosis arteriolar y trombosis venosa. En estadios graves, la afectación es multisistémica, con miocarditis, ictus, daño renal agudo, alteraciones hepáticas, e incluso síndrome multinflamatorio en niños. Existen secuelas de la infección aún sin evaluar en un 10-30%, y aunque se desconoce aún con exactitud el tiempo que durarán, serán objeto de múltiples consultas en el futuro: respiratorias, digestivas, neurológicas, cardíacas, renales y generales, especialmente profunda astenia.

j Los rebrotes del mes de julio de 2020 están siendo protagonizados por jóvenes. Están cometiendo un gran error al pensar que no importa si se infectan, a pesar de que muchos de ellos no se enfermarán. Pero permitirse infectarse significa que están propagando la pandemia y algunos no están exentos de graves complicaciones. Pero no son únicamente ellos los responsables de que España lidere en Europa, con gran distancia los contagios después del confinamiento (siete veces superior a Italia que es el segundo). Al igual que en el inicio de la infección, en las dos primeras semanas de Marzo, España tenía 200 vuelos diarios con Italia en plena pandemia y sin control alguno, ahora, un país con gran turismo internacional no ha exigido ningún control en los aeropuertos (lo que ha llevado a un control de fronteras de los países Schengen). Como tampoco en los temporeros de la fruta, en la permanente actividad de las mafias de inmigración con la llegada de personas infectadas que no respetan la cuarentena. Y todo ello en un país sin liderazgo integrador con respuestas diferentes en las Comunidades Autónomas, lo que nos sitúa en una posición muy difícil frente al inicio de la actividad escolar en septiembre

El virus no ha perdido virulencia si bien el aumento del número de PCRs está identificando muchos portadores asintomáticos con lo que parece ser menos agresivo. Además la población está más informada y protegida y es posible que las cargas virales sean inferiores gracias a las mascarillas que no son tan universales por descuido e irresponsabilidad de algunos.

El tratamiento para individuos con COVID-19 incluye el manejo de apoyo de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda. Hasta el momento en que escribimos este artículo en agosto de 2020, hay solamente datos de mejoría con el tratamiento en pacientes graves con soporte respiratorio.

Los corticoides ya vienen siendo empleados desde hace décadas en el distress respiratorio y en el Covid-19 concretamente. Pero hay un estudio prospectivo que demuestra su beneficio con dexametasona, que reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes que requieren oxígeno suplementario (21,6% frente a 24,6%). El Remdesivir mejora el tiempo para recuperación de 15 a 10 días y disminuye la mortalidad del

11,9% a 7,1%. Datos observacionales sobre anticoagulación también han resultado positivos (si bien en casos de ECMO ha sido necesario reducir la anticoagulación por hemorragia cerebral) y hay centenares de estudios en marcha con anticuerpos monoclonales (probablemente los más prometedores hasta la llegada de la vacuna), inmunoglobulinas, antivirales, suero de convalecientes y otros. Aparecen asimismo estudios de asociación entre bajos niveles de vitamina D e infección por Covid-19 (sin causalidad alguna ni estudios prospectivos de tratamientos), datos de laboratorio de acúmulo de lípidos en neumocitos tipo 2 abriendo la hipótesis de tratamientos con estatinas, y muchos otros sin relevancia clínica por el momento. Así que tenemos, pocos avances terapéuticos y solo discretos en pacientes muy graves. Esperemos datos de los estudios en marcha que demuestren control de la enfermedad en estadios previos al soporte respiratorio.

Se están desarrollando al menos 200 vacunas contra el SARS-CoV-2, aunque hay 6 que lideran los estudios por el momento. Los datos preliminares de inmunogenicidad del estudio de fase I, que mostraron niveles robustos de anticuerpos neutralizantes incluso con la dosis moderada de la vacuna, invitan al optimismo. En fase II, se han observado asimismo importantes datos sobre inmunidad celular. Ya se han iniciado cuatro estudios de fase III con diferentes vacunas. En concreto, Moderna que presentará resultados de 30.000 pacientes en agosto de 2022 y Oxford Astrazeneca con 10.000 participantes en Agosto de 2021, aunque se conocerán resultados parciales de poblaciones menores mucho antes. Aún estamos lejos de conseguir una solución y la contribución de las vacunas está por demostrarse pese al entusiasmo inicial de las fases 1 y 2. Hasta que se disponga de una vacuna eficaz, (posiblemente a comienzos de 2021, pero no accesible universalmente hasta meses después) los métodos principales para reducir la propagación son las mascarillas en personas sin contraindicaciones y siempre que se utilicen adecuadamente, el distanciamiento social y el rastreo de contactos. Se esperan hasta conseguir la vacuna múltiples brotes o incluso una fuerte segunda ola en otoño-invierno próximo, agravada por la llegada de la gripe estacional. En este mes de agosto, el debate internacional más trascendente (después de la severidad de la enfermedad en muchos países sin cober-

tura sanitaria) se refiere a la organización del curso escolar con opiniones muy diferentes como veremos al final de esta actualización.

Desde nuestra última actualización ha habido centenares de publicaciones, y webseminars. Destacaremos informaciones de interés.

EL EFECTO BENEFICIOSO DE LA MASCARILLA UNIVERSAL

Poco después de que se compartieran las descripciones iniciales de un brote en Wuhan, China, los informes a fines de enero de 2020 confirmaron que era casi seguro que Covid-19 se convertiría en una pandemia grave. Es descorazonador que una pandemia que se transmite por las partículas exhaladas al hablar, toser, cantar o fumar, no haya sido controlada en sus inicios con protección adecuada. ¿Cómo es posible que en España en la situación tan extrema del mes de marzo y abril de 2020 no se aconsejara el uso de mascarilla, sino que más bien se desaconsejaba su uso y ahora sea obligatoria? ¿Cómo es posible que no se aconsejara hasta el 21 de Mayo con ciudadanos viajando apelotonados en transportes públicos en el inicio de la pandemia? ¿Cómo es posible que la OMS no lo aconsejara hasta el 6 de Junio? ¿Y cómo es posible que JAMA publique un artículo el 14 de Julio que defienda que es el momento de la mascarilla universal cuando en EEUU ya tenían más de 100.000 muertos y cuatro millones de casos? [1].

Esta es la reflexión de este estudio que llega como una pequeña regadera a un infierno forestal: En primer lugar los funcionarios de salud pública deben asegurarse de que el público entienda claramente cuándo y cómo usar las cubiertas de tela adecuadamente. En segundo lugar, se necesita innovación para extender la comodidad física y la facilidad de uso. Tercero, el público necesita mensajes consistentes, claros y atractivos que normalicen el enmascaramiento de la comunidad. Según los autores, la adopción generalizada de revestimientos faciales de tela es un deber cívico, fundamental para el control de la pandemia, un pequeño sacrificio que depende de una solución altamente efectiva de baja tecnología que puede ayudar a cambiar el rumbo de la pandemia.

En fin. Más vale tarde que nunca

Características de las mascarillas

Uno puede ver en redes sociales aventureros transmitiendo la ineficacia de las mascarillas sin ningún criterio científico. Vamos a clarificar como protegen las diferentes mascarillas [2]. El principio básico es que la mascarilla protege a quien la usa, pero sobre todo protege a los demás.

N95 sin válvulas: útiles en ambientes cerrados y hospitales. Son el estándar para proteger personal sanitario y no son aconsejables para que las utilice el público en ambientes abiertos.

Quirúrgicas: son efectivas para prevenir las gotas exhaladas por quien la usa. Además reducen la exposición a esas gotas emitidas en un espacio inferior a 2 metros. No son efectivas contra partículas suspendidas en un ambiente cerrado (en este caso requiere N95)

Mascarillas de tela. Filtran las gotitas respiratorias de quien las usa y previenen la infección de otra gente. No retienen CO₂ (absurdo comentario en redes sociales). Pueden lavarse frecuentemente para evitar riesgos de contaminación. De nuevo no son aconsejables en ambientes cerrados, sin ventilación adecuada y con afluencia de público.

INFORMACIÓN SOBRE TEST

La prioridad de las pruebas son los pacientes con síntomas, los trabajadores sanitarios, personas ancianas en residencias y aquellos con exposición conocida (estos, cinco días después de la exposición). Pero para averiguar realmente la cantidad de extensión de la comunidad en un área determinada, necesitamos evaluar a las personas que no tienen una indicación clara para realizar la prueba, así que lo ideal sería que todo el mundo accediera a realizarse la prueba, algo que es imposible (ver más adelante los test rápidos que puede permitirlo en pocos meses).

Es importante considerar un cambio clave: los CDC (Center Diseases Control, USA), como veremos a continuación, ya no recomiendan realizar pruebas para determinar si

alguien con una infección conocida sigue siendo infeccioso al cabo de diez días. Un pequeño estudio realizado en Corea sugiere que los pacientes con pruebas positivas persistentes, que superan los 10 días de la prueba positiva inicial y ahora no presentan síntomas, ya no son infecciosos.

Para diagnosticar una enfermedad aguda, solo deben usarse pruebas de ácido nucleico o antígeno vírico. Una prueba bien realizada y recogida de antígeno rRT-PCR positiva es muy precisa e indica la presencia de ARN del SARS-CoV-2. No parece haber una reactividad cruzada significativa con otros virus respiratorios o incluso con otros coronavirus. Actualmente, los CDC no recomiendan el uso de ensayos serológicos para el diagnóstico de infección aguda, aunque obviamente desempeñan un papel importante en la comprensión de la dinámica de transmisión del virus en la población general.

Las personas con síntomas que sugieran Covid-19 que no requieren hospitalización deben permanecer en casa en cuarentena personal durante al menos 10 días desde el inicio de los síntomas (si se confirma el resultado). Las personas asintomáticas con una exposición conocida a otra persona con Covid-19, o la participación en un evento de alto riesgo como una reunión en el interior que involucre a más de 10 personas y una de ellas sea positiva, deben ponerse en cuarentena hasta que reciban un resultado negativo en la prueba o 14 días después de la exposición [3].

A continuación resumimos los datos al 22 de Julio del CDC

Duración del aislamiento y precauciones para adultos con Covid-19 (nuevas recomendaciones CDC 22 de Julio 2020)

Los hallazgos clave se resumen aquí [4].

1. Las concentraciones de ARN del SARS-CoV-2 medidas en muestras de las vías respiratorias superiores disminuyen después de la aparición de los síntomas.

2. La probabilidad de encontrar el virus con capacidad de replicación también disminuye después de la aparición de los síntomas. Para los pacientes con Covid-19 de leve a moderado, el virus con capacidad de replicación no se ha encontrado después de 10 días del inicio de los síntomas. Se ha

documentado la existencia del virus con capacidad de replicación entre 10 y 20 días después del inicio de los síntomas en algunas personas con Covid-19 grave. Sin embargo, en esta serie de pacientes, se estimó que el 88% y el 95% de sus muestras ya no producían virus con capacidad de replicación después de 10 y 15 días, respectivamente, después de la aparición de los síntomas.

3. Un gran estudio de rastreo de contactos demostró que los contactos domésticos y hospitalarios de alto riesgo no desarrollaron infección si su exposición a un paciente infectado comenzó 6 días o más después del inicio de la enfermedad del paciente.

4. Aunque el virus con capacidad de replicación no se aisló 3 semanas después del inicio de los síntomas, los pacientes recuperados pueden seguir detectando ARN del SARS-CoV-2 en sus muestras de las vías respiratorias superiores hasta por 12 semanas. La investigación de 285 personas “persistentemente positivas”, que incluyó a 126 personas que habían desarrollado síntomas recurrentes, no encontró infecciones transmitidas entre 790 contactos atribuibles al contacto con estos pacientes. Los esfuerzos para aislar el virus con capacidad de replicación de 108 de estos casos no tuvieron éxito.

5. Las muestras de pacientes que se recuperaron de una enfermedad Covid-19 inicial y que posteriormente desarrollaron nuevos síntomas y dieron positivo nuevamente por RT-PCR no tenían virus de replicación detectado. El riesgo de reinfección puede ser menor en los primeros 3 meses después de la infección inicial, según la evidencia limitada de otro betacoronavirus (HCoV-OC43), el género al que pertenece el SARS-CoV-2.

6. Actualmente, 6 meses después de la aparición del SARS-CoV-2, no ha habido casos confirmados de reinfección por el SARS-CoV-2. Sin embargo, el número de áreas donde se ha mantenido la infección sostenida y, por lo tanto, es más probable que se observen reinfecciones, sigue siendo limitado.

7. Aún no se han establecido correlaciones serológicas o de otro tipo de inmunidad.

8. Las pruebas serológicas no deben usarse para esta-

blecer la presencia o ausencia de infección o reinfección por SARS-CoV-2.

TEST RÁPIDOS

El control de la Covid-19 se basa fundamentalmente en rastreos y aislamientos. Pero si el resultado se retrasa días perderá gran parte del objetivo. Por ello, la iniciativa Rapid Acceleration of Diagnostics (RADx) de los NIH ha otorgado contratos a siete compañías de diagnóstico biomédico para respaldar una gama de nuevas pruebas de laboratorio y de punto de atención que podrían aumentar significativamente la cantidad, el tipo y la disponibilidad de pruebas en millones por semana. Se espera que a principios de septiembre de 2020 se haya avanzado en este tipo de test entre los que están aquellos capaces de obtenerse en farmacias a precio inferior a 10 euros de la misma forma que el test de embarazo. Además, algunas de las tecnologías incluyen muestreos más convenientes y eficaces como prueba de saliva. Si esto se consigue pronto sería un gran paso en la prevención y organización de la sociedad, especialmente en lo que concierne a colegios, residencias, universidades, deportes, etc [5].

CARGA VIRAL EN ASINTOMÁTICOS IGUAL QUE EN SINTOMÁTICOS

En un estudio de cohorte que incluyó a 303 pacientes con infección por SARS-CoV-2 aislada en un centro de tratamiento comunitario en la República de Corea, 110 (36,3%) eran asintomáticos en el momento del aislamiento y 21 de estos (19,1%) desarrollaron síntomas durante el aislamiento. Muchas personas con infección por SARS-CoV-2 permanecieron asintomáticas durante un período prolongado y la carga viral fue similar a la de los pacientes sintomáticos; por lo tanto, el aislamiento de las personas infectadas debe realizarse independientemente de los síntomas [6].

INMUNIDAD PREEXISTENTE AL SARS-COV-2

Se van acumulando datos que demuestran reactividad de células T contra SARS-CoV-2 en personas no expuestas: los linfocitos del 20 al 50% de los donantes no expuestos al virus

muestran una reactividad significativa a los grupos de péptidos antigénicos SARS-CoV-2; sin embargo, la fuente y relevancia clínica de la reactividad sigue siendo desconocida. Se especula que esto refleja la memoria de las células T a los coronavirus circulantes del “resfriado común”. Pero aún hay que definir las especificidades de estas células T y evaluar su asociación con la gravedad de la enfermedad Covid-19 y las respuestas a la vacuna [7].

DESCENSO DE LOS ANTICUERPOS TRAS LA INFECCIÓN

Quan-Xin Long y cols. [8] estudiaron a 37 individuos asintomáticos en el distrito de Wanzhou que fueron diagnosticados con infecciones por SARS-CoV-2 confirmadas por RT-PCR pero sin síntomas clínicos relevantes en los 14 días anteriores y durante la hospitalización. La mediana de la duración de la eliminación viral en el grupo asintomático fue de 19 días (rango intercuartil (RIC), 15-26 d), es decir, una duración significativamente mayor de eliminación viral que el grupo sintomático. Los niveles de IgG específicos del virus en el grupo asintomático fueron significativamente más bajos ($p < 0.005$) en relación con el grupo sintomático en la fase aguda. Cuarenta por ciento de los individuos asintomáticos se volvieron seronegativos y 12.9% del grupo sintomático se volvió negativo para IgG en la fase de convalecencia temprana. Además, los individuos asintomáticos exhibieron niveles más bajos de 18 citocinas pro y antiinflamatorias. Estos datos sugieren que los individuos asintomáticos tuvieron una respuesta inmune más débil a la infección por SARS-CoV-2. Esta reducción en los niveles de IgG y de anticuerpos neutralizantes en la fase de convalecencia temprana podría tener implicaciones para la estrategia de inmunidad y los estudios serológicos.

Robiani D y cols. [9] estudiaron 149 individuos convalecientes de Covid-19 en Nueva York a los 39 días de media desde el comienzo de los síntomas. Encontraron que, aun cuando la mayoría de los participantes producía anticuerpos después de la infección por coronavirus, 33% de los individuos evaluados presentó títulos de anticuerpos que impli-

caban que no tenían inmunidad ante la infección repetida ($< 1:50$). Los que fueron hospitalizados por Covid-19 tuvieron más probabilidades de presentar anticuerpos neutralizantes, lo que indica que aquellos con la enfermedad más grave tienen más posibilidades de ser inmunes en un futuro. Aunque la carencia de altos niveles de anticuerpos neutralizantes es una inquietud, expertos indican que en las personas infectadas por segunda vez no hay probabilidad de presentar una infección tan grave como la primera.

RESPUESTA CELULAR DE LAS CÉLULAS T

Como hemos comentado antes, también se ha estudiado aunque escasamente la respuesta celular. Las respuestas de las células T han recibido menos atención de los desarrolladores de vacunas. Esto se debe en parte a que son más difíciles de medir, especialmente a medida que el número de participantes en el ensayo aumenta a miles. Pero los datos emergentes sugieren que las células T podrían tener un papel importante en el control del coronavirus. Grifoni y cols. detectaron células T CD4 que reconocen el pico del virus, que apoyan la producción de anticuerpos, en las diez personas recuperadas que examinaron su suero convaleciente. El 70% también tenía células T CD8, que reconocen también el pico, que matan las células infectadas por el virus [10].

Braun y cols. [11] investigaron las células T CD4+ reactivas a la glucoproteína pico (S) de SARS-CoV-2 en sangre periférica de pacientes con donantes sanos no expuestos a Covid-19 y SARS-CoV-2. Sorprendentemente, detectaron células T CD4+ S reactivas al SARS-CoV-2 en el 83% de los pacientes con Covid-19 pero también en el 35% de los donantes no expuestos. Estos datos plantean la posibilidad intrigante de que las células T reactivas al SARS-CoV-2 representan clones de reacción cruzada, probablemente adquiridos durante infecciones previas con coronavirus humanos endémicos (HCoV) como 229E y OC43. El papel biológico de tales células T CD4 + reactivas cruzadas S preexistentes en el 35% de los no expuestos todavía no está claro. Sin embargo, suponiendo que estas células tienen un papel protector en la infección por SARS-CoV-2, pueden contribuir a mani-

festaciones divergentes de Covid-19 y explicar la resistencia de los niños y adultos jóvenes a la infección sintomática por SARS-CoV-2 (contactos sociales más frecuentes que las personas de grupos de mayor edad). Esta hipótesis queda por validar en cohortes más grandes.

NEUMONÍA EN PACIENTES COVID-19 ASINTOMÁTICOS

Inui y cols. [12] describen los hallazgos radiológicos con TC de los enfermos Covid-19 del crucero Diamond Princess. De 104 casos, 76 (73%) eran asintomáticos y de ellos, 41 (54%) tenían opacidades pulmonares en la TC. Otros 28 casos (27%) fueron sintomáticos, 22 (79%) de los cuales tenían hallazgos anormales en la TC. Los casos sintomáticos mostraron opacidades pulmonares tipo consolidación, mientras que en los asintomáticos se observaban opacidades más bien de vidrio esmerilado (ground glass) y con menor extensión. Estos datos deben lógicamente confirmarse en series más amplias.

ESTUDIO CON DEXAMETASONA

Se trata de un ensayo controlado y abierto que compara diferentes tratamientos en pacientes que fueron hospitalizados con Covid-19 [13]. Asignan al azar pacientes para recibir dexametasona oral o intravenosa (a una dosis de 6 mg una vez al día) durante un máximo de 10 días o para recibir la atención habitual solo. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días. Un total de 2104 pacientes fueron asignados para recibir dexametasona y 4321 para recibir la atención habitual. En general, 482 pacientes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1110 pacientes (25,7%) en el grupo de atención habitual fallecieron dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización ($p < 0,001$). En el grupo de dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que la del grupo de atención habitual entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,3% frente a 41,4%) y entre los que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23,3% vs. 26,2%). Los autores concluyen que en pacientes hospitalizados con Covid-19, el uso de dexametasona resultó en

una mortalidad más baja de 28 días entre aquellos que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva o solo oxígeno al azar, pero no entre aquellos que no recibieron soporte respiratorio.

ANTICUERPOS MONOCLONALES: REGENERON SARS-COV-2

Es probablemente el tratamiento y preventivo más importante hasta que llegue la vacuna. Se trata de dos anticuerpos potentes, no competitivos y neutralizantes, procedentes tanto de ratones genéticamente modificados para tener un sistema inmunitario humano, así como anticuerpos aislados de seres humanos que se han recuperado de Covid-19. Los dos anticuerpos seleccionados de REGN-COV2 se unen de forma no competitiva al receptor de la proteína espiga del virus, lo que disminuye la capacidad de los virus mutantes para escapar del tratamiento y protege contra las variantes de S que han surgido en la población humana. Se están realizando estudios clínicos en fases avanzadas. De hecho, un ensayo de Fase 3 americano (NIH) evaluará la capacidad de REGN-COV2 para prevenir la infección entre las personas no infectadas que han tenido una exposición cercana a un paciente con Covid-19. REGN-COV2 también tiene ensayos fase 1,2 y 3 que prueban la capacidad del cóctel para tratar a pacientes hospitalizados y no hospitalizados (o “ambulatorios”) con Covid-19 [14].

PROBLEMAS PRESENTES DESPUÉS DE LA RECUPERACIÓN

Cada vez están más presentes los efectos clínicos posteriores a la infección por Covid-19. Hay una publicación italiana [15] que informa que el 87,4% de 143 pacientes hospitalizados previamente tuvo al menos un síntoma persistente 2 meses o más después del inicio inicial y más de un mes después del alta. Solo el 12,6% de los 143 pacientes estaban completamente libres de cualquier síntoma Covid-19. El 32% de los pacientes tenía uno o dos síntomas y el 55% tenía tres o más. Ninguno tenía fiebre u otros signos y síntomas de enfermedad aguda.

El 53,1% de los pacientes todavía tenía fatiga, el 43,4% tenía disnea, el 27,3% tenía dolor en las articulaciones y el 21,7% dolor en el pecho. El 44,1% informó una peor calidad de vida. Asimismo alteraciones neuropsiquiátricas de las que no hay estudios precisos como depresión, trastornos bipolares, psicosis reactiva, trastorno obsesivo compulsivo, epilepsia, trastorno de estrés postraumático.

MIOCARDIOPATÍA

Hay nuevos estudios sobre como el virus puede infectar el miocardio sin causar miocarditis. En un estudio de 100 pacientes alemanes [16] recientemente recuperados de la infección por Covid-19, la resonancia magnética reveló compromiso cardíaco en 78 pacientes (78%) e inflamación continua del miocardio en 60 pacientes (60%), independiente de las condiciones, gravedad y curso general de la enfermedad aguda, y del tiempo desde el diagnóstico. Se evidenció disfunción ventricular, mayor masa ventricular junto a esos signos de inflamación del miocardio en las imágenes cardíacas. Estos hallazgos indican la necesidad de una investigación continua a largo plazo, pues estos pacientes recuperados de Covid-19 se enfrentan a una lesión e inflamación persistente del miocardio que podría manifestarse posteriormente como insuficiencia cardíaca.

Lidner y cols. [17] en otro estudio, un análisis *post mortem* de 39 corazones de pacientes con Covid-19, revelaron signos de que el virus se replicaba vigorosamente en el miocardio. Se necesita más investigación para comprender las consecuencias cardíacas a largo plazo de Covid-19.

Hay dos estudios de Shi y cols [18] y Guo y cols [19] que encuentran asociación entre daño miocárdico y mortalidad. Aquellos con elevación de Troponina T o N tienen más marcadores inflamatorios y peor supervivencia tengan o no antecedentes cardiovasculares.

PÉRDIDA DE CABELLO

Cada vez hay más informaciones procedentes de pacientes recuperados que expresan pérdida de pelo después de la en-

fermedad. Comienza semanas o incluso meses después de la infección aguda. El tipo de pérdida de cabello que se informa es compatible con lo llamado efluvio telógeno, una forma temporal de pérdida de cabello causada por un estrés físico o emocional, fiebre alta, enfermedad o pérdida de peso, todo lo cual se ha informado en Covid-19. El evento de estrés puede causar que hasta el 50% del cabello de una persona comience a desprenderse. Nadie sabe todavía por qué ocurre la pérdida de cabello en algunos, pero no en todos, los sobrevivientes de Covid-19.

CAMBIOS CEREBRALES

Los pacientes con Covid -19 pueden mostrar cambios cerebrales en la resonancia magnética meses después de la recuperación, según un estudio de Lu Y y cols. [20] 60 pacientes recuperados y 39 controles se sometieron a resonancia magnética cerebral. La cohorte Covid-19 mostró una amplia gama de diferencias en relación con los controles, incluidos volúmenes de materia gris bilateral significativamente más altos en las cortezas olfativas y el hipocampo. Algunas de estas diferencias se asociaron con síntomas persistentes como pérdida de memoria y olfato. Los investigadores dicen que los hallazgos indican el potencial de neuroinvasión del SARS-CoV-2 incluso si los pacientes se recuperan bien de la condición de neumonía.

PATOLOGÍA RENAL EN PACIENTES CON COVID-19: DATOS DE AUTOPSIA

Hay varios estudios recientes sobre datos histológicos renales en los hallazgos necrópsicos de pacientes fallecidos con Covid-19.

Menter y cols. [21] estudian autopsias de 18 pacientes de una media de 76 años (rango 53-96) y encuentran una lesión tubular aguda difusa con epitelio tubular aplanado y edema intersticial. Tres de estos 18 pacientes mostraron signos de coagulación intravascular diseminada con pequeños trombos de fibrina en capilares glomerulares. Uno de estos casos también se presentó con un infarto renal. No se observaron

trombos en otros vasos o cambios vasculíticos. Un infiltrado inflamatorio crónico focal y escaso estuvo presente en algunos casos en áreas con fibrosis intersticial y atrofia tubular. Los cambios crónicos preexistentes, como la arteriolosclerosis, la fibrosis intimal de las arterias y la cicatrización vascular relacionada con la hipertensión y/o el envejecimiento estuvieron presentes en la mayoría de los casos.

La microscopía electrónica se realizó en dos casos con un período *post mortem* corto (menor de 12 horas). En ambos casos, observaron una activación prominente de podocitos y células endoteliales. El citoplasma de los podocitos contenía múltiples vesículas, algunas con ribosomas unidos y membranas dobles. Ocasionalmente, se detectaron partículas similares a virus (70-110 nm) con gránulos densos en electrones dentro de estas vesículas. Esporádicamente, estas partículas estaban presentes en células endoteliales y células epiteliales tubulares proximales.

Tres de los 18 casos investigados contenían microtrombos en capilares glomerulares, típicamente observados en el contexto de coagulación intravascular diseminada y generalmente atribuibles al shock generalizado. Sin embargo, la replicación renal de Covid-19 podría haber contribuido a la lesión renal aguda en esta cohorte, pues a juicio de los autores, se detectaron grandes cantidades de ARN viral en muestras de riñón; también por la presencia de esas partículas similares a virus y porque los pacientes desarrollaron microtrombos a pesar de la anticoagulación oportuna. Detectaron estas partículas dentro de las vesículas y no en el citoplasma, de acuerdo con el ciclo de replicación del coronavirus y los estudios ultraestructurales de cultivos celulares infectados.

Sin embargo, los datos no parecen similares en un reciente estudio de 42 autopsias de Santoriello y cols. [22] en pacientes mayores (edad media de 71,5 años (rango, 38-97 años) y con más comorbilidades. Los hallazgos más significativos incluyeron lesión tubular aguda leve, así como la ausencia de nefropatía viral clásica, microangiopatía trombótica difusa o GN aguda. En seis casos se encontraron trombos de fibrina focales y en un caso de un paciente afroamericano glomerulonefritis colapsante focal. La hibridación *in situ* no pudo identificar la positividad definitiva para el SARS-CoV-2. In-

terpretan que el hallazgo de una lesión tubular aguda leve en el contexto de una elevación severa de creatinina sérica sugiere una patogénesis que involucra lesión tubular y factores hemodinámicos (como el manejo agresivo de líquidos) y el potencial de recuperación de la función renal tras la resolución de la infección.

DATOS CLÍNICOS RENALES

Un buen trabajo de Carriazo y cols (muy recomendable) resumen los datos clínicos renales del Covid-19 en:

Glomerulonefritis colapsante segmentaria y focal en pacientes con alelos de riesgo similar a los asociados a la nefropatía por VIH. Hiponatremia asociado a SIADH. Signos de daño tubular con: Proteinuria no nefrótica, fosfaturia, hiperuricosuria, glucosuria normoglicémica. Síndrome de Fanconi precediendo a la insuficiencia renal aguda. Insuficiencia renal aguda [23].

Fracaso renal agudo Registro SEN

Se ha publicado la tercera Newsletter con los resultados del análisis de los datos procedentes de 308 pacientes introducidos en el Registro de la SEN sobre FRA Covid-19 a fecha 28 de julio [24].

La mayoría de los pacientes que han sufrido fracaso renal agudo (FRA) durante la infección por Covid-19 son varones (70%) con una edad media de 69 años. La hipertensión arterial se confirma como la circunstancia comórbida más frecuentemente asociada (71% de los casos), seguida de Diabetes Mellitus (36%), Enfermedad Cardiovascular (31%) y Enfermedad Renal Crónica (31%), en su mayoría ERC estadio G3 (24% del total de los pacientes).

La presentación clínica de la Covid-19 fue la habitual (síntomatología respiratoria predominante) en el 90% de los pacientes, desarrollando el cuadro de FRA a los 9 días de inicio de la sintomatología como término medio. En más del 95% de los casos estos pacientes terminaron desarrollando neumonía, el 61% precisó ingreso en UCI y el 65% ventila-

ción mecánica, confirmándose además que casi la mitad de los casos mantienen diuresis, incluso en aquellos que llegan a necesitar tratamiento renal sustitutivo (TRS). Al séptimo día del inicio de los síntomas, estos pacientes se caracterizan por presentar marcada linfopenia (recuento medio de 581/mm³), y aumento de marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva, D Dímeros, Ferritina, Interleuquina 6), cuyos valores medios encontramos muy por encima de los rangos normales

De los pacientes registrados, el 56% requirieron TRS, siendo las técnicas continuas y la hemodiálisis (HD) intermitente las modalidades más utilizadas. Otras técnicas empleadas: HD diaria, HD expandida, Hemodiafiltración (HDF). En 17 pacientes se ha utilizado terapia adsorbtiva. En un importante porcentaje de los pacientes que requirieron TRS se recurrió a usar más de una modalidad terapéutica; así, en 114 pacientes que utilizaron terapias continuas (CRRT), en el 68% de los casos se combinó con HD intermitente, en un 31% con HD diaria y en un 23% con HD expandida. De igual forma, la terapia adsorbtiva se utilizó asociada a CRRT en 16 de los 17 pacientes.

Los pacientes a los que se les ha proporcionado TRS son más jóvenes y con menor carga de comorbilidad. Desconocemos si estos datos responden a que pudiera haber habido un sesgo de selección en el momento de tomar la decisión de instaurar o no terapia sustitutiva. No obstante, se puede comprobar también, que los pacientes sometidos a TRS estaban en su mayoría ingresados en UCI con soporte ventilatorio, con niveles más elevados de PCR e IL6 ($p < 0,05$). Así mismo son pacientes en los que se ha utilizado con mayor frecuencia tozilizumab, interferón o anticoagulación sistémica como parte del tratamiento, por lo que probablemente se encontraban en una situación de mayor gravedad clínica.

Han fallecido prácticamente la mitad de los pacientes registrados, confirmando por tanto la elevada mortalidad asociada al desarrollo de FRA en el contexto de la Covid-19 que se ha reportado en la literatura. La mortalidad ha sido similar tanto en el grupo de pacientes que requirieron TRS como en los que no se sometieron a diálisis. En el grupo de TRS fallecieron el 48,5%, y el 26% permanece en diálisis en el momento de la recogida de datos.

VACUNAS

En la (Figura 1) pueden observarse la situación actual de las vacunas de SARS-Cov2 obtenida del webseminar de la Universidad de California[25]

En los primeros meses de este año, los científicos de las universidades de los Estados Unidos, Reino Unido, China y Alemania comenzaron a decodificar el nuevo coronavirus. La velocidad de búsqueda de la vacuna se ha visto favorecida por varias causas. La primera es el conocimiento de un virus similar, el SARS Cov-1, que motivó estudios que han sido utilizados ahora. La segunda es que se trata de una enfermedad aguda y no crónica como el VIH. El VIH causa una infección crónica y se integra en los genomas de las personas. No existe una respuesta inmune natural que elimine el virus y que una vacuna pueda imitar. El VIH también muta mucho más rápido que los coronavirus, lo que significa que es más difícil diseñar una defensa duradera.

Su búsqueda condujo a que cuatro candidatos experimentales (hay más de 120 grupos trabajando en diferentes vacunas) se pusieran rápidamente en pruebas clínicas tem-

COVID-19 vaccines in clinical trials						
Organization	Vaccine type/format	Antigen	Current phase	Results published	Projected completion (clinicaltrials.gov)	Reference
Moderna	RNA	Spike	I/II recruiting	Phase I/II	October 27, 2022	<i>N Engl J Med</i> 2020 Jul 14; NEJMoa2022483
Oxford/AstraZeneca	Chimpanzee adenovirus	Spike (full length)	II/III recruiting	Phase I/II	August, 2021	<i>Lancet</i> . 2020 Jul 20:S0140-6736(20)31604-4
CanSino	Adenovirus 5	Spike (full length)	I/II	Phase I/II	–	<i>Lancet</i> . Published online July 20, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6
Harvard-BI Deaconess/Johnson & Johnson	Adenovirus 26	Spike	I/II recruiting	–	–	–
Pfizer/BioNTech	RNA	Spike (RBD or full length)	I/II recruiting	–	–	–
Novavax	Recombinant protein+adjuvant	Spike (full-length; stabilized)	I/II recruiting	–	–	–

UCSF
University of California
San Francisco
advancing health worldwide

***adverse effects tolerable; neutralizing antibodies detected**
SARS-CoV-2 Vaccines August Update: Is Immunity Short-lived & Should We Worry? What are the Recent Estimates on Vaccine Efficacy & How to Prioritize Which Group Will Receive it First?

Figura 1: situación actual de las vacunas de SARS-Cov2 obtenida del webseminar de la Universidad de

pranas y en un marco de tiempo sin precedentes.

La vacuna Moderna/NIAID, la biotecnología con sede en Cambridge, Massachusetts, fue construida con ARNm, un fragmento de código genético que contiene las instrucciones para la proteína espiga del coronavirus. La vacuna transporta el ARNm a las células, que “leen” esas instrucciones y producen la proteína, proporcionando al sistema inmunitario ese primer vistazo al pico, como si le oliera a un perro. Un equipo de Pfizer y la compañía alemana BioNTech también está trabajando en una vacuna de ARNm.

Conocer la secuencia del coronavirus también ha estimulado otros enfoques. Algunos grupos, como la firma china CanSino y una colaboración entre la Universidad de Oxford y AstraZeneca, están uniendo el gen de la proteína espiga a otro virus inofensivo que lo transporta a las células. Allí, se expresa en la espiga, permitiendo que el sistema inmunitario aumente sus fuerzas.

Hasta ahora, los resultados de las cuatro vacunas en fase 1 y 2 han demostrado que, en general, cada uno de ellos es bien tolerado, sin efectos secundarios graves, aunque con síntomas similares a la fiebre, dolor de cabeza o fatiga para una buena parte de los voluntarios que fueron vacunados en todos los ensayos. Estos efectos fueron principalmente de naturaleza leve o moderada y se resolvieron rápidamente. En algunos casos, sin embargo, hubo reacciones más severas a altas dosis de vacuna. Moderna, por ejemplo, observó tres casos de efectos secundarios sistémicos severos a la dosis más alta que evaluó en su estudio de Fase 1, lo que lo llevó a elegir una dosis más baja pero aún prometedora para grandes ensayos de Fase 3. CanSino tomó una decisión similar cuando adelantó a su candidato de la Fase 1 a la Fase 2. Al elegir una dosis, los desarrolladores deben alcanzar un equilibrio: demasiado alto y el sistema inmunitario podría reaccionar de forma exagerada, provocando efectos secundarios no deseados; o demasiado bajo y la respuesta inmune provocada puede ser demasiado débil para proteger contra la infección viral.

Los resultados de la Fase 1 han mostrado que cada uno de los cuatro candidatos es capaz de provocar, en diversos grados, anticuerpos específicos para el virus SARS-CoV-2.

Moderna, BioNTech y Pfizer, y Oxford, junto con AstraZeneca, han comparado las respuestas inmunes de sus inyecciones respectivas con lo que se ha observado en pruebas de personas confirmadas como infectadas con SARS-CoV-2. Si bien los medios de medición difieren, los tres pudieron generar anticuerpos neutralizantes en los niveles encontrados en la sangre de los pacientes que se recuperaron de Covid-19, lo que sugiere que las vacunas pueden imitar los efectos de una infección real.

Las inyecciones de Moderna y BioNTech parecieron las más potentes, lo que resultó en niveles de anticuerpos neutralizantes varias veces superiores a los de sus respectivos convalécientes comparadores de sueros, mientras que la de Oxford y AstraZeneca parecía ligeramente menos efectiva.

Los equipos de Oxford [26] y de CanSino Biologics [27] que están desarrollando vacunas de ‘vectores virales’ publicaron sus resultados en *The Lancet*. El tercer grupo, BioNTech en Mainz, Alemania, (vacuna basada en ARN con la compañía farmacéutica Pfizer) divulgó datos inmunológicos detallados de personas que habían recibido una vacuna que contenía instrucciones de ARN para la porción del “dominio de unión al receptor” de la proteína espiga [28]. Esto siguió a los tan esperados resultados de ensayos clínicos publicados el 14 de julio por Moderna [29].

Finalmente Corbett y cols [30] en un nuevo estudio en primates, dos inyecciones de una vacuna basada en ARNm que codifica la proteína de la punta del SARS-CoV-2 provocaron altos niveles de anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T Th1 CD4 en macacos Rhesus. Dos días después, en los animales vacunados con administración de virus intranasal e intratraqueal, la replicación viral fue indetectable en el líquido de lavado broncoalveolar y las secreciones nasales. Esta capacidad de limitar la replicación viral en las vías aéreas inferiores y superiores tiene implicaciones importantes para la prevención inducida por la vacuna de la enfermedad y la transmisión del SARS-CoV-2.

El ambiente general entre los investigadores es positivo. Quedan no obstante muchas incógnitas respecto a complicaciones en la prescripción masiva a más largo plazo o dudas

a la hora de elegir una u otra vacuna. Los ensayos en fase 3 iniciados en Julio 2020 con miles de pacientes darán una información importante antes de proceder a su dispensación mundial.

EL CURSO ESCOLAR: UNA TALLA NO SIRVE PARA TODOS

A mediados de abril, 192 países habían cerrado escuelas, afectando a más del 90% (casi 1.600 millones) de los estudiantes del mundo.

¿Qué hacer ahora? Esa es una pregunta crítica, porque está en la mente de todos en este momento. La posición predefinida es que debemos tratar de hacer lo mejor que podamos para que los niños vuelvan a la escuela y mantener las escuelas abiertas debido a las consecuencias negativas de mantener a los niños fuera del colegio.

Los encierros prolongados tienen consecuencias graves para los niños de todo el mundo. Los problemas sociales, la falta de deportes juveniles, el retraso educativo, la duplicación de la violencia doméstica que se reporta cuando los encierros son prolongados, todos afectan a los niños en los países desarrollados también.

Eso es algo deseado, pero realmente dependerá de cuál sea la actividad viral en el lugar donde se encuentra ahora. Hay algunas regiones o lugares, con poca actividad viral, donde solo podemos recomendar volver a la escuela con las precauciones conocidas de mascarillas, ventilación, distancia en el aula, mayor tiempo de recreo y quizás alternancia electrónica y presencial, con organización de burbujas horarias en cada clase que garanticen su seguridad, su bienestar y la de los maestros. Pero hay un gran debate sobre este asunto porque una talla no sirve para todos y hay que decidir según el lugar. Se implican la crisis económica y el trabajo de los padres si las escuelas se cierran, aspectos de desigualdad social por temas de apoyo alimentario o falta de conexión electrónica, reticencia de los profesores, responsabilidad de los administradores sanitarios, diferencias profundas entre padres. La Academia Estadounidense de Pediatría defiende que “todas las consideraciones de política para el próximo año escolar

deben comenzar con el objetivo de que los estudiantes estén físicamente presentes en la escuela” [31] [32].

APLANAR LA CURVA PARA LIBERAR SOBRECARGA HOSPITALARIA Y DE UCIS

Es evidente que retrasar la propagación de la enfermedad no solo ayuda a los hospitales a hacer frente a las sobrecargas; también nos da tiempo para hacer investigaciones médicas, identificar tratamientos y encontrar vacunas. Así que de eso se trata por el momento. Pero además mientras la curva está aplanándose, algunos defienden que podría ir aumentando la inmunidad de grupo aunque sería necesario alcanzar el 60-70% para parar la pandemia, algo en lo que aún estamos muy lejos, con un 5-20% según diferentes estudios. De hecho solo hubo una prevalencia del 13,7% de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en un gran estudio de cohorte de personal sanitario en el área metropolitana de Nueva York [33], similar a la de los adultos evaluados aleatoriamente en el estado de Nueva York (14,0 %) pero superior a la de los adultos de Los Ángeles (4,1 %). No obstante no hay absolutamente ninguna evidencia que demuestre que la inmunidad que se obtiene dura más de unas semanas. Tampoco sabemos si la inmunidad de las células T contribuirá a la inmunidad colectiva.

Todavía hay demasiadas incógnitas para hacer predicciones. Necesitamos saber exactamente por qué ciertos grupos son más vulnerables, cuánto tiempo durará la inmunidad y si habrá efectos a largo plazo, solo para empezar. Por el momento, debemos proteger, en la medida de lo posible, a nuestros colegas que trabajan en primera línea y a los que corren mayor riesgo.

Ah, y no olvidemos: el experto en Covid-19 no existe todavía.

REFERENCIAS

1. Brooks JT, Butler JC, Redfield RR. Universal Masking to Prevent SARS-CoV-2 Transmission—The Time Is Now. JAMA. 2020;324(7):635–637.
2. <https://www.vumedi.com/video/covid-19-mask->

myths-debunked-can-n95s-surgical-and-cloth-masks-be-dangerous-are-they-effective-at-pr/

3. https://www.medscape.com/viewarticle/935182?ua-c=170250HJ&impID=2495176&sso=true&faf=1&nli-d=136750_5403&src=wnl_dne_200807_mscpedit

4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html#cecommendations>

5. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-delivering-new-covid-19-testing-technologies-meet-us-demand>

6. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, et al Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1447-1452.

7. Sette, A., Crotty, S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol* 20, 457–458 (2020).

8. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al . Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-1204.

9. Robbiani, D.F., Gaebler, C., Muecksch, F. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 584, 437–442 (2020).

10. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 ;181(7):1489-1501.

11. Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al . SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020 ;587(7833):270-274

12. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, Umeda S, Uwabe Y. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e200110. Erratum in: *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e204002. PMID: 33778566; PMCID:

PMC7233452.

13. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.

14. Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020;369(6506):1014-1018.

15. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 324(6):603-605.

16. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273.

17. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-1285.

18. Shi S, Qin M, Shen B, et al . Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810.

19. Guo T, Fan Y, Chen M, et al Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818
Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 ;5(7):848

20. Lu Y, Li X, Geng D, et al Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020:100484

21. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209

22. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al Post-mortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-

19. J Am Soc Nephrol. 2020;31(9):2158-2167.
23. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. Clin Kidney J. 2020 Jul 16;13(3):274-280.
24. Del Pino,MD, Salgueira M, Sanchez J E y cols Web de la Sociedad Española de Nefrología. Registros <https://se-nefro.org/modules.php?name=home&lang=ES>
25. <https://www.vumedi.com/video/sars-cov-1-vaccines-august-update-is-immunity-short-lived-should-we-worry-what-are-the-recent-estima/>
26. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, and Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 ;396(10249):467-478
27. Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020 ;396(10249):479-488.
28. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, et al . COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Nature. 2020 ;586(7830):594-599.. Erratum in: Nature. 2021 Feb;590(7844):E17. PMID: 32998157.
29. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, and mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 ;383(20):1920-1931.
30. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al . Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Non-human Primates. N Engl J Med. 2020;383(16):1544-1555.
31. Levinson M, Cevik M, Lipsitch M. Reopening Primary Schools during the Pandemic. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):981-985.
32. Donohue JM, Miller E. COVID-19 and School Closures. JAMA. 2020 Sep 1;324(9):845-847.

33. Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, Davidson KW; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area. JAMA. 2020;324(9):893-895.. Erratum in: JAMA. 2020;324(22):2328. Erratum in: JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2328. PMID: 32780804; PMCID: PMC7411936.

Sept 2020. Evolución Coronavirus: test rápidos y en grupos. Reflexiones ante la Segunda Ola y llegada del Otoño

Llega el curso escolar, la incorporación al trabajo, está próximo el otoño-invierno con la llegada de los virus habituales, la pandemia de coronavirus rebrota fuertemente en España y todo es opinión confusa en los medios. Y nos preguntamos ¿porqué hemos llegado hasta aquí? ¿Y hacia adonde vamos? Los médicos hemos de responder a muchas preguntas y no conocemos todas las respuestas.

¿CÓMO ES POSIBLE QUE SEAMOS EL PAÍS CON MÁS FALLECIDOS Y PERSONAL SANITARIO CONTAMINADO DEL MUNDO EN MARZO-JUNIO 2020?

La explicación de esta tragedia, uniformemente aceptada por la mayoría de los profesionales relacionados con la salud, ha sido magistralmente resumida en el artículo del BMJ de Crespo J y cols [1].

Es de sobra conocido que durante enero y febrero después de múltiples advertencias de las principales agencias internacionales de salud, incluido el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la posible gravedad de esta infección y la necesidad de prepararse, las autoridades sanitarias españolas no ejercieron su responsabilidad para proteger a la población. El 28 de febrero, el ECDC presentó varias recomendaciones para hospitales, y el mismo día, el Consejo General de Colegios de Médicos recomendó que se suspendieran todos los eventos médicos. El 2 de marzo, el ECDC aconsejó a los países que advirtieran a la población general sobre la amenaza inminente de Covid-19, que establecieran protocolos de su diagnóstico, que construyeran existencias de equipos de protección e implementaran distanciamiento social para interrumpir la transmisión. Y también es conocido que entonces, la autoridad sanitaria del Gobierno hizo lo contrario:

la población no estaba informada, los planes de diagnóstico eran inadecuados para la población en general, no se ordenó el equipo de protección personal para los profesionales de la salud, y una multitud de eventos públicos que estaban por venir no se suspendieron. Estando ya Italia en una gravísima situación hubo sin control alguno más de 200 vuelos diarios con España y por consiguiente el virus se propagó.

A pesar de un gran aumento en el número de personas infectadas durante el fin de semana del 7 al 8 de marzo, y de que la OMS declarase el Covid-19 una pandemia el 11 de marzo, no fue sino hasta el 15 de marzo que España entró en cierre, perdiendo dos semanas esenciales. Los contactos de casos positivos de Covid-19 no se testearon sistemáticamente ni se pusieron en cuarentena durante al menos 14 días, y nunca se recomendó la prueba de profesionales de la salud en contacto con casos confirmados.

Hemos de considerar que la utilización de mascarilla (hoy día obligatoria), una barrera fundamental para frenar la transmisión de enfermedades que se contagian por las gotitas exhaladas al respirar, hablar, cantar, fumar etc., no se recomendó hasta el día 21 de Mayo, es decir más de dos meses después con los ciudadanos apelotonados en el metro y transportes públicos (la OMS no lo hizo hasta el 6 de Junio, algo realmente incomprensible y nunca explicado).

Se produjo una onda de contagios ilimitada y desconocida ya que tan solo se diagnosticaron aquellos casos con sintomatología que acudían a los centros y hospitales. No conocíamos la enfermedad y no teníamos ningún tratamiento adecuado.

La consecuencia de esta falta de planificación en España fueron el 10 de junio cerca de 45.000 muertos (solo 27.136 reconocidos hasta entonces por el ministerio de Sanidad) y 242.280 infectados.

El confinamiento hasta Junio, a la vez que quebró la economía y el aprendizaje en escuelas y universidades, produjo un control de la pandemia. Si el 26 de Marzo teníamos 9159 casos nuevos confirmados respecto al día anterior, el 22 de Junio tuvimos 232. Con esa cifra era el momento de organizar adecuadamente el rastreo y aislamiento para prevenir contagios.

¿CÓMO ES POSIBLE QUE DE NUEVO ESTEMOS EN SEPTIEMBRE DE 2020 EN CIFRAS CADA VEZ MÁS AUMENTADAS DE CONTAGIADOS, HOSPITALIZACIONES Y PACIENTES EN UVI?

Pues hemos llegado de nuevo, sin liderazgo alguno, a la transmisión comunitaria y España sigue siendo el país con más casos de la UE. Se detectan el 11 de septiembre 195 casos por millón de habitantes cada día. Los infectados también han crecido fuerte en Francia (110), pero otros países como Italia (24), Alemania (15) o Noruega (20) tienen cifras más bajas.

¿Porqué seguimos siendo los peores? Rafael Matesanz fundador y ex Coordinador nacional de la Organización Nacional de Trasplantes lo resume acertadamente en su artículo de El Mundo[2]: el cese de la limitación de movilidad, la relajación de las medidas de prevención, y gruesos errores como el de los temporeros, los botellones, la falta de control en origen de los visitantes y otros muchos, llevaron a la generalización de rebrotes en toda España durante los meses de verano, hasta alcanzar la preocupante situación actual. El gobierno reaccionó con contundencia: ¡se fueron de vacaciones! Y dejaron pendientes asuntos tan livianos como la vuelta al colegio, o a las universidades o la elaboración de instrumentos jurídicos que permitiesen a las Comunidades Autónomas gestionar adecuadamente, fuera del estado de alarma.

Todo ha vuelto pues a empeorar desde entonces aunque es diferente que en el periodo marzo-junio. La edad media de la población afectada ha bajado de 64 años a 46 años. Entonces, de los casos que se detectaban, casi un 55% requerían de atención hospitalaria, mientras que en la actualidad, son menos de un 5%, y entre un 40% y un 50% son asintomáticos. La letalidad también es muy diferente, ya que al principio de la epidemia era del 12-13 %, mientras que desde mayo y hasta la actualidad ha bajado al 1%, situándose la media global en el 5,5%.

Pero aumentan los contagios, los ingresos hospitalarios y las muertes.

Contagios: A finales de junio teníamos 200 casos nuevos

diarios. El día 11 de septiembre, Sanidad notificó un máximo de 12.183 casos diarios. Podríamos decir que es porque hacemos más tests y es cierto que es así y las curvas primera y segunda no se pueden comparar. La detección hoy es mucho mejor y se registran muchos casos leves que entonces se ignoraban. En parte por eso, ahora habrá menos hospitalizados y menos muertos por cada caso conocido.

Pero no es solo eso de que hacemos muchos test porque en Junio, los test eran positivos un 2% y ahora un 12,8% (en Holanda 5%, en Francia 7% y en Alemania 2% con variaciones según referencias).

Y este aumento de los contagios es preocupante porque las muertes que veremos después son un reflejo de los contagios de hace 3 o 4 semanas y es de esperar por tanto que a más contagios (aunque un 50% sean asintomáticos, un 4% requieren hospitalización) haya más ingresos y muertes en las próximas semanas. Además la sobrecarga de Atención Primaria y Urgencias en hospitales vas a ser muy importante y muy difícil de resolver.

Ingresos hospitalarios: Pues, es fácil de entender, como hemos dicho irán subiendo. El 9 de Junio eran 150 semanales, a finales de agosto 1467 y el 2 de septiembre 1831. Es decir se han multiplicado por 12. Por fortuna de momento la situación es controlable ya que el número de camas ocupadas por coronavirus es del 8% (con diferencias Madrid 17%, Baleares 13%, la Rioja 10%, Castilla La Mancha 10%) pero está creciendo progresivamente. Los hospitales no están colapsados como en marzo y reciben más enfermos leves, pero la tendencia es muy preocupante. Además, los ingresos en UCI están creciendo al mismo ritmo.

Fallecimientos: Desgraciadamente en ascenso. Hace un mes, 10-15 por semana y el 11 de septiembre, el Ministerio refiere 322 muertes en la semana anterior (del 28 de agosto al 3 de septiembre). Hay que recordar que en los peores momentos de la primera ola tuvimos 900 diarios (5000-6000 muertos las peores semanas) pero como dije antes, hay que esperar aumentos según el ascenso de contagios en las próximas semanas, que seguramente llegarán a superar los 600 semanales.

Eso es lo que va a pasar en las próximas semanas y por consiguiente, es evidente que es necesario un liderazgo que no se tiene. No puede ser que cada Comunidad Autónoma decida por libre aspectos únicos que han de ser regulados con legislación.

¿QUÉ NOS ESPERA ESTE OTOÑO-INVIERNO 2020?

Esto va a estar con nosotros durante varios años. Tiene que haber una vacuna segura y eficaz, pero no llegará muy pronto, así que tendremos que entender que, desafortunadamente, considerando todo el dolor, el sufrimiento, la muerte y la perturbación económica, estamos al comienzo, no al final.

Lo epidemiológicamente más correcto hubiera sido aprovechar este control en Junio para mantener con test y rastreos el número ideal de nuevos contagios diarios inferior a 1-2 por 100.000 habitantes (es decir, aproximadamente menos de 500-1000 nuevos contagios diarios en España). Pero contagios, ingresos hospitalarios y muertes han ido progresivamente aumentando y en el momento de esta redacción, viernes 11 de septiembre, el Ministerio de Sanidad informa del récord de contagios desde el fin del estado de alarma: 12.183 nuevos casos diarios confirmados, 4.708 en 24 horas (que hasta eso es difícil de comprender). Por tanto, nos encontramos lejos de lo que puede considerarse controlado.

A este nivel de casos nacionales que parecen aumentar, simplemente es difícil con las herramientas de salud pública que tenemos controlar la pandemia. Nuestra capacidad de prueba se ve abrumada en muchas áreas, lo que resulta en demoras que hacen que el rastreo de contactos y otras medidas para controlar el virus sean prácticamente imposibles. Para reducir con éxito nuestra tasa de casos a menos de uno por cada 100.000 personas por día, deberíamos exigir una conducta voluntaria ciudadana que limite las salidas para todos menos para los trabajadores verdaderamente esenciales, en aquellas zonas no controladas. Con eso, queremos decir que las personas deben quedarse en casa e irse solo por razones esenciales: comprar alimentos y visitas a médicos y farmacias mientras usan mascarillas y se lavan las manos con fre-

cuencia. Eso es lo recomendado científicamente, aunque económicamente no es lo ideal.

De no tomar una decisión muy rigurosa, el otoño será muy duro. Muchos virus respiratorios humanos (influenza, otros coronavirus humanos y virus respiratorio sincitial (RSV)) siguen oscilaciones estacionales que conducen a brotes invernales, por lo que es probable que el SARS-CoV-2 siga su ejemplo. Y por tanto, la tasa de infección por SARS-CoV-2, y también el resultado potencial de la enfermedad, sea peor en el invierno. La evidencia sugiere que el aire seco del invierno mejora la estabilidad y transmisión de los virus respiratorios, y la defensa inmunológica del tracto respiratorio podría verse afectada por la inhalación de aire seco.

Además, en climas más fríos es más probable que las personas se queden en interiores, donde la transmisión del virus a través de gotitas es un riesgo mayor.

¿HAY ESPERANZAS CON LA VACUNA SARS-COV2?

El tema de la vacuna debe ser muy bien informado a la población que tiene grandes esperanzas sobre algo que aún no ha demostrado ninguna eficacia. Es cierto que en los ensayos en fase 1 y fase 2 han mostrado ya varias vacunas que producen anticuerpos que neutralizan el virus y también cierta inmunidad celular, pero no sabemos si la fase 3 demostrará que la vacuna protegerá de la infección.

Parece que algunas estarán disponibles a finales de año (Moderna) aunque la vacuna de Oxford (Astra-Zeneca) paralizó durante unos días su fase 3 por un caso de mielitis transversa en una mujer que recibió la vacuna y cuya relación con la vacuna parece descartada. Este rigor es muy importante porque en EEUU, se alzan voces criticando la presión política para lanzar la vacuna con prisas antes de las elecciones. Todos los estamentos con el Dr. Anthony Fauci a la cabeza han asegurado independencia y claridad con respeto al grupo independiente encargado de la vigilancia y seguridad del estudio de la vacuna Moderna.

Aceptando que del 60 al 70% de la población tendría que

ser inmune, ya sea como resultado de una infección natural o vacunación, para lograr la protección de la comunidad (también conocida como inmunidad colectiva), alrededor de 30 millones de españoles y 5.600 millones de personas en todo el mundo tendrían que estar inmunes para poner fin a la pandemia, y eso supone muchos años. Si logramos una vacuna sería estupendo, porque se puede alcanzar esa inmunidad sin pasar la enfermedad, pero si no la tenemos, vamos a seguir viendo muchos casos. Y además de la eficacia y seguridad de la vacuna, está el problema de sectores sociales antivacunas que consiguen audiencias en determinados medios de comunicación. Por lo tanto, una respuesta más completa a la pregunta común sería: Tendremos una vacuna Covid-19 segura y eficaz cuando los estudios de investigación, los procesos de participación, los esfuerzos de comunicación y educación realizados durante la etapa del ensayo clínico hayan generado confianza y concluyan recomendaciones de vacunación que sean entendidos, apoyados y aceptados por la gran mayoría de la sociedad.

Por tanto, hasta que llegue esa vacuna, hemos de exagerar la importancia de los medios de protección que sabemos que funcionan muy bien:

- Lavado de manos
- Mascarilla
- Distancia
- Evitar espacios cerrados y si no es posible, constante ventilación bien administrada
- Test, Test, Test” y Rastreo, Rastreo, rastreo.

¿SE PUEDE EXPLICAR MEJOR LA INTERPRETACIÓN DE LOS TEST PCR Y ANTICUERPOS?

Existe una gran confusión entre la población con el diagnóstico del Covid: que si no le tengo porque la PCR es negativa, que si sí le tengo porque tengo un anticuerpo pero no sé cuál es, que si ya no se contagia a los 5 días, que si no es a los cinco que es a los diez. Vamos a tratar de simplificar

brevemente, a ver si podemos.

1.- ¿Qué es el Test RT- PCR? Los médicos e investigadores lo conocen muy bien desde hace muchos años: La reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (polymerase chain reaction) amplifica un fragmento de ARN obteniendo muchas copias; su utilidad es que tras la amplificación resulta mucho más fácil identificar, con una probabilidad muy alta, virus o bacterias causantes de una enfermedad, identificar personas (cadáveres) o hacer investigación científica sobre el ARN amplificado. Puede ocurrir degradación viral de ARN de las muestras, por lo que las pruebas deben realizarse dentro de las 4 horas o congelarse a -20° C; de lo contrario, aumenta el falso negativo.

2.- Falsos negativos con PCR. El tiempo de ventana hasta la infección y prueba positiva es de 3 días por PCR. Eso quiere decir que las tasas de falsos negativos están cercanas al 100% si la PCR se realiza en los 3 primeros días tras el contagio; 68% si han pasado 4 días; 38% si se hace la PCR el día que empiezan los síntomas; 25% al día siguiente. Los días séptimo y octavo tras el contagio es cuando hay menos falsos negativos, pero sigue ocurriendo en 1 de cada 5 personas infectadas. Una PCR negativa no asegura no estar infectado y puede provocar una falsa seguridad [3].

En muchos casos, se desconoce el tiempo de exposición y se realizan pruebas sobre la base del tiempo de inicio de los síntomas. El falso negativo más bajo se observa 3 días después del inicio de los síntomas o aproximadamente 8 días después de la exposición. Los médicos deben considerar esperar de 1 a 3 días después del inicio de los síntomas para limitar la probabilidad de un resultado falso negativo.

Así pues si hay alta sospecha clínica de infección, esta no puede ser excluida por el resultado de la RT-PCR solo, sino que hay que valorar la situación clínica y epidemiológica.

3.- Personas PCR positivos que no contagian: Para conocer la infectividad hemos de conocer un concepto llamado CT. El umbral del ciclo -Cycle threshold- (CT) hace referencia al número de ciclos en un ensayo de RT-PCR necesario para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable. El valor de CT puede indicar el nivel relativo de

ARN viral en una muestra y cuanto más bajo sean los valores del CT reflejarían niveles virales más altos. Por ejemplo un CT de 5 significa que se han realizado pocos ciclos para detectar el virus por ser mayor la concentración que un nivel de 25 que ha necesitado de más ciclos para amplificar el ARN viral y detectarlo.

Los datos indican que por encima de 35 CT no hay infectividad. La prueba positiva en estos casos está detectando fragmentos de un virus muerto. Además del CT hay que considerar el tiempo de evolución. Una persona asintomática puede ser dada de alta con seguridad tras 10 días de aislamiento (algunos lo reducen a siete) y no se recomienda nueva PCR porque saldrá probablemente positiva porque la PCR está detectando ácidos nucleicos de fragmentos de virus muertos que pueden seguir siendo excretados durante semanas tras la curación. Si hacemos test masivos en asintomáticos, nos encontraremos inevitablemente muchas personas PCR positivas no infectivas, que han pasado la enfermedad hace semanas sin darse cuenta.

Sin embargo, por regla general los laboratorios no proporcionan el valor del CT con el resultado cualitativo de la RT-PCR. Y aunque su aplicación clínica aún es incierta, quizá pueda ser interesante solicitarlo. Además debemos tener en cuenta que los valores del CT no están estandarizados, por lo que los resultados no serían comparables entre diferentes pruebas [4].

LOS ANTICUERPOS IGM NO DEBEN SER INTERPRETADOS PARA DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Los anticuerpos IgM son detectables dentro de los 5 días posteriores a la infección, con niveles más altos de IgM durante las semanas 2 a 3 de la enfermedad, mientras que la elevación de IgG se observa por primera vez aproximadamente 14 días después del inicio de los síntomas. Los títulos de anticuerpos más altos ocurren con la enfermedad más grave. Los ensayos serológicos fueron aceptados muy apresuradamente y hay una gran diferencia entre unos y otros y por tanto, el rendimiento, la precisión y la validez son variables.

Estas pruebas serológicas pueden proporcionar datos importantes sobre cómo se está propagando Covid-19 en una población. También existe la esperanza de que la presencia de ciertos anticuerpos pueda significar inmunidad a infecciones futuras, una posibilidad que aún desconocemos. Las pruebas de anticuerpos tienen deficiencias potenciales: pueden detectar anticuerpos ineficaces, no indican si una infección aún está activa y no detectan la infección si se estudian antes de que se desarrollen los anticuerpos.

Aún así, tales pruebas se han propuesto como una forma para que las personas averigüen si ya han sido infectadas con el nuevo coronavirus. Pero son difíciles de interpretar: incluso con una prueba muy precisa, cuantas menos personas en una población tengan una afección, más probable es que el resultado positivo de una persona sea incorrecto.

El diagnóstico de infección por Covid basado en anticuerpos IgM debe confirmarse con prueba PCR. Por los motivos anteriores, valga como ejemplo que de 1.500 profesores de la Comunidad de Madrid diagnosticados de Covid-19 por anticuerpos, tan solo un 1% presentó PCR positiva.

¿PUEDEN LOS NUEVOS TEST RÁPIDOS PCR AYUDAR A CONTROLAR LA PANDEMIA HASTA LA LLEGADA DE LA INMUNIZACIÓN DE LA POBLACIÓN?

La idea de que las pruebas semanales de poblaciones enteras pueden reducir la transmisión para que la vida normal pueda continuar ha sido respaldada por destacados epidemiólogos.

Hasta ahora la calidad de un test se basaba en tres premisas por orden:

- 1.- Sensibilidad alta
- 2.- Coste bajo y por tanto frecuencia alta
- 3.- Rapidez en la obtención de resultados

En la actualidad, hay pruebas rápidas (minutos) de alta sensibilidad (detecta 10 partículas virales) pero son caras y por tanto imposibles de hacer frecuentemente. Los test rápidos

que están en marcha hoy pueden revolucionar la evolución de la pandemia. Son rápidos (10-15 minutos) y baratos (menos de 5 euros probablemente), pero tienen una sensibilidad 1000 veces inferior a los anteriores. Sin embargo, si vemos la dinámica viral, en realidad, la diferencia en la sensibilidad no es importante entre el día 5 y el 15. Por tanto, la frecuencia de los test (imaginemos que se hagan semanalmente) es más importante que la sensibilidad.

Existe una tecnología barata y eficaz que se puede implementar rápidamente, incluso en entornos rurales del mundo en desarrollo. RT-LAMP (amplificación de bucle de transcripción inversa), como se le llama, no requiere equipos costosos. Fundamentalmente, las pruebas se pueden realizar utilizando muestras de saliva tomadas por uno mismo. Esa simplicidad es importante ya que hace que la logística de administrar y monitorear las pruebas regulares sea factible. Para ser claros, esta no es una prueba de diagnóstico para determinar la necesidad de tratamiento clínico. Las pruebas RT-LAMP optimizadas tienen una sensibilidad de más del 97%, pero incluso una prueba de un solo paso tiene una sensibilidad del 85 al 90%, suficiente para controlar la epidemia. Las personas que dan positivo en la prueba se pondrían en cuarentena con sus hogares solo después de realizar una prueba de alta tecnología para eliminar los falsos positivos.

BinaxNOW Covid-19 Ag CARD Abbott ya está en el mercado, y llegará en pocas semanas a España, y sabemos que en la actualidad está estudiándose en centros españoles. Fue estudiado en pacientes sintomáticos por lo que su mejor respuesta sería entre el quinto y el octavo día. Su sensibilidad es del 97% y especificidad del 98.5%, es decir excelentes. Solamente tiene el problema y es que precisa un hisopo nasal, lo que abre la posibilidad de precisar enfermería para la muestra. Su precio parece ser inferior a cinco euros por lo que podría utilizarse semanalmente para controles estrechos y epidemiológicos [5], y tras este vendrán muchos más.

Con pruebas semanales universales y detección en viajeros del exterior nos enfrentaríamos mucho mejor a esta pandemia

¿QUÉ ES ESO DE LOS TEST EN GRUPOS?

Mientras no tengamos una vacuna, solo podemos detener la transmisión del virus mediante la prueba y el aislamiento de las personas infectadas, pero ello requiere, al existir muchos casos asintomáticos, un enorme esfuerzo económico y organizativo. Investigadores de EEUU, Israel y Alemania están siguiendo una estrategia para aumentar drásticamente la capacidad de diagnóstico: pruebas grupales. Al agrupar muestras de muchas personas en unos pocos grupos y evaluar grupos en lugar de individuos, los científicos creen que pueden usar menos pruebas en más personas. Este enfoque podría conducir a la detección más rápida de individuos que son portadores involuntarios de la enfermedad y a la capacidad de eliminar rápidamente a otros que no han sido infectados. La estrategia se ha utilizado en el pasado para detectar con éxito casos de VIH, clamidia, malaria e influenza, y se concibió originalmente durante la Segunda Guerra Mundial para realizar pruebas de sífilis a miles de militares.

Supongamos que está examinando a 100 personas y una de ellas es positiva. Normalmente, haría 100 pruebas de diagnóstico, buscando material genético del virus en cada individuo. Pero con las pruebas grupales, puede dividir a esas 100 personas en cinco grupos de 20. Eso le da cinco grupos con 20 muestras y utiliza una prueba por grupo. Si los primeros cuatro grupos de muestras dan negativo, ha eliminado a 80 personas con cuatro pruebas. Si el último grupo da positivo, vuelva a analizar cada muestra en ese último grupo individualmente para identificar la que tiene la enfermedad. Al final, hiciste 25 pruebas en lugar de 100. Sin embargo, hay una advertencia: a medida que aumenta la prevalencia de la infección en una comunidad, disminuye la capacidad de ahorrar recursos mediante pruebas grupales. Y también, que una excesiva dilución podría tener fallos diagnósticos. Pero todo ello está en estudios aprobados por la FDA [6].

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO EN ESTOS MESES DE PANDEMIA?

Los médicos conocemos mejor la enfermedad. Hemos aprendido que el virus Sars-Cov-2 agrede al endotelio pro-

duciendo trombosis vasculares y prescribimos inicialmente anticoagulación. Sabemos del efecto beneficioso de los corticoides en la fase 2 de la enfermedad, cuando aparece la tormenta inflamatoria y últimamente, hay resultados favorables aplicados más tempranamente. Tenemos algún antiviral (Remdesivir) que ha demostrado “cierta eficacia” y tenemos grandes esperanzas en los estudios con anticuerpos monoclonales y quizás con las transfusiones de plasma con anticuerpos de convalecientes. Y también sabemos que en los pacientes afectados, hay esa fase de “hipoxia tranquila”, en la que pierden la saturación de oxígeno sin notarlo (no está alterada aún la elastancia pulmonar) y por lo tanto han de recibir oxígeno aunque no lo demanden. En fin, lo sabemos tratar mejor, aunque aún es insuficiente.

Hay más de 400 estudios clínicos en marcha y el mundo científico está centrado en el control de esta pandemia, así como más de 150 vacunas en estudio y potencialmente un par de ellas españolas.

¿CUÁLES SERÍAN LAS RECOMENDACIONES PARA ENTRAR EN EL OTOÑO CON ESTE ALTÍSIMO NÚMERO DE AFECTADOS?

Habría que resaltar muchas recomendaciones pero las importantes serían:

1.- Vacunación contra la gripe. Es una recomendación muy extrema. Hay que olvidarse de gurus y anécdotas personales. Todos han de vacunarse contra la gripe, incluidos los niños mayores de 6 años, pero especialmente aquellos en riesgo.

2.- Debemos exigir una coordinación centralizada sanitaria que unifique y legisle la actividad de las CCAA a quienes se les ha trasladado la responsabilidad sin las herramientas legales necesarias para ordenar ciertos controles. No hay liderazgo y eso es imprescindible.

3.- Hay que reducir los contagios actuales en las próximas semanas con decisiones dolorosas, porque la coincidencia con otras infecciones respiratorias en otoño invierno puede tener consecuencias muy graves. Test, rastreos, aislamientos eficaces, etc. Focalizar y sectorizar aislamientos y cuaren-

tenas cuando la incidencia de nuevos casos suba de la cifra acordada con el Ministerio de Sanidad /100.000 habitantes.

4.- Y por encima de todo, de manera urgente, hay que potenciar y financiar la Atención Primaria y la red de salud pública, pues son las barreras fundamentales para evitar la llegada del Covid-19 al hospital, así como asegurar la protección de sanitarios y personal de residencias de mayores, y demás profesionales de primera línea.

REFERENCIAS

1. Crespo J, Calleja JL, Zapatero A Widespread covid-19 infection among Spanish healthcare professionals did not occur by chance British Medical Journal June 1, 2020

2. Rafael Matesanz La enmienda de un fracaso colectivo El Mundo 8/9/2020

3. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020 ;173(4):262-267.

4. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. Infect Dis Ther. 2020 ;9(3):573-586. Erratum in: Infect Dis Ther. 2020 Aug 18

5. <https://www.fda.gov/media/141570/download>

6. <https://www.scientificamerican.com/article/coronavirus-test-shortages-trigger-a-new-strategy-group-screening2/>

Octubre 2020. ¿Cuándo volveremos a la normalidad?

Nuestra vida ha ido pasando hasta que nos sorprendió el coronavirus y ya todo ha girado a su alrededor. En realidad llevamos décadas en contacto con cuatro tipos de coronavirus que son los responsables del resfriado común, pero no nos habíamos dado cuenta. De hecho entre el 15 y el 30% de todos los resfriados de los meses de invierno son producidos por coronavirus.

Tuvimos que enfrentarnos a dos pandemias anteriores de coronavirus mucho más agresivas y que también nos pasaron desapercibidas. En 2002 apareció el SARS en Cantón China con 8000 casos y 785 muertes, afectó a 30 países y desapareció tan solo con medidas de salud pública sin vacuna. En 2010 en Arabia Saudita el MERS con cerca de 2000 casos y una mortalidad del 40% y aún hay algún caso aislado en la zona.

Ahora tenemos la tercera pandemia de coronavirus que fue reconocido en Wuhan China en diciembre de 2019. Y tan sólo dos semanas después, motivado por las experiencias anteriores, se publicó la secuencia del virus, es decir el código genético que tienen todos los seres vivos, algo que tendría muchísima importancia para desarrollo de medicaciones y vacunas.

La evolución y explosión de esta tercera pandemia no la habíamos conocido desde la pandemia de gripe hace 102 años en 1918. Ha alcanzado proporciones escalofrantes en el mundo: un millón de muertos y 33 millones de casos.

Y ahora el mundo se mueve con grandes incógnitas y una gran confusión de los ciudadanos. Y la pregunta es ¿hasta cuando vamos a estar así?, ¿cuando vamos a vivir como vivíamos antes?

No lo sabemos. Va a depender de varias circunstancias entre las cuales destacamos tres, además de las medidas de salud pública (clarísimamente demostradas): tests antígenicos rápidos, inmunización por contagio y vacunas.

Cuando una persona se infecta, los virus se introducen inicialmente en receptores de la nariz y ahí se reproducen célula a célula . Generalmente se tardan cinco días en tener síntomas . La técnica PCR detecta los virus en la nariz, pero en los primeros cuatro días es falsamente negativa por lo que los médicos siempre indican la prueba cuatro o cinco días más tarde. La dificultad en controlar una pandemia está en un rastreo inadecuado a los pacientes contagiados. Si un test de PCR tarda cuatro o cinco días en tener resultados, durante ese tiempo se ha producido un contagio importante. Los tests antigenicos rapidos (hisopo en nariz o dentro de poco en saliva) pueden cambiar drásticamente esta situación. Con resultados en 15 minutos y precios muy asequibles, permitiran mejorar el control de la pandemia si se realizan adecuadamente en tiempo y condiciones indicadas. No nos confundamos: los test serológicos rápidos (en sangre) no sirven para el diagnostico sino solamente para conocer si se ha pasado la infección semanas después. Nuevos tests diferenciadores entre gripe o Covid tambien estan muy próximos

En este momento tenemos en España 825.000 casos diagnosticados pero probablemente lleguen a más de cuatro millones contagiados así que es posible que tengamos en algunas zonas más del 20% de inmunizados. Todas estas personas desarrollan anticuerpos que neutralizan el virus y aunque parece que desaparecen en pocos meses persiste otro tipo de inmunidad celular que es difícil de estudiar y que puede condicionar resistencia al virus. Así que comienza ya a aparecer una barrera contra el virus, porque si no encuentra célula donde entrar , el virus muere (por eso descendió tanto cuando nos refugiamos en casa) Es muy importante la vacunación contra la gripe, no solamente por no sobrecargar los servicios sanitarios sino porque pudiera haber cierta inmunización cruzada contra el coronavirus del Covid-19.

Pero ese 20% no será suficiente para un escudo protector. Necesitamos que más de un 70% esté inmunizado. Y ahí viene la eficacia de la vacuna. El conocimiento del código genético del virus , junto a plataformas de estudios virales existentes , ha permitido hacer una vacuna en menos de un año cuando habitualmente se tardan unos 10 años o más. Hay más de cien vacunas en desarrollo pero principalmente hay seis

de las cuales cinco están ya en la última fase de estudio, la llamada fase 3. En la actualidad hay más de 30.000 pacientes ya vacunados desde el mes de Julio en dos de ellas y empezaremos a conocer los resultados de si la vacuna es efectiva hacia el mes de diciembre o quizás antes. Es decir sabremos si los pacientes vacunados comparados con los no vacunados tienen menos infecciones y desarrollan inmunidad.

No se conocen los resultados porque el proceso de seguridad (que estudia los efectos secundarios de la vacuna) y la respuesta inmunitaria son secretos .Hay tres comités independientes que analizan los datos desconociendo quien ha recibido la vacuna. Y un cuarto que , si existiera algun efecto secundario en una de las dos ramas , analizaría el estudio con toda la información y frenaría el ensayo clínico Y si ocurriera lo contrario, es decir que observara una ausencia de infecciones en el grupo vacunado en un numero de casos significativo, podría incluso dar por concluido el estudio con anterioridad para proceder a su autorización. Además hay más comités de seguridad de los Centros de Control de enfermedades así como registros postautorización . Está explicado de una forma simple, pero quiero hacerles llegar la seguridad que hay detrás de su autorización

Pues bien, la vacuna si funciona debería conseguir al menos un 50% de inmunización pero esperemos que llegue al 70-80% . Lamentablemente no todo el mundo se vacunará así que alcanzar el escudo protector del 70%-80% será lo que nos indique la respuesta a cuando volveremos a la normalidad . . Es fundamental que todo el mundo comprenda la necesidad de vacunarse y no hacer caso a opiniones de leyendas e historias no científicas sin fundamento

Mientras avanzan también los tratamientos médicos (antivirales, anticuerpos monoclonales, ..etc) con más de mil estudios aleatorizados en marcha , estas son las posibilidades para volver a la normalidad

1.-Si la vacuna alcanza una respuesta parcial del 60% de inmunización tendremos que seguir con medidas complementarias de prevención (distancia física, mascarillas, áreas ventiladas, higiene de manos..etc) y rastreo preciso , pero con una actividad económica prácticamente normal.

2.- Pero si la vacuna alcanza un 90% de efectividad entonces podremos volver a la normalidad total

Investigadores muy reconocidos (Dr Anthoni Fauci en EEUU) son optimistas considerando los resultados positivos de fase 1 y fase 2 de las vacunas , incluso efectivas tambien en personas de edad avanzada , aunque no hay estudios en niños (se haran al conocer los resultados de los estudios actuales)

Y ahora usted que ha llegado hasta aquí, se merece un pronóstico de vuelta a la normalidad con todas las reservas. Pongamos primavera- verano de 2022. A ver si es verdad

Noviembre 2020. La vacuna? La vacuna eres tú.

Los datos aparecidos el pasado lunes día 9 de Noviembre sobre la efectividad de la vacuna para el coronavirus de Pfizer BNT162b2 han abierto lógicamente una luz de esperanza en este mundo ya cansado de noticias negativas. Y no seré yo quien apague esa luz, si bien intentaré adaptar ese entusiasmo con la realidad. Los ciudadanos estamos sometidos a continuas confusiones, incluso provenientes de quienes deben vigilar la verdad, por lo que es importante una información técnica independiente. La ciencia por comunicado de prensa no es precisamente lo deseable.

Es una gran noticia que corrobora los datos de los estudios en fase 2 que demostraron tolerancia y formación de anticuerpos en los voluntarios que recibieron esta vacuna. Ahora, en un estudio en fase 3 con 43.538, la empresa farmacéutica que ha desarrollado esta vacuna ha anunciado una eficacia de la vacuna del 90%. Es decir, más eficaz que la vacuna contra la gripe, que tan solo llega al 50% y está en la misma línea con otras vacunas que han permitido casi erradicar enfermedades como la polio y el sarampión. Es importante considerar que el anuncio de la empresa viene de la información preliminar que un comité independiente ha elaborado, sin conocer quienes habían recibido la vacuna.

¿Pero por qué debemos ser prudentes al analizar este estudio? Pues porque se basa en una población muy limitada (en el estudio solo el 0,24% de los 38.998 participantes incluidos hasta ese momento contrajeron COVID-19) y durante un corto tiempo de observación. Faltan pues datos aún de eficacia, duración de la protección (solo se aclarará después de que las vacunas estén en uso por un tiempo), seguridad a largo plazo, diferencias de resultados entre jóvenes y ancianos, incidencia de Covid 19 en los seis países del estudio y la publicación de los resultados evaluados por científicos independientes. Es un análisis intermedio, pues el ensayo no ha finalizado todavía y los datos comunicados no son definitivos, de manera que ese 90% pudiera reducirse algo al término del estudio. Por tanto, aún no se ha podido realizar

una evaluación formal por parte de la Agencia Europea del Medicamento.

Una semana después se han presentado en prensa los resultados del estudio en marcha de vacunación de la empresa farmacéutica americana Moderna. Los primeros resultados provisionales del ensayo COVE de fase 3 incluyeron a 95 participantes con COVID-19 confirmado. El grupo independiente de seguridad designado por el NIH informó a Moderna que 90 de los pacientes que dieron positivo después de dos dosis para COVID-19 estaban en el grupo placebo y cinco pacientes positivos habían recibido la vacuna mRNA-1273, dando como resultado una eficacia de la vacuna del 94,5%.

Por tanto, es el segundo estudio (que hemos de analizar con prudencia por las mismas razones que hemos expuesto en el estudio de Pfizer) que demuestra que las vacunas de ARN, [Moderna y Pfizer / BioNTech] inducen tasas de eficacia muy altas.

Esta tecnología se basa en un tipo de material genético llamado ARN mensajero (ARNm) que ya en el interior de las células, da instrucciones para que produzcan una proteína que se encuentra en la superficie del coronavirus. Esa proteína luego entrena el sistema inmunológico del cuerpo para producir anticuerpos protectores y células inmunes que combaten los virus. Nunca se ha aprobado ningún fármaco o vacuna de ARNm. Sin embargo, la tecnología tiene una ventaja sobre los enfoques de vacunas tradicionales (que utilizan virus inactivados o proteínas fabricadas), ya que es rápida de diseñar y fabricar. Es importante saber que esta vacuna ataca a la proteína del pico del virus, que se introduce en la célula humana, al igual que la mayoría de las otras vacunas en desarrollo, lo que predice una alta posibilidad de que estas también funcionen.

Con la prudencia necesaria, es una positiva noticia que todos hemos de celebrar. De hecho, es muy probable que en la tercera semana de noviembre, la agencia estatal americana FDA analice la aprobación de autorización para su uso de emergencia y seguro que en diciembre de este año ya haya gente vacunada. La cosa va en serio, pues ya se anuncian 50 millones de dosis en 2020 y 1300 millones en 2021.

Sin embargo, esta noticia no va a cambiar que en España se infecten 20.000 personas, ingresen en hospitales más de 2000 y se mueran más de 300 diarios . Ni tampoco cambiará mañana, ni en los meses de invierno que tenemos por delante, aunque se reducirá si las medidas de protección las tomamos muy en serio.

¿Y por qué no va a cambiar a corto plazo? Es fácil de entender. Tienen que vacunarse 5.300 millones de personas en el mundo para llegar al porcentaje protector necesario y eso no es fácil. Estas vacunas ARNm precisan de almacenaje a -70 ° (Pfizer) o -20° (Moderna), por lo que su distribución y conservación es compleja, (las de virus atenuados no lo precisan). Piensen ustedes en la enorme logística que significa el envío, almacenaje, trabajo administrativo e información electrónica y seguimiento de cada paciente que además ha de recibir dos dosis separadas 3 semanas y que ha de incluir datos de seguridad de cada uno. Y ¿dónde administrarla? Es evidente que tiene que ser en centros sanitarios que dispongan de congeladores especiales y seguimiento electrónico de registro de temperaturas, lo cual requerirá una importante organización logística y dotación adecuada de personal especializado. Esperemos que este aspecto de la temperatura pueda cambiar pues tanto los laboratorios Pfizer como Moderna están trabajando para mejorar la estabilidad a temperaturas de -2°C a -8°C. Y no olvidemos que se precisa más de un diseño de vacuna por las peculiaridades a la hora de generar inmunidad de cada una y que podrán aplicarse en distintos contextos clínicos y población.

También hemos de considerar que la población siente cierto escepticismo para vacunarse, esperando un mensaje claro. Tenemos que respetar la decisión de quien no desea vacunarse, aunque para alcanzar una protección de la sociedad tendríamos que llegar a un 70% de población inmune y es mucho mejor hacerlo con la vacuna que infectándonos de Covid 19.

Por tanto, durante el año 2021, si bien se iniciarán muchos proyectos de vacunación, con estas u otras vacunas, vamos a tener que mantener las condiciones de seguridad conocidas. Nosotros somos la mejor vacuna si seguimos seriamente esas normas. Lo más potente que tenemos, además del lavado de

manos, la distancia y ventilación, es la mascarilla. Si la llevamos adecuadamente, es más potente que una vacuna que alcance el 70% de inmunidad. Nadie tiene la libertad y el derecho individual de infectar a otro, de manera que cada ciudadano hemos de ser vigilantes de quien no siga esa norma en circunstancias de espacios interiores especialmente, exigiendo educadamente su cumplimiento. Si todos somos vacuna, mientras esperamos la vacuna inyectable, podremos ayudar a disminuir la tragedia sanitaria y la ruina económica de muchos españoles, facilitando la apertura controlada de la hostelería y otras áreas.

Aún vamos a estar con el Covid 19 durante muchos meses. Tenemos que vivir esa realidad sin pánico y sin convertir nuestra vida en una sucesión de días tristes. Los nuevos tests en saliva que puedan realizarse diariamente nos van a ayudar. Pasee relajado por los parques, playas y calles manteniendo la distancia de protección de 1,5 m. Siempre en el exterior mejor que en interior y asegure una constante ventilación; piense que es mejor abrigarse que cerrar la ventana. No olviden que los contagios provienen de reunión de grupos, también familiares, especialmente en lugares cerrados y sin mascarilla.

La mente humana es buena para predecir lo peor y se sobreestima lo malo, pero somos más fuertes de lo que pensamos. La vacuna está más cerca y ya hay menos incertidumbre, pero hasta entonces, piensa que la vacuna eres tú.

Diciembre 2020. Interrogantes sobre la vacuna Covid-19

La reciente aprobación de emergencia de vacunas contra el Covid-19 abre una esperanza de control de la pandemia. Pero al mismo tiempo, ciertos interrogantes sobre la eficacia y seguridad de las mismas. Estas son algunas de las preguntas que se hace la sociedad sobre este tema

¿Es verdad que la vacuna es eficaz?

Sí. Es incuestionable por los datos conocidos presentados por los comités de vigilancia de los estudios a las empresas farmacéuticas. Las vacunas de Pfizer y Moderna alcanzan (quizás algo inferior en la práctica clínica futura) una eficacia de 94-95% en reducción de la infección tanto en casos leves como graves y también en personas mayores de 65 años. La de Oxford algo menos, pero está pendiente de adecuación de dosis. Y las demás, que también atacan al pico del coronavirus que se mete en la célula, también serán eficaces. Sabemos con seguridad que la inmunidad se extiende más allá de 3 meses después de la segunda dosis (incluso se observa que algunas infecciones asintomáticas comienzan a prevenirse después de la primera dosis), pero todavía ignoramos cuánto durará más la protección que ofrecen, probablemente cerca de un año o más. El coronavirus aunque muta (D614G), no lo hace tanto como el de la gripe que muta en días. Al no aumentar la resistencia a anticuerpos, no parece que la vacuna vaya a perder eficacia.

No tenemos aún datos en niños, en mujeres embarazadas ni en pacientes inmunosuprimidos, aunque hay estudios en marcha.

¿Se tienen que vacunar los que pasaron la enfermedad?

También deberán ser vacunados, aunque no sean prioritarios, porque es difícil calcular su nivel de protección y pueden reinfectarse. Es posible que estén protegidos contra futuras infecciones independientemente de si tienen títulos de anticuerpos medibles o no. La disminución con el tiempo de la seroprevalencia de anticuerpos al SARS-CoV-2 no es inesperada ni alarmante. Para todas las enfermedades infecciosas,

la disminución de los títulos de anticuerpos es normal y no necesariamente indican la pérdida de la inmunidad protectora a largo plazo. El papel de las células T en inmunidad protectora contra COVID-19, y la asociación entre inmunidad basada en anticuerpos y memoria Células T, permanece indefinido. Pero si no es bien conocido en cada persona, deberían ser vacunados. De hecho lo han sido en los estudios en fase 3 recientemente publicados. La reinfección, aunque se describieron 27 casos en el mundo y recientemente más de 58 en Brasil están siendo considerados, es muy superior a lo que pensamos. Se requiere secuenciar el genoma y comprobar dos cepas diferentes, algo que no se hace habitualmente.

¿Es verdad que la vacuna es segura?

Es una pregunta importante porque el problema no es convencer a la gente a vacunarse sino aclarar la preocupación por la seguridad. A ver, vamos a ver lo complejo que es el sistema de seguridad. Las evaluaciones sobre la eficacia y seguridad de la vacuna están hechas por grupos de personas totalmente independientes sin ninguna relación con la administración ni con compañías farmacéuticas. Estas personas son elegidas por su integridad ética y científica. Son científicos, inmunólogos, vacunólogos, virólogos, clínicos, estadísticos y de comités éticos. Ellos son los únicos que miran los datos y resultados. Cuando llegan a la conclusión que la vacuna es segura y eficaz, entonces presentan los datos a la compañía farmacéutica que traslada la información a la FDA (en USA) o la EMA (en Europa) para lo que llamamos Autorización de uso de emergencia.

Los profesionales de carrera en esas instituciones, ningún político por supuesto, miran cuidadosamente los datos y toman una decisión de acuerdo con un grupo llamado Comité Asesor, otra vez un comité independiente llamado Comité para Vacunas y productos biológicos relacionados. Ellos trabajan con la FDA o EMA y se determina la recomendación si es positiva o no. El proceso es totalmente independiente, y muy transparente. Al final, todos los datos sobre los que se ha tomado una decisión se hacen públicos, se publican en revistas médicas de prestigio y para su publicación es necesario la opinión de cuatro o más expertos en el tema que dan o no su aprobación. La vacuna de Pfizer ha sido ya publicada

hace unos días en el New England Journal of Medicine y la de Moderna lo será en breve.

Por tanto, aunque hay siempre un rumor sobre señales confusas y dudas sobre la independencia, podemos afirmar con total certidumbre, que el proceso es como lo acabo de explicar. La FDA ya ha autorizado su uso en emergencia y la EMA antes de tres semanas, y yo no tendré ninguna duda en vacunarme cuando me toque, así como aconsejar lo mismo a mi familia.

Con tanta prisa ¿no podrá tener la vacuna efectos secundarios no conocidos?

No es prisa, es solo el reflejo de los avances científicos extraordinarios de los últimos años desarrollando nuevas plataformas. Gracias a la investigación que comenzó en 2002 sobre el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo y luego el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, que surgió una década después, los científicos supieron centrar su atención inicial en la proteína de pico del nuevo coronavirus. Pero es cierto, la seguridad es lo que más bulos genera incluso de personas negacionistas que se titulan científicos. Todas las vacunas, como todos los medicamentos, pueden tener efectos secundarios ya que generan una respuesta inmune.

Los efectos secundarios adversos de las vacunas tienen tres periodos de presentación. Los inmediatos son locales con posible dolor y enrojecimiento de la zona, quizás 24 horas de fiebre, fatiga, escalofríos dolor muscular y cefalea (ojo pueden ser importantes en alérgicos severos). Estos efectos fueron más pronunciados en el caso de las vacunas de Pfizer y Moderna después de la segunda dosis, incluyendo en muy pocos casos linfadenopatía transitoria y un porcentaje de parálisis de Bell que no ha sido considerado causal por la FDA. Los efectos intermedios, quizás unos días más tarde, no se han visto desde hace años y tampoco con las vacunas Covid-19 reportadas. Los efectos a largo plazo, si revisamos la historia de las vacunas, cerca del 95% ocurren entre los 30 y los 45 días después de la administración. Es por ello que los Centros de Control no aprobarán de emergencia ninguna vacuna cuyos efectos que no hayan sido estudiados menos

de 60 días después de la segunda dosis en el 50% de los pacientes. Esta es la forma de descartar prudentemente unos efectos indeseados para una abrumadora mayoría de personas que reciban la vacuna. Habrá un seguimiento vigilado posterior con varios años de observación. La seguridad es el objetivo primario y los investigadores independientes, que trabajan en ello durante los muchos años de su carrera profesional, vacuna tras vacuna, lo garantizan. Los estudios están hechos en decenas de miles de personas y no hay problemas no habituales de seguridad (los alérgicos severos siempre se excluyen en los estudios). No obstante un mejor conocimiento lo tendremos cuando se hayan vacunado millones de personas y conozcamos resultados de 57 ensayos clínicos. Pero no podemos esperar porque la vacuna es la única salida, salvará millones de vidas y permitirá recuperar la economía.

Pero sobre las vacunas Pfizer y Moderna con mRNA no hay estudios en humanos a largo plazo ¿no es así?

Cierto. Pero veamos cómo funcionan y cuáles son sus ventajas y debilidades. Hace ya años, después del Sars-Cov 1, los científicos trabajaron sobre la proteína del pico del coronavirus y se desarrollaron plataformas virales que se pusieron en marcha en cuanto los investigadores chinos publicaron la secuencia de ARN del nuevo coronavirus Sars Cov 2. Sabían que las plataformas genéticas de respuesta rápida podrían reducir de años a meses el desarrollo de la vacuna, algo crucial durante una pandemia. Pronto se conoció el gen (mRNA) que sintetiza la proteína del pico del virus que se introduce en la célula. La vacuna consiste en inocular este mRNA sintético (no el virus) que codifica esta proteína del pico. Este pequeño material genético, con una cobertura lipídica, entra en las células, en los ribosomas y sintetiza esta proteína que se desplazará a la membrana celular y allí generará anticuerpos. Es decir que estas vacunas basadas en genes llevan las instrucciones genéticas para que las células del huésped produzcan el antígeno.

Pero las vacunas mRNA no cambian el DNA porque no pueden penetrar en el núcleo ya que los pasos precisarían enzimas que la célula no tiene.

Este enfoque no es del todo desconocido. En las vacunas

vivas atenuadas, como la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola, los virus debilitados incorporan sus instrucciones genéticas en las células huésped, lo que hace que el cuerpo produzca copias virales que provocan respuestas de anticuerpos y células T. En estos diseños más nuevos basados en genes (vacunas de vectores virales, ADN y mRNA), como hemos visto, los científicos sintetizan e insertan instrucciones genéticas del patógeno de interés para inducir respuestas inmunitarias. Pero las células del cuerpo solo muestran proteínas virales en su superficie a través de esta vía si esas células mismas han producido las proteínas. Si simplemente se inyecta una proteína o un virus muerto, no entra en esa vía y no se muestra de esa manera, por lo que las células T no se estimulan.

Las vacunas de mRNA no estaban clínicamente probadas hasta los estudios recientemente publicados en los ensayos del Covid-19. El potencial de la vacuna de mRNA para uso humano, está respaldado por estudios previos de infecciones por el virus de la influenza, la rabia y el Zika en animales. Los expertos dicen que es relativamente seguro y efectivo porque no interactúa con el genoma del huésped ya que no ingresa en el núcleo de la célula sino en el ribosoma. Además el mRNA no puede causar una infección en el receptor que es un riesgo que se ha visto en otras técnicas de vacunación más tradicionales como la de la fiebre amarilla o la de poliomielitis. Y el cuerpo descompone el mRNA y su portador lipídico en cuestión de horas, lo que mitiga algunas preocupaciones sobre los riesgos a largo plazo, si bien puede resultar en una inmunización corta. De hecho, nosotros tenemos cantidad de mRNAs porque estamos sintetizando proteínas continuamente. Estos mRNA, una vez sintetizada la proteína, se degradan muy rápidamente. Además es una técnica más sencilla que las demás, porque el RNA utilizado es completamente sintético. Así que no es necesario mantener complejos cultivos celulares ni sistemas de purificación en los laboratorios. Ello permite que se puedan producir rápidamente, posiblemente a los pocos días de obtener la información de la secuencia genética, utilizando procesos de fabricación completamente sintéticos.

La plataforma es versátil y apta para múltiples objetivos y, por lo tanto, es ideal para respuestas rápidas a patógenos

emergentes.

Se está ya preparando el futuro. Antes de Covid-19, se estaba trabajando en vacunas de mRNA contra la gripe, así como en candidatos para el herpes genital y el VIH. Los virus de la influenza adquieren variaciones de una temporada a otra, lo que los convierte en excelentes candidatos para una plataforma rápida de “vacuna a pedido”.

Ahora están en proyecto vacunas mRNA que se mantengan a temperatura ambiente una semana, vacuna universal contra el coronavirus utilizando la plataforma genética o potenciando su efecto que permita una sola inyección. En un estudio que se publicará próximamente, combinan el mRNA de 20 antígenos para diferentes enfermedades en la misma vacuna. Los 20 obtuvieron buenas respuestas en ratones. Pudiera ser posible que algún día los niños reciban 2 inyecciones que cubran sus más de 50 vacunas.

¿No sería posible controlar el Covid-19 con inmunización colectiva (de rebaño)?

Desafortunadamente, la historia ha demostrado que aunque la inmunidad colectiva resultante de una infección pueda frenar las pandemias, no erradica las enfermedades. El precedente histórico que se aproxima mucho, y fue sustancialmente peor que la pandemia actual de Covid-19 es la pandemia de influenza H1N1 de 1918. Después de más de 2 años, 500 millones de infecciones y 50 millones de muertes en todo el mundo, la inmunidad colectiva finalmente detuvo la continua propagación del virus, y la sociedad comenzó a recuperarse. Sin embargo, variantes de ese virus de la influenza todavía están presentes, de modo que el resurgimiento de este subtipo de H1N1 sigue siendo una preocupación persistente.

Del mismo modo, sarampión, paperas, rubéola, polio y viruela son virus del tracto respiratorio que alguna vez mataron o mutilaron a millones de personas anualmente en todo el mundo. En la era anterior a la vacuna, la inmunidad permitió a las personas coexistir con estos virus, pero nunca se erradicaron. Las vacunas redujeron la carga de enfermedad de estos virus en más del 99%. De hecho, la viruela sigue siendo la única enfermedad en la historia de la humanidad que se ha erradicado, gracias a un logro de la vacunación, no por

inmunidad natural.

¿Entonces, es la vacuna la solución definitiva?

La vacuna no es la panacea por varias razones. De entrada, los efectos psicológicos, clínicos y económicos de la pandemia tardarán mucho en controlarse. Además, durante el año 2021, no desaparecerá el peligro de contagio, pues las personas vacunadas pueden no sufrir la enfermedad pero no sabemos si la pueden transmitir, pues están protegidas de enfermedad pero no de la infección. Es posible que esa protección disminuya también la carga viral de la zona nasofaríngea y estas personas no sean contagiosas, pero faltan estudios aun. Así que deberán continuar con las mascarillas. El proceso de vacunación llevará casi todo el año 2021, durante el cual debemos respetar las medidas aconsejadas como mascarillas, distancias, mejor en exterior que en espacios interiores, lavado de manos y evitar grupos. Se espera no obstante que la actividad económica y otras cambien positivamente al llegar el verano.

Hemos de considerar que salvo los corticoides, que conocemos hace cien años, no hay ningún tratamiento hasta ahora que haya demostrado efecto sobre la enfermedad, así que seguimos muy vulnerables. Por tanto si estas Navidades no nos quedamos en casa, los meses de Enero y Febrero podemos tener en España más de 20.000 muertos que no volverán a reunirse con su familia en ninguna Navidad. Tenemos que resistir. Falta poco si nos vacunamos todos.

¿Qué consecuencias tiene esa nueva variante del SARS-Cov-2 encontrada en el Reino Unido?

Ya se han encontrado alrededor de 4000 mutaciones en la proteína de pico del SARS Cov2, pero es probable que solo una minoría muy pequeña sea importante y cambie el virus de manera apreciable. En este caso, hay una mutación llamada VUI-202012/01 (la primera “Variante bajo investigación” en diciembre de 2020) conocida desde septiembre en el Reino Unido. Se define por un conjunto de 17 cambios o mutaciones. Uno de los más importantes es una mutación N501Y en la proteína de pico que usa el virus para unirse al receptor ACE2 humano.

Los cambios en esta parte de la proteína pico pueden, en teoría, hacer que el virus se vuelva más infeccioso y se propague más fácilmente entre las personas. Puede que esté asociada, por elevación del número reproductivo básico de 1,0 a 1,40, al reciente aumento de casos en Londres y sureste de Inglaterra y ya diseminada por el Reino Unido. Sin embargo, esto no es lo mismo que decir que está provocando el aumento, se trata de una correlación, pero no podemos decir que sea causalidad. Pero ciertamente hay un crecimiento sorprendente en esta variante, razón por la cual es necesario un seguimiento e investigación urgente. Actualmente, no hay evidencia de que esta cepa cause una enfermedad más grave. En mi opinión, esta cepa está distribuida por el mundo como veremos en próximos días, solo que la precisión del Covid-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, que estudia el genoma de los diferentes virus SARS- Cov2 lo ha detectado con antelación por su posible origen en el Reino Unido.

La nueva variante tiene mutaciones en la proteína de pico a la que se dirigen las tres principales vacunas. Sin embargo, las vacunas producen anticuerpos contra muchas regiones de la proteína de pico, por lo que es poco probable que un solo cambio haga que la vacuna sea menos eficaz. Además tenemos anticuerpos aglutinantes que atacan al virus conjuntamente. También existe la inmunidad celular con células T sensibilizadas, células killer (asesinas) que destruyen las células infectadas por los virus, y otras células como neutrófilos, macrófagos y monocitos que fagocitan el acúmulo de virus. Es decir, el sistema inmune trabaja en muchas direcciones y niveles y no solo con los anticuerpos neutralizantes. No hay evidencia alguna que esa mutación pueda cambiar la eficacia de las vacunas actuales.

Además con el tiempo, a medida que ocurren más mutaciones, es posible que sea necesario modificar la vacuna. Esto sucede con la gripe estacional, que muta todos los años, y la vacuna se ajusta en consecuencia. El virus SARS-Cov-2 no muta tan rápido como el virus de la gripe, y las vacunas que hasta ahora han demostrado ser efectivas en los ensayos son tipos que se pueden modificar fácilmente si fuera necesario.

Algunas Referencias

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.

D.Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9.PMID: 32155444

Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNAbased Covid-19 vaccine candidates. N Engl J Med 2020 . DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine . N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

Heaton PM The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. .N Engl J Med. 2020 Nov 12;383(20):1986-1988. doi: 10.1056/NEJMe2025111. Epub 2020 Jul 14.PMID: 32663910

Schaefer JR, Sharkova Y, Nickolaus T A SARS-CoV-2 mRNA Vaccine - Preliminary Report.N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1191. doi: 10.1056/NEJMc2026616. Epub 2020 Aug 19.PMID: 32813941

Walsh EE, Frenck R RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study.. medRxiv. 2020 Aug 20:2020.08.17.20176651. doi: 10.1101/2020.08.17.20176651. Preprint.PMID: 32839784

Lurie N et al Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed N Engl J Med 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630

Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.

Pardi N, Hogan MJ, Weissman D Recent advances in mRNA vaccine technology.Curr Opin Immunol. 2020 Aug;65:14-20. doi: 10.1016/j.coi.2020.01.008. Epub 2020 Mar 31.PMID: 32244193

Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. Front. Immunol.

2018; 9: 1963

Marugi G mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases *Mol Ther.* 2019 Apr 10;27(4):757-772. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020. Epub 2019

Folegatti PM, et al Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4. Epub 2020 Jul 20.

Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT et al Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020 Sep 29;NEJMoa2028436. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.

Widge AT, Rouphael NG et al Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3. doi: 10.1056/NEJMc2032195.

Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, et al. Estimated SARS-CoV-2 seroprevalence in the United States as of September 2020. *JAMA Intern Med.* Published online November 24, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7976

Spellberg B et al Antibodies, Immunity, and COVID-19 *JAMA Intern Med* 2020 Nov 24. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7986.

Abbasi J COVID-19 and mRNA Vaccines-First Large Test for a New Approach *JAMA.* 2020;324(12):1125-1127. doi:10.1001/jama.2020.16866

Wise J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK *BMJ* 2020;371:m4857 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4857>

Enero 2021. Coronavirus y el hilo de Ariadna

Ariadna, enamorada de Teseo, le regaló un hilo de oro para facilitar su vuelta del laberinto tras matar al Minotauro. La vacuna será el hilo que nos sacará del laberinto del Covid. Pero siempre que no perdamos el hilo.

Del Covid 19 unas veces parecería que lo sabemos todo y otra que no sabemos nada. Y no me extraña, porque las dos cosas son ciertas. No obstante ,hay algunas informaciones que conviene tener claras. Aunque solo sea para vivir esta pesadilla con más sosiego .

Las vacunas no se sabe si funcionan. Sí funcionan. Las vacunas están haciendo decrecer la incidencia de la enfermedad grave como vemos ya en Israel. Son signos tempranos y esperanzadores de que la vacuna está funcionando en la población. Hay países en los que las vacunas ya están salvando vidas en personas vulnerables. Además se ve que también las vacunas reducen *parcialmente* la transmisión de la enfermedad (50-70%) es decir infectarte y transmitir el virus.

“A mí me ha tocado la vacuna mala, esa de Oxford Astra-Zeneka” No es cierto en lo que se refiere a la variedad presente en España. Son dos inyecciones separadas 4-12 semanas que producen fuerte respuesta de anticuerpos y celular, con un 100% de protección de enfermedad moderada severa que requiera hospitalización. Es más, tiene una eficacia del 76% contra la infección sintomática durante tres meses después de una dosis única, que aumenta si se retrasa la segunda inyección. Además la vacuna redujo la transmisión de infecciones, con una reducción del 67% en hisopos positivos entre los vacunados en el brazo británico del ensayo. Es cierto que no hay datos suficientes para determinar si esta vacuna también funcionará en personas mayores de 55 años, pero Gran Bretaña y la OMS han expresado su confianza en que funciona en todos los grupos de edad. Pronto veremos los resultados de estudios británicos que demuestren su eficacia por encima de esa edad de 55 años.

No obstante hay un problema serio de falta de respuesta

a la variedad brasileña y particularmente a la sudafricana 501Y.V2 que también se ha evidenciado en parte con otras vacunas de Pfizer, Moderna, Novavax y Johnson & Johnson . Aunque es efectiva en infecciones severas (que es lo importante) , ofrece “protección mínima” en casos leves y moderados. Esta nueva variante es responsable del 90% de casos de Covid en Sudáfrica, razón por la que se ha interrumpido su administración. La adaptación más adelante con las plataformas de vacunas actuales será muy rápida si fuera necesario. Todas ellas preparan nuevas versiones de la vacuna contra estas variantes. .

“Mi hija está embarazada y no se puede vacunar”

Bueno. Aunque no han entrado en los estudios realizados hasta el momento, más de 10.000 mujeres embarazadas en EEUU se han vacunado. La mayoría del sector sanitario, médicas y enfermeras . Prefieren vacunarse a contraer el Covid 19 que tiene consecuencias más graves en la mujer embarazada. Hasta ahora la agencia reguladora americana FDA, que sigue los casos muy estrechamente, no ha emitido ninguna advertencia. Pero pronto tendremos resultados de los estudios que se están realizando.

¿Y eso de la transmisión por tocar objetos y superficies?

Es que no damos abasto con tanto limpia limpia. Esto quizás pueda confundir a la gente pero lo que digo es cierto. Ninguno de los estudios en los que se basa esta norma presenta escenarios similares a situaciones de la vida real. El Covid raramente se propaga a través de las superficies De hecho, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. aclararon su guía sobre la transmisión superficial en Mayo, afirmando que esta ruta “no se cree que sea la forma principal de propagación del virus”. La transmisión superficial, aunque es posible, no se considera un riesgo significativo. Todos los estudios realizados fuera del laboratorio, en la vida real , en objetos de habitaciones de pacientes con Covid nunca han encontrado virus vivos y nunca han conseguido infectar una célula en el laboratorio. Una comparación global de las intervenciones gubernamentales para controlar la pandemia en sus primeros meses encontró que la limpieza y desinfección de superficies compartidas era una de las menos efectivas para reducir la transmisión. No

estoy en desacuerdo con pecar de cauteloso, pero esto puede llegar a extremos no justificados por los datos .Se necesita pues una perspectiva más equilibrada para frenar los excesos que se vuelven contraproducentes.

¿Y cuando vamos a terminar con esto? Supongo que llegaremos a vacunar un 50% de la población española hacia el verano y un 70-80% a finales de año (si llegan las vacunas claro). Seguirán las medidas de distancia y mascarillas, espacios ventilados..etc pero podríamos estar mucho más tranquilos con los centros sanitarios menos comprometidos. No sabemos si el virus desaparecerá o quizás alcancemos algún equilibrio endémico

Es necesario trabajar para disminuir la enfermedad en países en vías de desarrollo. Una cronificación en esos países llevará a mutaciones resistentes a las vacunas y el Covid volverá de nuevo. La vuelta con Biden de EEUU a la OMS es absolutamente trascendental para ese objetivo.

En fin, que si no perdemos el hilo la vacuna nos sacará del laberinto .

Febrero 2021. La importancia de conocer nuestra historia

Nada más llegar al hospital Valdecilla, procedente de Madrid, como médico adjunto de la UVI, tuve ocasión una noche de noviembre de 1974 a las tres de la madrugada, de conocer al Dr Abilio García Barón, un cirujano muy prestigiado en la región, de quien yo solo había oído hablar muy bien, pero al que no conocía personalmente. Yo tenía 27 años y él 80. Había que operar a un paciente joven con un abdomen agudo y él estaba de guardia (¡). Yo estaba impresionado al ver en ese hombre tan mayor, su entrega y habilidad. Al terminar, a eso de las seis de la mañana, los dos sentados como abuelo y nieto, ya cansados, delante de un café me dijo: “ahora escribe muchacho: ¿qué nos ha enseñado este caso?”

Desde entonces nunca olvidé repasar en cada circunstancia de la vida, lo que había aprendido de ella. Y nunca olvidé a ese maestro, para mí solo de un día, que resultó una vida, y que falleció tres años después.

Dicen que quien no conoce la historia está condenado a repetirla. Algo así parece que nos pasa a los españoles. La primera República (1873-1874) con su rebelión cantonal, intensa guerra civil, y sucesivos golpes de estado fué un absoluto fracaso. La segunda Republica (1931-1939) y la guerra civil española, con memoria histórica diferente en ambos bandos, también lo fué. Y ahora, después de una transición pacífica en 1978, con recuperación de la democracia plena, modernización, progreso económico y social y con integración en Europa, parece que algunos se empeñan en repetirlo, como si ello fuera la solución a tantos problemas. Por eso resulta necesario conocer la historia de las pandemias de nuestros antepasados. Tendremos una cada cinco años y no hemos de repetir los errores.

Una pandemia no se resuelve esperando la inmunidad de grupo, es decir conviviendo con el virus, si este es muy contagioso y mortal. En la Edad Media (1347- 1351) la peste negra acabó con el 80% de la población mundial con cerca de 200 millones de muertos. La viruela (1520-1980) con 300 millones. La mal llamada gripe española (se originó en

USA) por virus H1N1 (1918/1920) con 50 millones. El SIDA (1981-presente) 40 millones de muertos.... Y eso sin contar otras decenas de pandemias con menor impacto.

Piensen ustedes en intentar resolver conviviendo con el virus Sars Cov 2 una enfermedad como la Covid 19, en un mundo moderno con cinco veces más de población que hace cien años (somos 7700 millones de habitantes). En un año la Covid 19 ha infectado a 136 millones con 3 millones de muertos. Lógicamente a través de diferentes mutaciones del virus, el exterminio de nuestra sociedad sería extremo con más de 122 millones de muertos para alcanzar una inmunidad del 70% de la población

Nuestros antepasados murieron por falta de desarrollo científico. Pero avanzaron la importancia científica de la observación. En 1796 el doctor inglés Edward Jenner observó que las ordeñadoras inglesas que padecieron la viruela bovina nunca desarrollaban la viruela humana. Inoculó a un niño de ocho años un poco de materia infectada que obtuvo de pústulas de una persona que padecía la viruela bovina (variolización). El pequeño desarrolló una fiebre leve que desapareció a los pocos días. Unos meses más tarde, Jenner puso en práctica la prueba definitiva para erradicar la epidemia. Volvió a inocular al niño, pero esta vez con viruela humana para comprobar si desarrollaba la enfermedad. El niño, estaba inmunizado y no contrajo la enfermedad. Posteriormente repitió la experiencia con éxito, en otros 24 niños incluido su propio hijo.

En esta lucha por erradicar la viruela hay dos personajes españoles muy relevantes: el Dr Balmis y la enfermera Isabel Zendal . Las observaciones del Dr Jenner indicaban que en el lugar en el cual se había introducido el líquido, el receptor desarrollaba pústulas; y el líquido que se acumulaba podía extraerse y emplearse para administrar nuevas vacunas. Pero desgraciadamente el virus no podía conservarse por falta de técnicas de refrigeración y en el continente americano no había vacas para variolizar. Por ello en 1803, Carlos IV, aconsejado por Balmis, mandó organizar una expedición para extender la vacuna a todos los dominios de Ultramar (América y Filipinas). La intención era asimismo establecer Juntas de Vacunación en las ciudades visitadas que garantizaran la conservación del fluido y la vacunación a las gene-

raciones futuras. Junto a la enfermera Isabel Zendal, a bordo de la corbeta María Pita embarcaron a un grupo de 22 niños no vacunados. A dos de ellos se les inocularía el virus y se los separaría del resto. Después se les extraería líquido de sus pústulas, destinado a los siguientes dos niños, y así sucesivamente hasta llegar a Sudamérica. En 1980, la viruela fue declarada oficialmente erradicada siendo la primera enfermedad superada a escala mundial.

El segundo avance se produjo casi un siglo después. En 1885, Louis Pasteur observó que la médula espinal de los conejos que habían sido inoculados experimentalmente con el virus de la rabia ya no infectaban después de 15 días de desecación. En julio de 1885, Joseph Meister, un niño de 9 años que 2 días antes fué mordido por un perro con rabia, visitó el laboratorio de Pasteur. Usando una serie de inoculaciones con suspensiones de médula espinal de conejo desecada, Pasteur salvó la vida de Meister. La rabia, una enfermedad con una mortalidad de prácticamente al 100%, ahora se podía prevenir después de la exposición. Pasteur abrió la puerta a las vacunas elaboradas con virus inactivados. Durante el siglo XX, éxitos notables que se basaron en el virus muerto sirvieron como la vacuna de la gripe, de la polio o hepatitis A. Finalmente el tercer avance fué conseguir virus atenuados capaces de inmunizar pero no infectar. Max Theiler (1937) atenuó el virus de la fiebre amarilla y la segunda mitad del siglo XX fué testigo de una explosión de vacunas de virus vivos atenuados desarrolladas utilizando su técnica.

El mundo científico se había preparado para resistir pandemias pero el hallazgo de una vacuna eficaz requería cerca quince años desde la llegada de la infección. Y a finales de 2019 nos llegó el Sars Cov2.

¿Tendríamos que esperar quince años y decenas de millones de muertos? Somos generaciones privilegiadas. Lo veremos

Marzo 2021 (1). Mentiras, fallos, éxitos y retos de la Pandemia

Aunque la mentira tiene las patas muy cortas parece que esta imperfección social va impregnando nuestra vida sin que haya correcciones y severos castigos, especialmente a aquellos que en un trato comercial o al pedir confianza política nos engañan. Y los chinos también nos engañaron.

El primer contagio conocido de Covid-19, la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, tuvo lugar el 17 de noviembre de 2019 en Wuhan. El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un agrupamiento de 27 casos. Después de lo que conocemos ¿alguien con su sano juicio puede creer que en seis semanas solo aparecieran 27 casos? ¿Y porqué tres semanas después de este informe iniciaron la construcción de una decena de hospitales de urgencia? Li Wenliang, el oftalmólogo chino que advirtió del COVID-19 fué obligado por la policía de Wuhan el 3 de enero de 2020, por «hacer comentarios falsos en Internet», a firmar un documento en el que admitía haber «alterado el orden social gravemente» ordenándole detener «la extensión de los rumores». El virus no fué creado en el laboratorio de Wuhan según los expertos y la visita de los funcionarios de la OMS un año más tarde y con limitaciones así lo confirma. Personalmente me parecen más acertadas las opiniones de varios países incluido EEUU sobre la “preocupación compartida con respecto al reciente informe de esta visita de la OMS en China” Así que ya veremos, pero esa desconfianza es lo primero que tenemos que aprender lamentablemente.

Y nosotros y muchos otros también, incluida la OMS, fallamos. Lo hicimos gravemente el 8 de marzo sin responder las severas advertencias italianas y de las instituciones europeas, rechazamos las mascarillas porque no las había ante el peligro de desabastecer a los hospitales, fracasó inicialmente con estrépito la adquisición de material sanitario, la gente viajaba apretada en los metros sin protección, aeropuertos sin controles.... en fin. Y no fué sólo en España. La verdad es que no sabíamos, porque nunca había pasado, que personas

sin síntomas pudieran contagiar un virus respiratorio (más de un 60% de los contagios) por lo que el rastreo era realmente muy difícil. En estos 16 meses transcurridos hasta ahora hemos ido aprendiendo los métodos de protección: mascarillas, evitar grupos, ventilación cruzada de espacios cerrados, mejor en el exterior que el interior, limpieza de manos... Eso era lo único que teníamos junto al excesivo confinamiento que tan inmenso quebranto económico nos deja (no es la única razón de nuestra devastación económica y social, bien lo sabemos).

Pero seguimos con errores. El control falso o inadecuado de las PCR de viajeros internacionales que precisa una regulación mucho más exigente. La ausencia de implantación masiva de tests de antígenos que puedan hacerse en escuelas, fábricas, universidades, deportes.. que detectan el 70% de los sintomáticos y el 60% de los asintomáticos y que aunque no son tan perfectos como los PCR, pueden ayudar muchísimo en aflorar la base del iceberg de pacientes asintomáticos. Muchos nos preguntamos porqué las empresas europeas no pueden comprar y vacunar a sus trabajadores con vacunas aprobadas por la EMA, siguiendo las indicaciones del Ministerio de Sanidad del país, sin afectar los acuerdos de la Unión Europea en la adquisición de vacunas y con los controles éticos necesarios. Recordemos que cuando decayó el control del Estado fué cuando por fin se pudo normalizar la compra de material de protección y respiradores. El precio medio de una vacuna es cercano a 10 euros, lo que es insignificante en comparación con la seguridad y los costos de bajas laborales. Abrirían espacio para acelerar las vacunaciones del resto de ciudadanos, y así preservar la salud y sostener la economía.

¿Y los tratamientos? ¿Hemos progresado algo? Pues no mucho la verdad. Hemos aprendido del ciclo de la enfermedad, estratificación de riesgos, cuándo detectar su agravación, medidas de soporte respiratorio, anticoagulación y poco más. Los corticoides, ya conocidos hace 70 años han demostrado una gran eficacia en casos moderados severos. Y quizás los anticuerpos monoclonales, fármacos muy caros, de aplicación en fases iniciales de la enfermedad por vía intravenosa y aún pendientes de confirmar. Por lo demás una lista de fármacos de influenza discutida y con resultados no aprobados

universalmente entre los que se encuentran Cloroquina, Remdesivir, Tocilizumab, Kaletra, Ivermectina, Vitamina D, ... etc, incluido la transfusión de plasma de convalecientes que no parece funcionar.

Pero somos muy afortunados porque la tecnología científica extranjera ha permitido obtener vacunas seguras, en sólo nueve meses desde la aparición de la pandemia y todas ellas 100% eficaces contra el Sars Cov 2 moderado severo. Una complicación muy excepcional, la trombosis de venas cerebrales que tanto ha dado que hablar estos días, tiene este riesgo anual comparativo: población general (5 por millón), Covid (100 por millón de infectados), embarazo (110 por millón de partos), anticonceptivos (entre 30 y 400 por millón de consumidores) y vacuna de Jansen y Astrazeneca (0,9-3 por millón de vacunados). Estas muy excepcionales complicaciones, no deben ser causa de interrupción ante la amenaza de crecimiento de la infección con consecuencias infinitamente peores, aunque quizás se regule su indicación a personas con un perfil concreto de riesgo. Gracias a la vacunación, ya se ve la reducción espectacular de la infección en otros países y en nuestros sanitarios y ancianos de residencias.

Y la explicación de esta fortuna que nos salvará de esta pandemia en menos de un año, es la planificación e inversión económica en una investigación que de hecho, empezó a desarrollarse en la década de los noventa, pero dió un salto en los últimos 15 años gracias a descubrimientos que lo hicieron, poco a poco, más seguro y eficiente. Sin ello y el apoyo de cientos de empresas y científicos no hubiéramos conseguido poder fabricar vacunas efectivas en tan solo nueve meses.

En España el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) está investigando tres vacunas contra el Covid-19. El equipo de Luis Enjuanes (76 años jubilado) investiga una vacuna RNA de administración intranasal que genera una inmunidad esterilizante es decir que los vacunados ni se infectan ni transmiten el virus y de aparición en 2022. Mariano Esteban (76 años jubilado) del Centro Nacional de Biotecnología investiga un tipo vacuna de virus atenuado con una respuesta inmunitaria más amplia y duradera que las ARNm y que inicia estudios clínicos en los próximos días y podrá estar aprobada a finales de 2021. Vicente Larraga (72 años

jubilado), del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas utiliza molécula de ADN sintética. Como han podido comprobar todos los principales investigadores están jubilados. Y no sólo eso, sino que sólo tres personas tienen plaza fija de las 28 que trabajan con ellos y según sus declaraciones el sistema invita a marcharse por la falta de cultura científica de los gobernantes y de la sociedad.

Vivimos un ejemplo de avance en el conocimiento científico en aquellos países que apuestan de forma sólida y constante por la investigación con inversiones económicas y controles de calidad de la misma. Y pronto gracias a ellos volveremos a nuestra vida normal. Al tiempo, nuestra sociedad española, a medida que crecen los “asesores”, va perdiendo exigencia en el conocimiento y alejando la sabiduría. Espero que todos hayamos aprendido algo y nuestros dirigentes en especial. Que el saber requiere sacrificio y dedicación y tiene que volver a ser reconocido en nuestra sociedad. Y que la ciencia de calidad precisa inversión económica que finalmente será muy rentable. El valor del esfuerzo, el conocimiento y la verdad. No parece que vayan las cosas por ahí, así que ese es nuestro reto.

Marzo 2021 (2) Vacunas SARS-COV2

Todavía estamos en medio de una pandemia mortal y por el momento, hay escasez de vacunas autorizadas. Pero algo comienza lentamente a moverse con resultados espectaculares, pues todas las vacunas autorizadas previenen la hospitalización por Covid en el 100% de los casos. En la prevención de la enfermedad leve hay que considerar que las diferencias pudieran estar en relación a estudios realizados con nuevas variantes porque no es comparable un ensayo clínico que se lleva a cabo durante el pico de la tercera ola actual, con uno que reclutó a pacientes a mediados de julio del año pasado.

En una carrera sin precedentes, se han conseguido vacunas efectivas que protegen contra el Covid-19. Nunca antes se había desarrollado una vacuna con tanta rapidez, y mucho menos preparada para un uso generalizado. Hay por el momento 255 vacunas en desarrollo, de las que 73 están en fase de ensayos clínicos. Varias han sido aprobadas por los reguladores para uso de emergencia y ya se ha demostrado que estas vacunas pueden proteger contra Covid-19 tanto en EE. UU., Reino Unido, Israel Alemania, China Rusia y empezamos a observarlo en España.

La verdad es que no sabemos aún si el virus se volverá endémico, recurrente año tras año o finalmente se controlará. Tampoco si previene, además de la enfermedad, también la infección. Y además, el ritmo de vacunación es lento, con intereses económicos y distribución irregular. Esta lentitud da paso a la aparición de nuevas olas (estamos esperando a principios de Abril la cuarta ola) y a la aparición de mutaciones (Reino Unido, Sudáfrica y Brasil, entre otras) que pudieran dificultar la eficacia de las actuales vacunas.

Tipos de vacunas según su mecanismo de acción

Se están desarrollando diversos tipos de posibles vacunas contra la Covid-19, entre ellas:

Vacunas con ARN y ADN: un enfoque pionero que utiliza ARN o ADN genéticamente modificados para generar una proteína que por sí sola desencadena una respuesta inmunitaria.

Vacunas con vectores víricos: utilizan un virus genéticamente modificado que no causa la enfermedad, pero da lugar a proteínas coronavíricas que inducen una respuesta inmunitaria.

Vacunas basadas en proteínas: utilizan fragmentos inocuos de proteínas o estructuras proteínicas que imitan el virus causante de la Covid-19 con el fin de generar una respuesta inmunitaria.

Vacunas con virus inactivados o atenuados: utilizan un virus previamente inactivado o atenuado, de modo que no provoca la enfermedad, pero aun así genera una respuesta inmunitaria.

Vacunas contra Covid-19 en la práctica clínica actual

Una lista de estas vacunas puede verse en la (Tabla 1) [1]. Vamos a explicar aquellas que se aplican o lo harán próximamente

Moderna

Se trata de una vacuna de ARN. Las instrucciones genéticas para la proteína de pico de coronavirus están codificadas en ARNm, entregado a través de nanopartículas lipídicas. Dentro de la célula, es en el ribosoma donde se codifica la proteína de pico que llega a la superficie celular para producir la respuesta inmunitaria. Ese ARN mensajero desaparece en horas.

La vacuna pasó de ser un diseño por computadora en enero a un estudio en humanos en solo tres meses, lo que convirtió a Moderna en la primera compañía estadounidense en llegar a ese punto.

El estudio de Fase 3 en mayores de 18 años arrojó resultados muy positivos que indicaron que la vacuna tenía un 94% de efectividad en la prevención de Covid-19, con 100% para enfermedad severa, y era segura y sin efectos secundarios [2]. El 18 de diciembre, la FDA otorgó la autorización para su administración. Ya se han administrado varios millones de vacunas con eficacia y seguridad demostradas y comienza a verse un efecto de control de la enfermedad.

Los científicos relacionados con Moderna han podido es-

tablecer en pruebas de laboratorio que las mutaciones en la variante del Reino Unido tienen poco o ningún efecto. Pero la variante de Sudáfrica tuvo una respuesta inmune más débil. Sin embargo, aún no está claro si ello comprometerá la protección. Moderna planea estudiar si una segunda inyección de refuerzo podría mejorar la eficacia y ya está desarrollando una vacuna específica para diferentes variantes.

BioNTech, Pfizer

También es de RNA mensajero. Es el resultado de un proyecto de investigación en Mainz, Alemania. BioNTech comenzó a trabajar en una vacuna de ARNm para el coronavirus desde el principio y acordó asociarse con Pfizer a mediados de marzo. Los estudios en fase 3 demostraron seguridad y eficacia (95% para enfermedad y 100% para enfermedad grave) similares a Moderna [3] y fue aprobada por la FDA el 11 de diciembre y por la EMA diez días después.

Ahora, visto que la variedad sudafricana no es tan sensible, también se está evaluando una segunda inyección de refuerzo y una vacuna específica para nuevas variantes.

Con la finalidad de aumentar su producción, Pfizer y BioNTech han asegurado la ayuda de Sanofi, Novartis y Merck KGaA para producir y llenar viales de su inyección.

Universidad de Oxford, AstraZeneca

Se basa en un Vector viral no replicante, secuencia de ADN para la proteína de pico de coronavirus, transportada a través de un vector viral de chimpancé.

Los investigadores ingleses llevaban años trabajando en el MERS y rápidamente iniciaron los estudios para Sars-Cov 2. Es cierto que tuvieron que interrumpir el trabajo porque un participante en el estudio del Reino Unido se enfermó con una mielitis transversa, una enfermedad neurológica inexplicable. Tras revisiones, prosiguió con los estudios. Pero hubo algunos problemas añadidos a la hora de la interpretación de los resultados. A fines de noviembre, AstraZeneca compartió datos preliminares de estudios en el Reino Unido y Brasil [4] que muestran que su vacuna podría proteger contra Covid-19. Sin embargo, los resultados positivos fueron confusos, mostrando tasas de protección dramáticamente diferentes

entre un grupo más grande que recibió dos dosis completas de la inyección y un grupo más pequeño que recibió media dosis y luego una dosis completa. Además, la mitad de la dosis fue el resultado de un error de fabricación, reconoció AstraZeneca más tarde

No obstante, el regulador de medicamentos del Reino Unido aprobó la inyección aproximadamente un mes después, autorizando el régimen de dos dosis completas administrado a la mayoría de los participantes en los estudios realizados en el Reino Unido y Brasil. La Agencia Europea de Medicamentos siguió a finales de enero con una autorización condicional.

No ha sido aprobada aún por la FDA pendiente de más estudios. Mientras tanto, AstraZeneca y Oxford han compartido otros resultados. Un análisis preliminar indicó que la inyección puede ralentizar la transmisión del virus, aunque no está claro hasta qué punto. Otro descubrió que la vacuna era protectora, aunque un poco menos efectiva, contra la variante contagiosa del Reino Unido. También, se ha visto una inmunización mucho más intensa 3 meses después de la primera inyección, mejor que si se recibe a las 4 semanas. Un estudio escocés en vida real de la vacuna de AstraZeneca, ChAdOx1, reduce en un 94% la hospitalización por Covid-19 en los 28-34 días posteriores a la vacunación.

Los resultados de los un análisis combinado de los ensayos clínicos en fase II/III en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica publicados el pasado 19 de febrero en The Lancet [5] muestran que:

Tras la primera dosis (> 22 días), se muestra una eficacia de la vacuna del 76% manteniendo la protección hasta la segunda dosis.

La eficacia tras la segunda dosis aumenta hasta un 82% cuando la segunda dosis se administra con un intervalo entre dosis de 12 semanas o más.

La vacuna de AstraZeneca y Oxford se considera importante para los esfuerzos de inmunización mundial, ya que se puede distribuir y almacenar más fácilmente. AstraZeneca también se ha comprometido a vender dosis más baratas que otras farmacéuticas y espera producir una mayor cantidad de

dosis, si bien hay un conflicto en este momento con la Unión Europea por falta en su compromiso de entrega de las vacunas acordadas. Inicialmente, varios países europeos entre los que se encuentran Alemania y España, consideraron su autorización para pacientes de edades inferior a 65 y 55 años respectivamente. Datos de práctica real en Escocia demuestran su efectividad y seguridad en pacientes mayores de 65 años.

Johnson y Johnson (J&J)

Se basa en un Vector viral no replicante, secuencia de ADN para la proteína de pico de coronavirus, entregada a través del vector de adenovirus tipo 26.

A finales de enero de 2020, la farmacéutica anunció planes para desarrollar una vacuna utilizando la misma tecnología que sustenta otras vacunas experimentales de la farmacéutica. Tuvo ayuda económica del gobierno de EE. UU a través de la Operación Warp Speed. El estudio inicial comenzó a fines de julio y dos meses después, el 23 de septiembre, J&J inició un estudio global de fase 3 que ha sido publicado [6] y aprobado a finales de febrero 2021 por la FDA con autorización de emergencia. Cuando escribimos esto está pendiente en unos días de su aprobación en Europa.

El estudio en fase 3 mostró que una sola dosis de la vacuna de J&J tenía un 66% de efectividad para prevenir el Covid-19. La eficacia fue mayor entre los participantes reclutados en los EE. UU, pero menor en los voluntarios en América Latina y Sudáfrica, donde prevalecen las variantes nuevas y más virulentas del SARS-CoV-2. La eficacia contra el Covid severo fue del 85% a los 28 días y 100% después de 49 días

La ventaja de esta vacuna es que puede administrarse mediante una sola inyección y enviarse a la temperatura normal del refrigerador.

Novavax

Basada en una proteína derivada de coronavirus producida en líneas celulares de insectos, extraída y administrada junto con un adyuvante.

El 28 de enero, la empresa de biotecnología con sede en Maryland informó los resultados de un ensayo de 15.000

voluntarios en el Reino Unido, que indicaba que su vacuna contra el coronavirus era aproximadamente un 90% efectiva para prevenir el Covid-19 sintomático en comparación con el placebo. Los datos formarán parte de las solicitudes de aprobación en varios países. Las revisiones continuas en los EE. UU., Reino Unido, Europa, Canadá y otros lugares comenzaron a principios de febrero. La menor eficacia, aunque de un número menor de casos, sugiere que la protección de la vacuna es más débil contra la variante que se encontró por primera vez en Sudáfrica.

CureVac, Glaxo SmithKline (Alemania)

Basada en ARN mensajero. Las instrucciones genéticas para la proteína de pico de coronavirus están codificadas en ARNm, entregado a través de nanopartículas lipídicas.

Los estudios de Fase 2b / 3 están programados para inscribir a 36,500 voluntarios en Europa y América del Sur. El ensayo probará un régimen de dos dosis, con un intervalo de cuatro semanas. Se espera tener datos iniciales para fines del primer trimestre de 2021.

El programa de CureVac ha recibido el apoyo, además del gobierno alemán, de dos grandes farmacéuticas. Primero, la biotecnología se asoció con Bayer para un mayor desarrollo y, si los ensayos tienen éxito, el suministro de su vacuna. Luego, GlaxoSmithKline acordó ayudar a producir 100 millones de dosis más de la inyección en 2021, así como desarrollar conjuntamente versiones de segunda generación para combatir futuras variantes del coronavirus.

Sputnik5, Instituto de Investigaciones Gamaleya (Rusia)

Basada en un vector viral no replicante. Secuencia de ADN para la proteína de pico de coronavirus entregada a través de vectores de adenovirus tipo 5 y tipo 26.

La vacuna rusa se aprobó muy precipitadamente con solo dos pequeños ensayos, en solo 76 voluntarios. Los datos se publicaron el 4 de septiembre en The Lancet, y muestran que la vacuna de Gamaleya estimuló una respuesta inmune igual a la de los pacientes que se han recuperado de infecciones por coronavirus. El ensayo en fase 3 se inició des-

pués de comenzar la distribución de la inyección. El 14 de diciembre, Gamaleya publicó datos detallados de ese estudio, con 22.714 voluntarios que recibieron la inyección o un placebo. Hubo 62 casos de Covid-19 en pacientes que recibieron la inyección simulada y 16 en los que recibieron la vacuna. La eficacia de la vacuna reportada fue del 91,6% [8].

Los datos provisionales del ensayo de fase 3 de Sputnik V sugieren que un régimen de dos dosis induce los mismos niveles altos de eficacia observados en las vacunas de ARNm desarrolladas por Pfizer / BioNTech y Moderna, y es igualmente eficaz para brindar protección a las personas mayores de 60 años.

Synovac (China)

Vacuna por Virus inactivado. El SARS-CoV-2 se aísla, se expande y luego se hace no infeccioso mediante un tratamiento químico.

Los informes iniciales de datos de un estudio en Brasil sugirieron una gran eficacia, pero los anuncios posteriores pusieron la eficacia general de la inyección en poco más del 50%, apenas superando el listón establecido por los reguladores de todo el mundo. Las revelaciones incompletas aumentaron la confusión sobre la vacuna de Sinovac, particularmente porque los investigadores que estaban realizando estudios en Turquía e Indonesia también informaron resultados diferentes.

Según los informes, la inyección fue aprobada en China a fines de agosto para uso de emergencia en personas con alto riesgo de infección por coronavirus. El 8 de febrero, Sinovac dijo que había obtenido la aprobación de marketing condicional en el país. La vacuna también ha sido autorizada para uso de emergencia en Indonesia, Brasil, Turquía y Chile.

Vacunas y transmisión del virus

Hay estudios previos que han demostrado que la carga viral se ha asociado con las tasas de transmisión y la gravedad de la enfermedad Covid-19. Estudios en Israel con una primera dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer BNT162b2 muestran que la cantidad de carga viral del virus Covid-19 en el cuerpo de una persona es significativamente menor si

alguien se infecta después de haber sido vacunado, en comparación con las personas que se habían infectado sin recibir la vacuna. Y es posible que con la segunda dosis aun fuera inferior. Una carga viral más baja significa muchas menos posibilidades de transmitir el virus a otra persona.

Variantes virales

Es probable que las variantes de la proteína S que aumentan la cantidad de virus excretado por una persona infectada o que aumentan su afinidad por el receptor ACE2 aumenten la transmisión del virus, un problema importante en el contexto de una pandemia. Además, las mismas alteraciones o similares pueden cambiar la forma de la proteína S y alterar o incluso destruir los sitios de unión de los anticuerpos neutralizantes. Por tanto, por extrapolación, la eficacia de la vacuna podría verse comprometida. Estas “mutaciones de escape” normalmente surgen cuando el virus es sometido a una presión selectiva por anticuerpos que limitan pero no eliminan la replicación viral. En estas condiciones, el virus podría encontrar una manera de escapar de esta presión y restaurar su capacidad para reproducirse de manera más eficiente [10].

La primera variante fue la D614 G que aumentó la eficiencia de replicación y la transmisibilidad del virus. Pero, no escapó al reconocimiento de anticuerpos. En agosto de 2020, otra variante comenzó a extenderse en el Reino Unido, más formalmente conocida como B.1.1.7. Esta variante ahora se ha detectado en muchos países, incluido EE. UU. El cambio de secuencia clave en la proteína S se llama N501Y, que nuevamente parece aumentar la transmisibilidad del SARS-CoV-2. Estudios recientes de personas que recibieron vacunas mRNA han demostrado que su suero es efectivo para neutralizar el virus.

Pero hay otra variante más preocupante identificada en Sudáfrica, la variante N501Y.V2 (o B.1.351) muy similar a otra identificada en Brasil (P.1). La cepa N501Y.V2 tiene muchos más cambios de secuencia que las variantes D614G y B.1.1.7 y esos cambios de secuencia son más preocupantes porque afectan a dianas de los anticuerpos neutralizantes. De hecho, se ha demostrado que los anticuerpos neutralizantes

inducidos por la vacuna de ARNm de Moderna son aproximadamente 6 veces menos activos contra la cepa N501Y.V2 (B1.351) [9]. Pero no obstante, la formación de anticuerpos con estas vacunas mRNA es muy intensa, así como la respuesta celular, y pueden ser menos sensibles a los anticuerpos neutralizantes, pero no en una medida que cause un fracaso generalizado de la vacuna. Tendremos información importante cuando se completen varios ensayos de eficacia de la vacuna de fase 3 que se están llevando a cabo en Sudáfrica.

No obstante, los diseños del ARNm y las vacunas de adenovirus pueden ajustarse para adaptarse a los cambios de secuencia clave presentes en las nuevas variantes. Las etapas iniciales de este proceso son bastante sencillas y se pueden lograr rápidamente. Estas nuevas variantes no se propagan por aerosolización, por lo que el uso de mascarillas, el distanciamiento físico y la aplicación del sentido común pueden prevenir su propagación.

Efecto de la vacunación Covid-19 en la vida real

Aunque los efectos de la inmunización tardarán en evidenciarse, ya estamos observando los primeros datos positivos, concretamente en Israel, el país más avanzado del mundo con esta práctica. Unos primeros datos sugieren que las personas vacunadas allí tenían alrededor de un tercio menos de probabilidades de dar positivo en la prueba del SARS-CoV-2 que las personas que no habían recibido una inyección. En un análisis preliminar de 200.000 personas mayores de 60 años que recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech, en comparación con un grupo de 200.000 que no la recibieron, los investigadores encontraron que las posibilidades de dar positivo en la prueba del virus eran un 33% más bajas. dos semanas después de la primera inyección [11].

A la hora que escribimos este artículo, aparecen en el NEJM los primeros resultados en Israel de los efectos de la vacuna Pfizer en dos grupos de la vida real [12]. Cada grupo de estudio incluyó a 596.618 personas. La efectividad estimada de la vacuna para los resultados del estudio en los días 14 a 20 después de la primera dosis y a los 7 o más días después de la segunda dosis fue la siguiente:

Infección documentada, 46% (intervalo de confianza [IC]

del 95%, 40 a 51) y 92% (IC del 95%, 88 a 95).

Covid-19 sintomático, 57% (IC del 95%, 50 a 63) y 94% (IC del 95%, 87 a 98)

Hospitalización, 74% (IC del 95%, 56 a 86) y 87% (IC del 95%, 55 a 100)

Enfermedad grave, 62% (IC del 95%, 39 a 80) y 92% (IC del 95%, 75 a 100), respectivamente.

Prevenir la muerte por Covid-19 fue del 72% (IC del 95%, 19 a 100) durante los días 14 a 20 después de la primera dosis.

La efectividad estimada en subpoblaciones específicas evaluadas para infección documentada y Covid-19 sintomático fue consistente en todos los grupos de edad.

Todo va cambiando en tiempo real y falta tiempo para saber si las vacunas son comparables, si serán eficaces ante las nuevas mutaciones, si controlaran la pandemia y si nos ayudarán con las medidas sanitarias a volver a la vida anterior a Enero de 2020. Mientras tanto, como la vacunación va más lenta que lo deseado, las medidas sanitarias de mascarillas, distancias, ventilación e higiene de manos han demostrado su eficacia.

Webs y artículos de revisión recomendados:

CDC COVID-19 Vaccination <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/index.html>

OMS Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas [https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid19\)vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCCQiAhP2BBhDdARIsAJEzXlFQFyDlX5VUPjIQsHhQybDG37AKPqzQe6L-NKzRbKBpl5NbF66sUOsaAgfsEALw_wcB](https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid19)vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCCQiAhP2BBhDdARIsAJEzXlFQFyDlX5VUPjIQsHhQybDG37AKPqzQe6L-NKzRbKBpl5NbF66sUOsaAgfsEALw_wcB)

Vacuna Covid-19 Ministerio de Sanidad España <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>

The race for coronavirus vaccine. Nature <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01221-y/d41586-020-01221-y.pdf>

Aída Edith Sterin Prync Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(1): 1-12. https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/107082_HI13-9-20-Sterin-B.pdf

Abril 2021. Estamos llegando al final de la Pandemia Covid

Si todo va bien, respetamos las medidas y mucha más gente se vacuna, a medida que avance el verano volveremos poco a poco, con algunas limitaciones, a una vida casi similar a la anterior y alcanzaremos la inmunidad colectiva (70-85%) en el último trimestre del año. Pero hasta entonces podremos seguir con problemas. Es muy probable que si el ritmo de vacunación no se acelera, aún tengamos que enfrentarnos a nuevas olas del virus con nuevas variantes y por tanto es absurdo declarar victoria prematuramente. Tenemos que resistir la fatiga pandémica y esa prisa por volver a la normalidad sin estar aún la mayoría vacunados. Hemos visto que cuando el descenso máximo de la ola se detiene en España a un nivel de media por encima de 2000 casos diarios y se relajan las medidas de mitigación, asistimos a una nueva ola.

Hacia el otoño, comenzaremos a vacunar a los niños de cualquier edad, con estudios que ya demuestran un 100% de efectividad. Aún no conocemos con exactitud la duración de la inmunidad tras la vacunación más allá de siete meses y es posible que en adelante, como con la gripe, tengamos que recibir vacunas anuales de un coronavirus mixto de variantes. La adaptación de las vacunas ante las nuevas variantes pueden ser muy rápidas con las nuevas plataformas virales. Además se anuncian ya algunos fármacos orales inhibidores de la proliferación del virus para finales de este año.

Pero nos quedarán muchos aspectos por resolver. Un 15% de los pacientes afectados de Covid van a presentar problemas crónicos en el sistema respiratorio, el cerebro, el sistema cardiovascular y el corazón, los riñones, el intestino, el hígado e incluso la piel. Una gama tan amplia de síntomas crea incertidumbre en el diagnóstico y las autoridades sanitarias deben organizar Clínicas Postcovid, con especialistas dedicados a ello, evitando la dispersión de los pacientes, para avanzar en sus cuidados integrales y en la comprensión de este proceso desconocido con estudios clínicos centralizados. Junto a ello, tendremos que adaptarnos a las ausencias de personas queridas, a la pérdida de empleos, a la pobreza por una deuda

y déficit fuera de control, y a la intranquilidad social. Pero lo superaremos unidos, con esfuerzo, generosidad y sincera información.

Es seguro que aparecerán nuevas infecciones emergentes, aunque no sabemos ni cuando, ni si la próxima será tan expandida como esta. Los datos son: 2002-2003 (SARS Cov 1); 2009-2010 (gripe H1N1); 2012-actual (MERS); 2014-2016 (Ebola) ; 2019-actual (Covid) . Por eso hemos de extraer de la experiencia algunas conclusiones. No podemos de nuevo repetir el esperpento de informar contradictoriamente a la población; “que si serán dos casos nada más”; “que ahora esto no es del Gobierno, que eso es de la Comunidad Autónoma”; “que la mascarilla en la playa no, pero que sí”; “que si termina el estado de alarma y del toque de queda no sabemos”; “que esta vacuna sólo es para un rango de edad entre 60 y 65 años (¿será posible semejante indicación?)” que no, que ahora es hasta 69.....” en fin, mejor no seguir. Cada paso tiene que estar perfectamente elaborado con protocolos para contener la infección y reducir la exposición a la población, sin ocurrencias, con información única y precisa y con gestores sanitarios centrales independientes del Gobierno de turno.

Aquellas compras apresuradas de materiales defectuosos y caros a intermediarios desconocidos, sin dejar intervenir a los que desde hace más de 25 años son los responsables de compras sanitarias en las Consejerías de Sanidad de las CCAA , no pueden volver a repetirse (por cierto a ver cuando vemos esas cuentas). Hemos de reconsiderar la globalización de productos sanitarios, incrementar nuestra producción interna. y en especial aquellos bienes indispensables para atender una crisis de salud. Tenemos muchísima capacidad para fabricar nuestros propios tests, para trabajar con sistemas informáticos actuales que capacitan análisis de millones de datos, recoger e informar los mismos de forma instantánea. Nuestra independencia productiva tiene que incrementarse al máximo y por supuesto también en otras áreas.

Los españoles, a través de esos gestores sanitarios independientes, debemos pertenecer a un Grupo multinacional de investigación permanente que permita anticipar y clarificar los aspectos más importantes de una pandemia: búsqueda del reservorio de origen, estudios genéticos de vector viral,

diferentes respuestas clínica e inmunológicas del huésped, política única de transportes, vacunación, etc. La UE debe espabilar y liderar un proyecto muy sólido para enfrentarnos unidos a las próximas pandemias y nosotros elevar la inversión económica en ciencia.

Un aspecto trascendental, sin el que nunca saldríamos de esta pandemia, es compartir las vacunas con otros países en desarrollo. Esta enfermedad o la vencemos todos juntos o nos derrota. La distribución de vacunas sigue siendo inexistente en muchos de los países más pobres, y los expertos anticipan que el 80% de la población en entornos de bajos recursos no recibirá una vacuna este año. Estas desigualdades revelan una visión fundamentalmente defectuosa de la salud global y de nuestra economía mundial en general, en la que las vacunas y los medicamentos esenciales se tratan como un producto de mercado más que como un bien público. Las estrategias de inversión a largo plazo son fundamentales si queremos resistir la pandemia actual y estar preparados para las futuras. Vacunar al mundo no es solo una obligación moral de proteger a nuestros vecinos, sino que también sirve a nuestro propio interés al proteger nuestra seguridad, salud y economía. Afortunadamente el 19 de enero de 2021, la Comisión Europea propuso la creación de un mecanismo para permitir que los estados miembros compartan dosis de la vacuna COVID-19 que han adquirido con países no pertenecientes a la UE gestionada a través de COVAX una alianza con la OMS. Ya veremos a ver cómo funciona.

Ya estamos llegando. Sin embargo, este es un amanecer frágil, con transmisión y muertes aún altas, acceso desigual a las vacunas y algunas variantes de virus que amenazan con deshacer el progreso hasta la fecha. No relajemos las medidas aún. Estamos muy cerca, pero no nos merendemos la cena.

Mayo 2021. Resultados de la vacunación Covid-19 en pacientes en diálisis y trasplantados de riñón

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) asociado al síndrome respiratorio agudo severo (Covid-19) surgió en China en diciembre de 2019 y se ha extendido a nivel mundial, creando una gran crisis de salud pública [1]. El espectro clínico del Covid-19 varía ampliamente, desde enfermedad asintomática hasta neumonía y, en casos graves, complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia orgánica multisistémica, insuficiencia renal aguda e incluso muerte.

La vacunación universal frente al SARS-CoV-2 es la única esperanza para controlar la pandemia. La humanidad se ha enfrentado de manera periódica a muchas pandemias como la peste, la viruela, el cólera, la gripe del 18... sin tener defensa alguna. Decenas de millones de muertos fueron necesarios para alcanzar la inmunidad de la población. Vivimos una generación afortunada porque gracias a los avances tecnológicos de los últimos 20 años se ha conseguido fabricar diversas vacunas seguras en tan sólo 9 meses, que tienen prácticamente un 100% de eficacia para prevenir la enfermedad moderada severa y de un 70 a 95 % de eficacia en prevenir la infección [2].

En pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), la infección sigue siendo una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad. Las alteraciones en la función del sistema inmunológico, así como las exposiciones únicas de esta población, explican el mayor riesgo. La vacunación es una herramienta invaluable para prevenir muchas enfermedades infecciosas. Desafortunadamente, la respuesta a la vacunación en pacientes con enfermedad renal puede verse disminuida [3]. Por la experiencia de la vacunación contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis se sabe desde hace mucho tiempo que se necesitan dosis más altas y más frecuentes que en la población general [4].

Por otra parte, es frecuente que estos pacientes no formen

parte de muchos estudios en fase 1-3 por ser una población con respuesta inmunológica alterada o por estar inmunosuprimidos en el caso del trasplante renal. Si revisamos los 342 ensayos clínicos de vacunas Covid-19 registrados, 142 de Clinical Trials .gov y 200 de la base de datos de ensayos clínicos de la OMS, vemos que la inclusión de pacientes con enfermedad renal en los estudios de vacuna Covid-19 completados y en curso sigue siendo baja y la mayoría de los ensayos excluyen explícitamente a las personas con enfermedad renal “grave” o “crónica” y las que reciben inmunosupresión [5].

En la actualidad, tenemos vacunas muy efectivas frente al SARS-CoV-2 [2] y empiezan a aparecer estudios en población renal. Muchos más están aún por llegar pero analizamos los que tenemos hasta mayo de 2021, particularmente en pacientes en diálisis y trasplantados renales

Inmunización de los pacientes en diálisis después de pasar infección por SARS-Cov-2

Se ha identificado que los pacientes con ERT tienen un pronóstico desfavorable después de la infección por SARS-CoV-2 [6][7][8]. Además, también se reconoce que los pacientes en centros de hemodiálisis tienen un mayor riesgo de infectarse debido a la dificultad de una protección efectiva. Utilizando métodos serológicos, se sabe que los pacientes con ERT pueden seroconvertir después de una infección confirmada por SARS-CoV-2. En cuanto a la durabilidad de la seroconversión y si la presencia de los anticuerpos del SARS-CoV-2 protegen a un individuo con ERT de la reinfección, Clark y cols [9] demostraron recientemente en 356 pacientes en diálisis que las respuestas inmunes a la infección natural por SARS-CoV-2 en pacientes en hemodiálisis son duraderas hasta 6 meses, incluso en pacientes que habían tenido una infección leve o asintomática. Además demostraron que esta respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 puede proporcionar protección contra la “infección” o reinfección a medio plazo.

No obstante, el paciente en tratamiento renal sustitutivo tiene un alto riesgo de padecer un Covid moderado-severo con mortalidad elevada. Según los datos de la Sociedad Española de Nefrología [10], la mortalidad más elevada estuvo

entre los pacientes en hemodiálisis en centro (23%), seguida de los pacientes en diálisis peritoneal (21%), los trasplantados renales (17%) y, finalmente, aquellos en hemodiálisis domiciliaria (15%). De ahí la importancia de una vacunación rápida y efectiva.

Importancia de la vacunación en pacientes en diálisis

Los datos anteriores de gravedad de la infección y de respuesta inmunológica, probablemente insuficiente a mediano-largo plazo después de la infección por SARS-CoV-2, refuerzan la importancia de la vacunación en pacientes en diálisis por las siguientes razones:

- La edad media de estos pacientes es de 62 años. Debido a la edad y el estado de salud, tienen un alto riesgo de enfermedad grave y muerte relacionada con Covid-19. Las personas en diálisis con Covid-19 tienen una tasa de hospitalización del 50% y una tasa de mortalidad del 20% al 30%.
- La diálisis es un tratamiento esencial que salva vidas y que se debe realizar 3 veces por semana, así que los centros de diálisis atienden a los pacientes tengan o no Covid-19. Esto crea un entorno de alto riesgo para los otros pacientes y para el personal sanitario, lo que subraya la importancia de la vacunación para proteger a todos.
- Las tasas de seroprotección después de la vacunación contra la hepatitis B e influenza en pacientes en diálisis son muy variables, pero inferior a la población general. Con la vacunación contra el SARS-CoV-2 es posible que ocurra lo mismo pero no lo sabemos. Es urgente proteger a estos pacientes y aprender sus respuestas a la vacunación para adaptar soluciones.

Posicionamiento de la Sociedad Española de Nefrología

En consonancia con las normas dictadas por otros organismos y sociedades internacionales, la Sociedad Española de Nefrología emitió su opinión sobre la vacunación en pacientes con ERC avanzada [11].

- Los pacientes con ERC avanzada, especialmente aquellos con necesidad de TRS (diálisis y trasplante), deben ser considerados por las autoridades sanitarias como de alto riesgo, tanto de contraer la Covid-19 como de sufrir conse-

cuencias de esta patología, incluyendo el fallecimiento en un alto porcentaje de casos.

- Los riesgos son especialmente elevados en los pacientes en programa de hemodiálisis en centros sanitarios debido a la imposibilidad para acatar las medidas de distanciamiento social y confinamiento.

- Los pacientes con ERC avanzada, especialmente aquellos con necesidad de TRS en España, deben ser considerados prioritarios para la vacunación frente al SARS-CoV-2.

- El personal sanitario que trata a los pacientes en TRS debe también priorizarse a la hora de establecer estrategias de inmunización frente a la Covid-19 debido a los vínculos estrechos con los pacientes vulnerables.

Vacunas SARS-Cov-2 indicadas en pacientes renales

Se han aprobado varias vacunas para la infección por SARS-CoV-2. Las vacunas de virus vivos atenuados deben evitarse en pacientes en hemodiálisis y trasplantados debido a la alteración de su sistema inmunológico. Tanto las vacunas mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) y las vacunas con adenovirus, como ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca), se consideran seguros para su uso en pacientes con ERT [12].

Estudios sobre la vacunación SARS-Cov-2 en pacientes en diálisis

Se vienen publicando algunos estudios referentes a la vacunación de pacientes en hemodiálisis y los datos más relevantes hasta el momento son los siguientes:

Grupper y cols [13] estudian 56 pacientes en hemodiálisis y un grupo de control compuesto por 95 trabajadores sanitarios. Todos los participantes habían recibido dos dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). La prueba serológica se realizó una mediana de 30 días después de recibir la segunda dosis. Lo que se observó en este estudio fue que los pacientes en hemodiálisis desarrollan una respuesta inmune humoral (anticuerpos) sustancial después de la vacuna de Pfizer. Este hallazgo es tranquilizador y debería alentar a los pacientes en hemodiálisis a recibir la vacuna, especialmente considerando que es segura. No obstante aunque el nivel de

la respuesta de anticuerpos en la mayoría de los pacientes se considera positivo, la respuesta es más débil en relación con los controles y las poblaciones en las que se realizaron los ensayos de la vacuna y puede tener consecuencias, incluida una menor eficacia de la vacuna y/o un período de inmunoprotección más corto después de la vacunación, especialmente en pacientes mayores. Concretamente, todos los sujetos del grupo de control desarrollaron una respuesta de anticuerpos en comparación con el 96% (54 de 56) en el grupo de diálisis. Los niveles de IgG en el grupo de diálisis (mediana, 2900; rango intercuartílico, 1128-5651) fueron significativamente menores que en el grupo de control (mediana, 7401; rango intercuartílico, 3687-15,471).

La vacuna es segura pero se precisan más estudios para evaluar la eficacia en el tiempo, la disminución de anticuerpos y la eficacia contra variantes también en esta población.

Yannai y cols [14] analizaron un total de 160 pacientes en diálisis crónica (127 en hemodiálisis y 33 en diálisis peritoneal) y 132 personas del grupo control que recibieron dos dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). La edad media fue diferente entre ambos grupos lo que es importante para considerar: grupo de diálisis fue de 69 años y el grupo de control de 50,5 años. El 90% del grupo de diálisis y el 100% del grupo de control fueron positivos para anticuerpos anti-pico. El nivel medio de anticuerpos anti-pico fue de 116,5 unidades arbitrarias (AU) / ml (IQR, 66-160 AU / ml) en el grupo de diálisis y 176,5 AU / ml (IQR, 142-235 AU / ml) en el grupo de control ($p < 0,001$). Seis pacientes en hemodiálisis (3,75%) y ninguno en el grupo de control desarrollaron una nueva infección por COVID-19, confirmada por reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa COVID-19 positiva > 7 días después de completar el régimen de vacunación recomendado. La conclusión de este estudio es que los pacientes en hemodiálisis tuvieron una menor tasa de respuesta a la vacuna, un menor nivel de anticuerpos anti-pico y una menor tasa de infección por COVID-19 después de la vacunación. Por tanto, según estos datos deberíamos determinar de forma rutinaria la respuesta de anticuerpos en pacientes en diálisis después de la vacunación contra COVID-19. Asimismo habría que estudiar si debemos administrar una

dosis de refuerzo cuando el nivel de anticuerpos es bajo.

Lacson y cols. [15] incluyeron pacientes en hemodiálisis que recibieron dos dosis de vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 (BNT162b2/Pfizer y mRNA-1273/Moderna). Entre los 186 pacientes de diálisis evaluados 23 ± 8 días después de recibir 2 dosis de vacuna, la edad promedio fue 68 ± 12 años, la tasa de seropositividad global fue 165/186 (88,7%) con un 70% en el título máximo y sin diferencias significativas en la seropositividad entre las vacunas BNT162b2 / Pfizer y mRNA-1273 / Moderna (88,1% vs. 94,4%, $p = 0,42$). Entre los pacientes con antecedentes de COVID-19, la tasa de seropositividad fue 38/38 (100%) con un 97% en el título máximo.

Por tanto, en este estudio se observa también que la mayoría de los pacientes que recibieron diálisis de mantenimiento fueron seropositivos después de dos dosis de la vacuna BNT162b2 / Pfizer o mRNA-1273 / Moderna. La evidencia preliminar sugiere que los pacientes de diálisis vacunados con antecedentes de infección por COVID-19 anterior desarrollan una sólida respuesta de anticuerpos. Estos resultados respaldan una estrategia de vacunación equitativa y agresiva para los pacientes elegibles para diálisis, independientemente de su edad, sexo, raza, etnia o discapacidad, para prevenir la morbilidad y mortalidad extremadamente altas asociadas con COVID-19 en esta población de alto riesgo.

Jhan y cols [16] estudian las respuestas inmunes humorales en 72 pacientes en hemodiálisis después de la vacunación estándar con dos dosis de la vacuna mRNA BNT162b2 del SARS-CoV-2 (Pfizer-BioNTech). Las respuestas de los anticuerpos se evaluaron dos semanas después de la segunda dosis. Además, se determinó la IgG del SARS-CoV-2 en un control de 16 trabajadores sanitarios. El grupo de control de trabajadores sanitarios mostró una fuerte respuesta de anticuerpos con un título medio de anticuerpos (MD (Q1; Q3)) de 800,0 AU / ml (520,5; 800,0). En comparación, los pacientes en diálisis < 60 años tuvieron igual respuesta (597,0 AU / mL (410,5; 800,0), $p = 0,051$) pero los > 60 años en diálisis tuvieron títulos de anticuerpos más bajos (280,0 AU / ml (45,7; 477,0), $p < 0,0001$). Concluyen igualmente la importancia de estudios de seguimiento de la efectividad y

la durabilidad de las respuestas de anticuerpos con vistas a indicar modificaciones en la inmunización para estimular la reactividad inmunológica y prolongar los efectos protectores en estos pacientes vulnerables.

Agur et al [17] estudian 122 pacientes en hemodiálisis y 23 pacientes en diálisis peritoneal que fueron vacunados con 2 dosis de BNT162b2, con 21 días de diferencia y fueron evaluados 2-6 semanas después de recibir la segunda dosis de vacuna y seguidos hasta 8 semanas. Las tasas de seropositividad después de la vacunación con BNT162b2, tanto en pacientes en hemodiálisis como en diálisis peritoneal, fueron altas y comparables a las tasas de seropositividad reportadas en voluntarios sanos. En general, 114 pacientes en hemodiálisis (93,4%) y 22 pacientes con diálisis peritoneal (95,6%) fueron seropositivos para SARS-CoV-2 IgG anti-S a las 2-6 semanas después de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2. Los autores encuentran que factores como edad más joven, IMC menor de 30 Kg/m², nivel normal de albúmina y dosis reducida de hierro intravenoso se asociaron con títulos elevados de anticuerpos anti-pico.

Vacunación SARS-Cov-2 en pacientes renales con inmunosupresión. Pacientes con trasplante renal.

Si revisamos la respuesta inmunitaria en pacientes trasplantados de órganos sólidos que padecieron Covid-19 vemos que muestran anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y células B activadas en un marco de tiempo y una magnitud similar a la de los pacientes no trasplantados. No obstante, ningún estudio ha sido lo suficientemente completo para comprender los matices entre los tipos de órganos o el nivel de inmunosupresión y para informar sobre decisiones terapéuticas individualizadas [18].

Se ha planteado la preocupación de que las vacunas puedan desencadenar la autoinmunidad, pero la causalidad es difícil de probar y no se han informado asociaciones estadísticamente significativas. Además, actualmente no hay evidencia de que las vacunas provoquen recaídas de enfermedades potencialmente mortales o episodios de rechazo agudo.

No tenemos datos suficientes sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia protectora de las vacunas SARS-CoV-2

a corto y largo plazo en pacientes inmunosuprimidos porque fueron excluidos de todos los estudios. Los estudios de Boyarski y cols nos dan datos respecto a la respuesta a la vacuna en trasplantados renales después de la primera y segunda dosis

• Resultados tras primera dosis (17%)

Un estudio inicial sobre vacunación en pacientes trasplantados renales recibiendo inmunosupresión demuestra una baja respuesta a la primera dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) [19]. En el estudio, se incluyeron 436 receptores de trasplantes PCR negativo. La mediana de edad fue de 55,9 años (rango intercuartílico [IQR], 41,3-67,4 años). El 52% recibió la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y el 48% recibió la vacuna mRNA-1273 (Moderna). La mediana de tiempo desde el trasplante fue de 6,2 años (IQR, 2.7-12.7 años). El régimen de inmunosupresión de mantenimiento incluyó tacrolimus (83%), corticosteroides (54%), micofenolato (66%), azatioprina (9%), sirolimus (4%) y everolimus (2%). A una mediana de 20 días (IQR, 17-24 días) después de la primera dosis de vacuna, el anticuerpo (dominio de unión anti-S1 o anti-receptor) fue detectable en 76 de 436 participantes (17%; IC del 95%, 14 % -21%). A pesar de esta respuesta tan baja a la primera dosis, hubo algunas diferencias: los participantes más jóvenes, los que no recibían inmunosupresión de mantenimiento de antimetabolitos y los que se vacunaron con la mRNA-1273, tuvieron más probabilidades de desarrollar respuestas de anticuerpos. Estos resultados contrastan con la sólida inmunogenicidad temprana observada en población general en los ensayos de vacunas de ARNm, incluida la seroconversión anti-pico del 100% el día 15 después de la vacunación con ARNm-1273 [20] y el día 21 después de la vacunación con BNT162b2 [21].

• Resultados tras segunda dosis (54%)

En un estudio que incluía a los 396 pacientes que participaron en el estudio comentado de primera dosis, Boyarski y cols [22] estudiaron 658 receptores de trasplantes que recibieron 2 dosis de la vacuna de ARNm del SARS-CoV-2. En una mediana (IQR) de 21 (18-25) días después de la dosis 1, el anticuerpo fue detectable en 98 participantes (15%) (IC del

95%, 12% -18%). A una mediana (IQR) de 29 (28-31) días después de la dosis 2, el anticuerpo fue detectable en 357 participantes (54%) (IC del 95%, 50% -58%). Es decir, que aunque este estudio muestra una mejora en las respuestas de anticuerpos anti-pico en los receptores de trasplante después de la segunda dosis, los resultados sugieren que una proporción sustancial de los receptores de trasplante probablemente siguen en riesgo de contraer Covid-19 después de 2 dosis de la vacuna de ARNm.

Un estudio de cohorte prospectivo [23] que incluye receptores de trasplante renal consecutivos de un solo centro de trasplantes encontró que de los 308 receptores de trasplante de riñón incluidos, solo 112 (36,4%) tuvieron anticuerpos anti-S 2-4 semanas después de recibir la segunda dosis de la vacuna BNT162b2. Los factores asociados con la respuesta de anticuerpos fueron: más jóvenes, una mayor tasa de filtración glomerular estimado (TFGe), dosis más baja de ácido micofenólico y niveles sanguíneos inferiores de anticalcineurínicos.

Grupper A y cols [24] encuentran resultados similares. Analizan la respuesta humoral después de la vacunación completa con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en 136 receptores de trasplante de riñón y la comparan con 25 controles. Para excluir la exposición previa al virus, solo se incluyeron participantes con serología negativa a la proteína nucleocápsida del SARS-CoV-2. Todos los controles desarrollaron una respuesta positiva a la proteína de pico, mientras que solo 51 de 136 receptores de trasplante (37,5%) tuvieron serología positiva ($p < 0,001$). La media del nivel anti-pico de IgG fue mayor en los controles. Las variables asociadas con la respuesta humoral nula fueron edad avanzada, corticosteroides a dosis altas en los últimos 12 meses y mantenimiento con inmunosupresión triple. Los hallazgos sugieren que la mayoría de los receptores de trasplante de riñón siguen teniendo un alto riesgo de Covid-19 a pesar de la vacunación. Se requieren pues más estudios sobre posibles medidas para aumentar la respuesta del receptor a la vacunación.

Esta respuesta inferior a la población general también se ha visto igual en receptores de trasplante hepático, con serología positiva solo en el 47,5% y títulos inferiores de anticuerpos [25].

Resultados tras tercera dosis

En un tercer estudio los mismos investigadores del John Hopkins [26] evaluaron a 30 receptores de trasplantes de órganos que recibieron una tercera dosis de una de las tres vacunas (Johnson & Johnson / Jansen, Moderna o Pfizer / BioNTech). Habían recibido previamente dos dosis de la vacuna Moderna o Pfizer / BioNTech. La mediana de edad de los participantes del estudio fue de 57 años, 17 eran mujeres. Ningún participante del estudio informó sobre haber pasado la enfermedad antes de la vacunación o una prueba positiva para el SARS-CoV-2. Todos estaban tomando múltiples medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo de sus órganos trasplantados. De los 24 pacientes con títulos de anticuerpos negativos antes de la tercera dosis, solo 6 (25%) tuvieron títulos de anticuerpos positivos altos después de la tercera dosis. Dos (8%) tuvieron títulos de anticuerpos positivos bajos y 16 (67%) permanecieron negativos.

Es alentador que los títulos de anticuerpos aumentaran después de la tercera dosis en un tercio de los pacientes que tenían títulos de anticuerpos negativos y en todos los que tenían títulos de anticuerpos positivos bajos. Además, las reacciones a la vacuna parecen aceptables. Pero se necesitan más estudios .

CONCLUSIONES

Generales

1. El paciente con ERT, en diálisis o con trasplante renal ha sido excluido de los estudios de vacunación con SARS-CoV-2, que han demostrado una respuesta excelente en población general.

2. La experiencia de vacunación con influenza o hepatitis B demuestra una menor respuesta inmunológica en pacientes con ERT.

3. Los estudios de vacunación SARS-CoV-2 en pacientes con ERT se han realizado únicamente (hasta mayo de 2021) con vacunas mRNA: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna).

4. Hay que resaltar la importancia de los estudios de seguimiento de la efectividad y la durabilidad de las respuestas de

anticuerpos con vistas a indicar modificaciones en la inmunización para estimular la reactividad.

Pacientes en diálisis

1. La evidencia preliminar sugiere que los pacientes de diálisis vacunados con antecedentes de infección por Covid-19 anterior desarrollan una sólida respuesta de anticuerpos.

2. Aunque el nivel de la respuesta de anticuerpos en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis se considera positivo, la respuesta es más débil que la población control con una menor tasa de respuesta a la vacuna, un menor nivel de anticuerpos anti-pico y una mayor tasa de infección por Covid-19 después de la vacunación. No obstante, los pacientes < 60 años tuvieron un comportamiento más parecido a la población general explicado por una menor inmunosenescencia.

3. La respuesta a la vacuna en pacientes en diálisis se correlaciona inversamente, además de con la edad, con las comorbilidades y obesidad.

5. Esta respuesta más débil pudiera tener consecuencias, incluida una menor eficacia de la vacuna y/o un período de inmunoprotección más corto después de la vacunación, especialmente en pacientes mayores.

6. Es preciso determinar de forma rutinaria la respuesta de anticuerpos en pacientes en diálisis después de la vacunación contra Covid-19 y considerar si debemos administrar una dosis de refuerzo cuando el nivel de anticuerpos es bajo.

Pacientes con trasplante renal

1. No hay evidencia de que las vacunas provoquen recaídas de enfermedades potencialmente mortales o episodios de rechazo agudo.

2. En pacientes trasplantados renales recibiendo inmunosupresión se observa una baja respuesta a la primera dosis de la vacuna mRNA contra Covid-19 (15-17%).

3. Aunque hay una mejora en la respuesta de anticuerpos anti-pico en los receptores de trasplante después de la segunda dosis (37-50%) una proporción sustancial de los receptores de trasplante probablemente siguen en riesgo de contraer Covid-19 después de 2 dosis de la vacuna de ARNm.

4. La respuesta de anticuerpos es superior en los trasplantados más jóvenes y los que no recibieron inmunosupresión de mantenimiento con antimetabolitos (ácido micofenólico y azatioprina) o con inhibidores de m-Tor.

5. Los hallazgos sugieren que la mayoría de los receptores de trasplante de riñón siguen teniendo un alto riesgo de Covid-19 a pesar de la vacunación. La pobre respuesta humoral a la vacuna sugiere que pueden tener riesgo alto de contagio por SARS-Cov-2 a pesar de la vacunación. Todos deben continuar protegidos, incluyendo mascarillas, distancias y evitando espacios interiores no ventilados.

6. Se requieren más estudios, incluida la respuesta celular, sobre posibles medidas para aumentar la respuesta del receptor a la vacunación.

7.- TERCERA DOSIS: Un estudio francés publicado el 23 de Julio de 2021 [27] examina las respuestas de anticuerpos de los receptores de 159 pacientes con trasplante de riñón que no respondieron a 2 dosis y recibieron una tercera dosis (100 µg) de la vacuna mRNA-1273 (Moderna). El estudio encontró que una tercera dosis de la vacuna mRNA-1273 indujo una respuesta serológica en el 49% de los receptores que no habían respondido previamente, después de las dos primeras dosis. Sin embargo, el 51% de los pacientes no desarrollaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 después de la tercera dosis, especialmente aquellos que recibieron triple inmunosupresión. (tacrolimus, micofenolato y esteroides).

REFERENCIAS

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated 315 with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.

2. De Francisco A vacunas Sars-Cov 2 Marzo 2021 Nefrología al Día <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-vacunas-sars-cov2-marzo-2021-366>

3. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. Am J Kidney Dis. 2005 Dec;46(6):997-1011

4. Center for Disease Control and Prevention: Guidelines for Vaccinating Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease Patients. Available at: https://www.cdc.gov/dialysis/pdfs/vaccinating_dialysis_patients_and_patients_dec2012.pdf.]

5. Glenn DA, Hegde A, Kotzen E, Walter EB, Kshirsagar AV, Falk R, Mottl A. Systematic Review of Safety and Efficacy of COVID-19 Vaccines in Patients With Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2021 May;6(5):1407-1410. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.011. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33585728; PMCID: PMC7870446.

6. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020.

7. Clarke C, Predecki M, Dhutia A, Ali MA, Sajjad H, Shivakumar O, et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1969-75.

8. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, Loucaidou M, McLean A, Duncan N, et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8):1815-23]

9. Clarke CL, Predecki M, Dhutia A, Gan J, et al. SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection., *Kidney International* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.009>.]

10. Sanchez JE; de Sequera P S.E.N registro Covid <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#search/registro+-covid/WhctKJWQnvCBxhfLGMkHtBtdpxSTjVDBjVDTL-HqLPPbrvBwdZrtfmRSrDJRRzIVMdQxSnsG>

11. Sánchez-Álvarez E , Quiroga B, de Sequera P Posicionamiento de la Sociedad Española de Nefrología ante la vacunación frente al SARSCoV2 https://www.senefro.org/contents/webstructure/noticias/Position_statement_Vacuna_COVID_%20-%20Copy%201.pdf

12. Windpessl M, Bruchfeld A, Anders H-J, Kramer H, Waldman M, Renia L, Ng LFP, Xing Z, Kronbichler A:

COVID-19 vaccines and kidney disease [published online ahead of print February 8, 2021]. *Nat Rev Nephrol* 10.1038/s41581-021-00406-6 8. American Society of Nephrology: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2021. Available at: <https://www.asn-online.org/covid-19/vaccine>. Accessed March 6, 2021

13. Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; CJN.03500321

14. Yanay NB, Freiman S, Shapira M, Wishahi S, Hamze M, Elhaj M, Zaher M, Armaly Z. Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. *Kidney Int.* 2021 Apr 20:S0085-2538(21)00390-2. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.006. Epub ahead of print. PMID: 33887318; PMCID: PMC8055922.

15. Lacson E., Argyropoulos CP , Manley HJ , Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine in Dialysis PharmD,2medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.08.21254779>

16. Jahn M, Korth J, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Tyczynski B, Gäckler A, Witzke O, Dittmer U, Dolff S, Wilde B, Kribben A. Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 8;9(4):360. doi: 10.3390/vaccines9040360. PMID: 33918085; PMCID: PMC8070660.

17. Agur T, Ben-Dor N, Goldman S , Lichtenberg S , Edelstein MH, Yahav D , Rozen-Zvi B, Zingerma B Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among dialysis patients ; a prospective cohort study Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. In Press]

18. Phadke VK, Scanlon N, Jordan SC, Roupheal NG. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Solid Organ Transplant Recipients. *Curr Transplant Rep.* 2021 Mar 4:1-13. doi: 10.1007/s40472-021-00322-5. Epub ahead of print. PMID: 33688459; PMCID: PMC7931983

19. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immuno-

genicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. Published online March 15, 2021. doi:10.1001/jama.2021.4385

20. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al . An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663912; PMCID: PMC7377258]

21. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Mulligan MJ, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi PY, Türeci Ö, Tompkins KR, Lyke KE, Raabe V, Dormitzer PR, Jansen KU, ğahin U, Gruber WC. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2439-2450. doi: 10.1056/NEJMoa2027906. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33053279; PMCID: PMC7583697.

22. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 May 5. doi: 10.1001/jama.2021.7489. Epub ahead of print. PMID: 33950155.

23. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A, Tau N, Mashraki T, Neshet E, Rahamimov R. Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among kidney transplant recipients - Prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 May 3:S1198-743X(21)00216-0. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.028. Epub ahead of print. PMID: 33957273; PMCID: PMC8091803.]

24. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, Katchman E, Halperin T, Turner D, Goykhman Y, Shibolet O, Levy S, Houry I, Baruch R, Katchman H. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021 Apr 18. doi: 10.1111/ajt.16615. Epub ahead of print. PMID: 33866672.]

25. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada

M, Halperin T, Turner D, Katchman E, Levi S, Houry I, Lubezky N, Shibolet O, Katchman H. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2021 Apr 20:S0168-8278(21)00255-5.

27. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, Caillard S. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA.* 2021 Jul 23. doi: 10.1001/jama.2021.12339. Epub ahead of print. PMID: 34297036.

Junio 2021 (1). La vacuna democratica: ¿Astrazeneca o Pfizer?

Existe una gran confusión y es muy lamentable que los profesionales menores de 60 años que han recibido la primera vacuna de AstraZeneca, tengan que decidir si han de repetir AstraZeneca (firmando un consentimiento informado que solo se exige cuando pueda haber riesgos con graves consecuencias) o cambiar a otra vacuna de Pfizer. Eso no genera confianza entre los ciudadanos. No es su oficio y no conocen bien los aspectos de inmunidad y efectos secundarios. Vamos a intentar aclarar algunos aspectos a ver si podemos ayudar, o al menos organizar la confusión.

Lo más importante es asegurar que tanto si deciden repetir con AstraZeneca como cambiar a Pfizer van a acertar y estarán protegidos un 100% de padecer un COVID-19 moderado-severo, ante las variantes actuales.

Empecemos por el principio. La vacuna de AstraZeneca ha producido después de la primera dosis una complicación llamada trombosis venosa cerebral (TVC), a veces asociada a trombosis arteriales, y con descenso de plaquetas en 1 de cada 100.000 vacunados, con una mortalidad de 1 por cada millón. Ello ha encendido una respuesta preocupante en los ciudadanos europeos que ha llevado a varios gobiernos a suspender la administración de AstraZeneca (Noruega, Dinamarca, Países Bajos) o a cambiar la segunda dosis por vacuna de Pfizer (Alemania, Suecia, Finlandia, Portugal, Francia, España). La vacuna de Pfizer se ha administrado a más de 200 millones de personas sin que se hayan comunicado este tipo de complicaciones. La revisión por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) concluyó, después de más de 20 millones de vacunados en todo el mundo, que la vacuna de AstraZeneca era segura y eficaz, aunque con algunas incertidumbres. Estas excepcionales complicaciones trombóticas se han observado asimismo con la vacuna de Jansen, también con adenovirus como vehículo.

Analicemos una primera decisión posible para usted, vacunarse con AstraZeneca. Todos los productos farmacéuticos para su autorización precisan 3 fases de investigación. La fase

2 se aplica a un número pequeño de voluntarios para analizar a corto plazo la seguridad y la eficacia. La fase 3 incluye a varios miles de personas (23.745 en el caso de AstraZeneca y 45.538 en el caso de Pfizer) para analizar durante cuatro meses eficacia y efectos secundarios. La vacunación de AstraZeneca seguida de Pfizer solo tiene un estudio en fase 2 realizado en España (CombivacS) que ha demostrado que es segura y eficaz, pero no hay estudios publicados en fase 3. Por ello todas las sociedades científicas y los expertos en vacunación no aprueban esta asociación. Los expertos dicen que, en general, se espera que mezclar y combinar vacunas sea seguro e incluso puede ofrecer una inmunidad mejorada, pero no ha habido resultados de ensayos clínicos en fase 3 de mezcla de vacunas contra el coronavirus que demuestren que es seguro y eficaz. Por tanto, está claro que en un análisis puro habría que esperar a un estudio en fase 3, que se está realizando en el Reino Unido (Com-COV2) y del que seguramente tendremos resultados el próximo mes. Ya sabemos una parte de este estudio, que concluye que la mezcla de vacunas produce escalofríos, dolores de cabeza y dolores musculares con mayor frecuencia que cuando se administran las dos dosis con la misma vacuna, pero de corta duración. Y si a eso le unimos que los cuadros de trombosis se han observado en su mayoría sólo en personas que reciben su primera dosis, pues ya lo tiene usted claro: se vacuna otra vez con AstraZeneca que es seguro y efectivo y no se hable más.

Una segunda decisión. Vamos a continuar para los que se queden dudando ante la cola más corta de Pfizer cuando vayan a vacunarse. Supongo que estarán de acuerdo conmigo que los miembros de la Comisión Permanente de Vacunación (Stiko) alemana o los de la Alta Autoridad Sanitaria (HAS) de Francia, junto a otros muchos, son personas con preparación técnica suficiente como para recomendar una solución eficaz y segura como es vacunarse con Pfizer después de hacerlo con AstraZeneca a pesar de no tener ensayos en fase 3. Por otra parte, un estudio en fase 3 comprendería solo algunos miles de personas pero para identificar eventos infrecuentes habría que tener datos de millones, algo que lógicamente solo se evidencia cuando sea autorizado en la práctica clínica habitual. Además todas las vacunas son iguales y aunque cambia el vehículo, la carga es exactamente la misma: la proteína S

(pico) del virus, por lo que las vacunas deberían funcionar teóricamente bien juntas.

Mezclar y combinar vacunas no es nada nuevo. De hecho comenzó con la investigación del VIH y fue la única forma de avance aunque insuficiente. Hay dos tipos diferentes de vacunas antineumocócicas que tienen diferentes mecanismos de acción y en ciertas situaciones se recomienda potenciar una con la otra. La vacuna Sputnik V, de dos dosis de Rusia, cada dosis usa un vector viral ligeramente diferente para administrar el pico y los datos publicados en *The Lancet* sugieren que tiene una eficacia del 91,6% contra el COVID-19 sintomático. Una vacuna aprobada para el virus del Ébola el año pasado utiliza un enfoque similar. En estos ensayos, junto con otros ensayos clínicos y en animales de mezcla de vacunas, no se ha transmitido ninguna "bandera roja" de señal de seguridad.

Más allá de si las diferentes vacunas pueden funcionar juntas, hay datos en el laboratorio que muestran que producen una respuesta inmune mayor que la suma de dos vacunas iguales. Y así se ha visto en el estudio español: la concentración de anticuerpos neutralizantes tras una primera dosis con AstraZeneca se multiplica por 3 cuando la segunda dosis es con AstraZeneca (según estudios previos) y por 7 si la segunda dosis es Pfizer. Además algunas vacunas pueden estimular más la producción de anticuerpos, mientras que otras pueden funcionar mejor sobre la inmunidad defensiva celular. Combinarlas podría potencialmente crear una vacuna mucho más poderosa. Mezclar las vacunas no contiene ningún riesgo inherente obvio, pero la principal preocupación es que no está muy bien probado. La próxima generación será de diferentes vacunas dirigidas a diferentes variantes. La mezcla de estas vacunas es muy posible que proporcione una amplia inmunidad colectiva y dificulte la circulación de variantes o la aparición de nuevas.

Finalmente puede que no haya elección en el futuro, y no solo por la ruptura del contrato de Europa con la compañía anglo sueca. La vacuna de AstraZeneca se basa en un virus de chimpancé modificado para insertar la proteína de pico en las células humanas. Eso significa que el sistema inmunológico genera inmunidad tanto a la proteína de pico como al virus

del chimpancé, lo que hace que tiendan cada vez a ser menos efectivas y limita potencialmente la capacidad de ofrecer refuerzos anuales de AstraZeneca, y haya que hacerlo con otra vacuna. Las vacunas de mRNA como Pfizer o Moderna, por el contrario, tienden a desencadenar una respuesta inmunológica más fuerte con dosis adicionales.

Si usted aún tiene dudas le aconsejo que se quede con la primera decisión, es decir, vacúnese con AstraZeneca. Pero vacunarse con Pfizer es en mi opinión razonable a pesar de la incertidumbre.

Junio 2021 (2). Optimismo sí, pero prudencia también

La pandemia va a ir controlándose progresivamente y ya parece, especialmente entre los más jóvenes, que todo ha terminado. Vuelven los conciertos, se relajan las medidas preventivas, y eso está bien. Pero en este impulso final hacia la normalización, hay siempre algún peligro escondido que tenemos que prevenir. Como el gol en el último minuto de la prórroga, que termina tristemente con el esfuerzo de todo un año.

En un mundo interconectado y ante una infección de muy fácil transmisión, la pandemia global precisa soluciones globales, es decir que o conseguimos un control mundial o estaremos permanentemente expuestos a nuevas variantes emergentes que no podamos fácilmente controlar. Es cierto que lo que hasta ahora sabemos de las vacunas es que tras la administración de la pauta completa, en general, protegen frente a las nuevas variantes. Pero un ejemplo a considerar es la variante del virus SARS-COV2 B1.617.2 Delta, que apareció originalmente en India, y que ya se ha diseminado por más de 90 países del mundo. Se transmite muy rápidamente y aumenta el número de pacientes hospitalizados, particularmente jóvenes. En datos de laboratorio parece que resiste parcialmente a los anticuerpos neutralizantes que tienen las personas que pasaron la infección y las personas vacunadas.

Los análisis de Public Health England han encontrado que dos dosis de la vacuna de Pfizer todavía tienen un 96% de efectividad para prevenir hospitalizaciones y un 88% de efectividad para prevenir COVID-19 sintomático en los casos de Delta. Mientras tanto, dos dosis de la vacuna de AstraZeneca tienen alrededor del 92% de efectividad para prevenir hospitalizaciones y un 60% de efectividad para prevenir el COVID-19 sintomático de Delta. El problema que tenemos en este momento es que esa eficacia no se obtiene después de una sola dosis: una sola inyección de las vacunas de Pfizer o AstraZeneca tuvo solo un 33% de efectividad para prevenir

el COVID-19 sintomático de Delta. Y piensen ustedes que en España hoy tan solo el 34 % han recibido la pauta completa de vacunación, y un 55% una sola dosis. Es decir, más de la mitad de los españoles son susceptibles de infectarse con esta variante. Por eso, es urgente hacer todo lo posible cuanto antes por completar la pauta en todos los que recibieron una inoculación.

En el Reino Unido la variante india Delta ya ocupa el 99%, y afecta de forma importante a los jóvenes entre 12 y 20 años y también a los adultos, que solo han recibido una dosis de la vacuna. De hecho, han tenido que suspender cuatro semanas su desescalada para evitar el descontrol de la epidemia. Como cada dos semanas dobla su prevalencia, y en un par de meses, puede ser la variante predominante en un país como ha sucedido en el Reino Unido. En España, oficialmente no es todavía ni siquiera objeto “de preocupación”. Según el último informe del Ministerio de Sanidad, suponía menos del 1% de los contagios, así que, preocúpense: esa cifra no es correcta hoy y será la dominante en España antes de dos meses.

El Gobierno de España, en esa permanente contradicción presente desde el inicio de la pandemia, ha invitado a los turistas británicos a acudir a España masivamente. Fernando Simón, ha dicho que eso hay que decirlo “bajito para que no vengan” (¿será posible?) En este momento, los turistas británicos, que previamente no hayan viajado a otro país en las últimas dos semanas, pueden venir a España sin ningún control sanitario por decisión del Gobierno español.

Nuestro “vacunador” ha decidido retirar las mascarillas en el exterior el próximo día 26, sin consultar a las Comunidades Autónomas. Pues cuidadín, cuidadín. No pierdan la segunda dosis de la vacuna y vacúnense lo más rápido que puedan. Y los jóvenes, sean mucho más rigurosos con las medidas preventivas hasta recibir la segunda dosis de la vacuna, que esto no ha acabado ni mucho menos

Controlar la variante india Delta es una preocupación nacional en EE. UU. según Anthony Fauci, director NIAID, donde con un ritmo de vacunación muy acelerado (45% con pauta completa), la variante Delta ha pasado del 6% al 12%

en diez días. Y sí es considerada de preocupación por el CDC (Centro de Control de Enfermedades) porque insisto, hay evidencia de un aumento en la transmisibilidad, mayor gravedad (aumento de hospitalizaciones o muertes), reducción significativa de la neutralización por anticuerpos, o eficacia reducida de las vacunas. Pues imagínense en España que no es “objeto de preocupación”, con la sociabilidad y desplazamientos de este verano del 21 y recibiendo millones de turistas ingleses.

Estamos cerca, pero no hemos llegado aún. Así que prudencia.

Agosto 2021. Variante Delta, tercera dosis de vacuna y respuestas sencillas a preguntas sobre el Covid 19

¿Las vacunas son seguras a largo plazo?

Desde diciembre de 2020, ya se han administrado cientos de millones de dosis y tan solo ha habido efectos secundarios graves en uno o dos dosis por millón. Históricamente, los efectos secundarios de las vacunas solo aparecen en las primeras semanas y además, la vacuna es mucho más segura que infectarse de Covid.

¿Son unas vacunas mejores que otras?

Todas las vacunas actuales protegen contra infecciones serias que lleven a hospitalización y muerte. Con Janssen y Astrazeneca se han comunicado complicaciones muy raras pero muy serias. Yo recomiendo para aquellos que estén preocupados con ello, recibir vacunas mRNA (Pfizer o Moderna), incluso aunque previamente hayan recibido otras, pues ya tenemos estudios que demuestran seguridad y excelente respuesta al mezclarlas.

¿Por qué la actual variante Delta es tan dañina?

El coronavirus es un virus respiratorio ARN que muta continuamente originando diferentes variedades. Para mutar debe replicarse y puede hacer copias con errores y esto ocurre cuando hay una transmisión incontrolada como ocurre ahora globalmente. Lo que es especial de esta variante Delta es que es muy transmisible, concentrando mil veces más el virus en la nasofaringe que las variantes anteriores. Una persona podía infectar a tres, mientras que con la Delta una persona puede contagiar a 6 y cada una de estas seis, a otras seis.

¿Algún riesgo de la vacuna durante el embarazo?

Las embarazadas son siempre excluidas de los ensayos clínicos con medicinas o vacunas. Pero desde la aprobación de uso emergente de las vacunas ya se han vacunado decenas de miles de embarazadas y el resultado es que vacunarse es seguro y protege de una enfermedad seria. No hay diferencias

con respecto a pérdidas tempranas, nacimientos prematuros y otras complicaciones comparadas con lo que ocurre normalmente. Vacunarse es seguro también para la lactancia materna, con paso de anticuerpos de la madre vacunada al recién nacido.

La vacuna ¿es segura para niños y jóvenes mayores de 12 años?

Es 100% segura y no solo segura, sino que es extraordinariamente efectiva, con una eficacia cercana al 100%, superior a los adultos. Todos deben vacunarse cuanto antes.

Y los niños menores de 12 años no vacunados que van al colegio ¿qué debemos hacer?

Volver al colegio es esencial para la salud mental, académica y social del niño. Tenemos que mantenerles seguros con las medidas ya conocidas. Todas las personas en la unidad escolar deben estar completamente vacunadas, mascarillas y buena ventilación. Ya están en marcha todos los estudios clínicos para tramos de edades desde 11 años hasta seis meses y tendremos resultados hacia finales de octubre, así que es posible que en enero pueda comenzar su vacunación.

Si yo estoy vacunado ¿estoy protegido contra la Delta?

No. Con la pauta completa, las vacunas actuales son excelentes para protegerse de la variante alfa. Contra la variante Delta, son algo inferiores para proteger de la infección leve, pero protegen adecuadamente de la enfermedad severa.

Pero entonces ¿me puedo infectar a pesar de estar completamente vacunado?

Sí. Como la eficacia de la vacuna no es del 100%, una persona completamente vacunada puede infectarse e infectar, pero la gran mayoría de esas infecciones son ligeras, como un catarro o una gripe de dos o tres días. Muy raramente puede ser severa. Por tanto, es muy importante continuar con protección: mascarillas, distancia y mejor en exterior que en interior. Y si ha estado con un paciente con Covid, debe realizar un test a los 3-5 días para descartar infección.

Estoy completamente vacunado ¿hasta cuando estaré protegido?

Sabemos que hasta seis meses la protección es excelente y posiblemente durará más tiempo. Iremos viendo según los numerosos estudios de observación semanal.

¿Entonces será precisa una tercera dosis de la vacuna?

En el momento actual, no es necesario nada más que para los pacientes inmunosuprimidos, como trasplantados o cáncer con quimioterapia, y otros específicos cuya respuesta a la vacuna es débil, como los pacientes ancianos en residencias. Hay 20 estudios en marcha revisados por el CDC americano semanalmente, con diferentes poblaciones que nos darán pronto la respuesta. De momento sabemos que mientras la efectividad contra la infección disminuye, las vacunas continúan protegiendo contra infecciones severas, hospitalización y muerte. El 19 al 21 de agosto han aparecido ya tres de estos estudios semanales que nos dan una idea de la situación en los vacunados.

- El primero del CDC americano [1] estudia la protección de la vacuna (mRNA en el 90%) de la variante Delta de coronavirus en el tiempo. Datos de Nueva York del 3 de mayo (prevalencia de Delta 2%) a 25 de julio (prevalencia de Delta 80%) en 10,5 millones de personas. Hay una modesta reducción de la protección a la infección confirmada del 3 de mayo (91,7%) al 25 de julio (79,8%) Si vemos las hospitalizaciones, dependiendo de edad y comorbilidades parece mantenerse el efecto protector del 3 de mayo (91,9% - 95,3%) al 25 de julio (91,9%-95,3%).

- El segundo estudio de reportes semanales del CDC [2] tiene en cuenta 85593 pacientes en residencias que recibieron vacunas mRNA, desde el 1 de mayo al 1 de agosto de 2021. A medida que aumenta la variante Delta, la protección de las vacunas frente a la infección disminuyó del 75% en marzo al 53% en junio. Este estudio concluye la necesidad de la vacunación tanto de visitantes como de trabajadores en las residencias y de la conveniencia de una tercera dosis en esta población. No aparecen datos de hospitalización.

- El tercer estudio también aparecido esta semana [3] incluye 1129 pacientes vacunados en 21 hospitales con dos

dosis de mRNA (Pfizer o Moderna) desde marzo a julio de 2021. Encuentran que no disminuye la protección a los seis meses frente a hospitalizaciones, manteniendo 86% de la efectividad, que alcanza el 90% para adultos inmunocompetentes y no cambia con la aparición de la variante Delta.

Es seguro que con el tiempo tendremos que revacunarnos porque el efecto protector va disminuyendo y porque seguramente las vacunas irán incorporando nuevas variantes.

Nuevos datos ya apoyan la necesidad de una tercera dosis:

- Los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo [4].
- Niveles más altos de anticuerpos se asocian con mayor eficacia de las vacunas [5].
- La variante Delta precisa niveles más altos de anticuerpos [4].
- Una tercera dosis de inmunización con vacunas mRNA (Moderna o Pfizer) eleva los niveles de anticuerpos al menos diez veces [6].

¿Cuándo alcanzaremos eso que llaman inmunidad de grupo?

No hay una cifra mágica. Cuantos más mejor, pues se trata de una cifra incremental. Cada persona que se vacuna disminuye el riesgo para todos.

¿Entonces, no desaparecerá el riesgo de Covid?

El riesgo de Covid no va a desaparecer en poco tiempo. Habrá nuevos casos, algunos de ellos severos, y la mayoría en personas no vacunadas. Con el tiempo, creo que cada vez es más probable que el SARS-CoV-2 no sea erradicado, sino que se convierta en un virus endémico, posiblemente estacional, mucho menos agresivo debido a vacunación y exposiciones previas.

Referencias

[1] New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021 CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e1.htm>

[2] Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021 CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm>

[3] Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021 CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e2.htm>

[4] Pegu A, O’Connell S, Schmidt SD, O’Dell S, Talana CA, Lai L, Albert J, Anderson E, Bennett H, Corbett KS, Flach B, Jackson L, Leav B, Ledgerwood JE, Luke CJ, Makowski M, Nason MC, Roberts PC, Roederer M, Rebolledo PA, Rostad CA, Rouphael NG, Shi W, Wang L, Widge AT, Yang ES; mRNA-1273 Study Group, Beigel JH, Graham BS, Mascola JR, Suthar MS, McDermott AB, Doria-Rose NA. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021 Aug 12:eabj4176. doi: 10.1126/science.abj4176. Epub ahead of print. PMID: 34385356.

[5] Gilbert et al Immune correlate analysis of the mRNA 1273 Covid mRNA vaccine Efficacy Trial : Preprint on medRxiv.

[6] Wu et al Preliminary analysis of safety and immunogenicity of Sars Cov 2 variant vaccine booster : Preprint on medRxiv.

Septiembre 2021: Aprender a convivir con el virus

La expectativa real de que el COVID-19 se convierta en endémico significa esencialmente la presencia constante del virus. Es decir que casi con toda seguridad todos nosotros vamos a tener contacto con el coronavirus Sars-Cov2 porque no tenemos forma de evitar la transmisión. Pero la visión optimista es que suficientes personas obtendrán protección inmunológica por la vacunación y por la infección natural, de modo que habrá menos transmisión y muchas menos hospitalizaciones y muertes relacionadas con COVID-19, incluso cuando el virus continúe circulando.

Y tenemos datos que lo apoyan. El primero es que la situación ha ido mejorando en España claramente con unas cifras de vacunación crecientes, gracias a las Comunidades Autónomas y a los excelentes profesionales sanitarios. El segundo es que pese a la existencia de infecciones y fallecimientos en esta quinta ola, las proporciones están muy lejos de la época sin vacunas. Además, la variante delta que ha entrado como un huracán, también ha producido una siembra de inmunidad a su paso. Y el tercero es que la vacuna continúa funcionando para evitar infecciones graves que condicionen ingreso y hospitalización. Es cierto que se ha reducido claramente la protección a la infección y ello significa que los completamente vacunados pueden contagiarse, en su gran mayoría sin síntomas o un leve catarro, y que también pueden contagiar. Es por eso que no se pueden reducir las medidas de protección que siempre pueden disminuir la carga viral recibida.

Hay no obstante algunos sectores sobre los que tenemos que concentrar toda nuestra atención pues en ellos se explica la razón por la que no será posible alcanzar la inmunidad total de grupo. El primero son aquellas personas mayores con inmunosenescencia y aquellos inmunosuprimidos cuya respuesta inmunológica es débil y no están suficientemente protegidos con la vacuna. Es urgente administrarles una tercera dosis. Ya se ha demostrado claramente en Israel en personas mayores de 60 años que después de la tercera dosis el riesgo de infección se reduce un 70-84%. ¿Será también necesaria

una tercera dosis para todos? Dependerá del tiempo que dura la protección inmunológica, en qué medida la protección conferida por la vacuna reduce la probabilidad de infección o de enfermedad grave y con qué rapidez se desvanecen cada una de estas respuestas. Ya se están haciendo esos estudios con urgencia y tengan seguro que será una vacuna de tres dosis.

Precisar más de una dosis de una vacuna no significa en modo alguno que la vacuna sea débil. Es lo habitual: difteria, tétanos y tosferina hasta cinco dosis, hepatitis B tres dosis, papiloma humano dos dosis ...El debate está en que dos dosis de vacuna del coronavirus demuestran protección de enfermedad grave por el momento en personas sanas y existen muchas áreas geográficas del mundo que aún no han recibido la primera dosis. Y la solución es trabajar en ambos campos. Adecuar la vacunación a esos países (un problema global requiere una solución global) y sólo si es necesario cuando se demuestre que hay un aumento de enfermedad grave en personas con dos dosis de vacuna, entonces una tercera dosis.

El segundo grupo por el que no alcanzaremos la inmunidad global son aquellos negacionistas que rechazan vacunarse. La última semana fallecieron de coronavirus uno de los pocos bomberos negacionistas de la Comunidad de Madrid y el cantante antivacunas de 40 años Markus Birks cuyo último llamamiento es claro: “fui un ignorante”. El reto es convencer a los negacionistas de que la vacunación es necesaria para todos. Y también adecuar la ley para que sea obligatorio vacunarse a todos aquellos colectivos que trabajan en contacto estrecho con el público como profesores, sanitarios...etc.

Finalmente está el grupo de niños menores de doce años. El próximo mes se conocerán los estudios de la vacunación del tramo 6-12 años pero eso no significa que se apruebe la indicación. Hay cierta confusión entre los padres porque la incidencia de contagios entre los niños, por cierta inmunidad innata, ha sido muy baja, incluso en los peores momentos de las diferentes olas, pero eso puede cambiar. Además es posible que esté infraestimada porque los niños tienen en su mayoría COVID-19 asintomática o muy poco sintomática. Aunque vacunar a los niños es esencial para alcanzar la inmunidad colectiva y limitar la gravedad de COVID-19, la

seguridad debe ser el factor primordial a considerar antes de que se pueda administrar la vacuna COVID-19.

Nadie sabe cómo va a evolucionar esta pandemia. Tendremos un nuevo pico en invierno, esperemos que sea modesto. Pero espero que si nos vacunamos masivamente y continuamos con las mascarillas en interiores, buena ventilación, y evitamos grandes grupos de personas en estrecho contacto, tengamos en España una primavera llena de luz y esperanza.

Octubre 2021. ¿Debemos vacunar de coronavirus a los niños menores de 12 años?

Es un tema de permanente conversación entre padres, amigos y abuelos. Y creo que va a ser de largo recorrido porque no tenemos información suficiente para hacer una recomendación. Voy a darles mi opinión, pero antes vamos a informarnos de lo que sabemos hasta el momento.

Los niños se vacunan, eso sí lo sabemos. Pero muchas veces no tenemos presente la dimensión de la atmósfera vacunal en la que están inmersos estos peques. El calendario vacunal español incluye (hasta cinco dosis en algún caso) las siguientes vacunas: difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, haemophilus influenzae B, sarampión, rubeola, parotiditis, hepatitis B, enfermedad meningocócica C, varicela, virus del papiloma humano, enfermedad neumocócica y muy aconsejables rotavirus y meningococo B. Muy pocos se plantean la necesidad o no de vacunarles. Por tanto, dudar de que se vacunen frente al coronavirus, que tanto daño ha hecho en nuestras vidas, parecería algo sin mucho fundamento. Estamos hablando de 3,2 millones de niños de 5 a 11 años que viven en España.

La duda se produce porque no conocemos si es mayor el beneficio que el riesgo. Estos niños sin vacunar no están provocando, de momento, una nueva ola de Covid-19 y aunque su incidencia por grupos de edad es la más alta, globalmente se mantiene baja. Los expertos consideran que el beneficio individual sigue siendo importante, pero la vacunación masiva de los menores de 12 años ya no será tan trascendente para el control de la pandemia. Los más pequeños tienen mucho menor riesgo de padecer la versión más grave de la Covid-19, y por tanto su vacunación no parece urgente.

No obstante en los menores de 12 años el riesgo de desarrollar enfermedad no es cero y si se infectan pueden transmitir el virus aunque un 50% sean asintomáticos. Los datos del Instituto de Salud Carlos III nos dicen que desde junio del año pasado han muerto 16 niños menores de 10 años y 176 han ingresado en UCI. Su vacunación les protegería a ellos de tener alguna de las formas graves descritas, como el sín-

drome inflamatorio multisistémico, y reduciría su potencial de transmitir el virus a otros. Sabemos que no pondremos final a esta pandemia si no vacunamos a los niños. Y tener los niños protegidos significa también una cierta liberación para recibir una educación y disfrutar los entretenimientos de una vida normal.

La vacuna de coronavirus se viene estudiando en niños mayores de seis meses de edad. Ya existen millones de niños mayores de tres años vacunados en China, Chile, Argentina y otros países con vacuna Synopharm con resultados excelentes en fase 2 y también, aunque no publicados aún, en fase 3. Los datos de Pfizer, pendientes de evaluar por las agencias reguladoras, revelan en un estudio de 2268 niños que su vacuna en niños de 5-11 años es segura y bien tolerada. La respuesta de anticuerpos y los efectos secundarios en los niños después de dos dosis de 10 ug separadas tres semanas fue comparable a la respuesta en los niños mayores y adultos con dosis de 30 ug. Las demás vacunas aún pendientes de presentar resultados. Y ya está terminando el estudio niños de 2 a 5 años con dos dosis de 3 ug del que tendremos resultados y decisiones en diciembre.

Seguramente la sociedad española se dividirá entre aquellos convencidos del beneficio individual de la vacunación, otros que permanecerán en la duda y finalmente quienes rechazarán vacunar del coronavirus a sus pequeños, basados en que no hay datos a largo plazo y en que la enfermedad no es grave en este rango de edad.

¿Y qué decisión tomamos? En mi opinión, la misma que cuando subimos a un tren o un avión: confiar en los profesionales. Insisto que el mundo de las vacunas está en manos de expertos mundiales. Son científicos, inmunólogos, vacunólogos, virólogos, clínicos, estadísticos y comités éticos. Ellos son los únicos que miran los datos y resultados de los estudios. Cuando llegan a la conclusión que la vacuna es segura y eficaz, presentan los datos a la compañía farmacéutica que realizó el estudio y traslada la información a los órganos reguladores.

El Comité asesor de vacunas americano (VERPAC) presenta a la FDA los resultados de los estudios (próximo día

26 de octubre) y posteriormente el Centro de control de enfermedades (CDC) concreta las indicaciones (2 y 3 de noviembre). Igualmente, la OMS y en Europa la EMA estudian los resultados y elaboran conclusiones y recomendaciones. En España la AEMS y los diferentes comités de vacunas estudian y aconsejan lo que tenemos que hacer. Se trata de centenares de expertos independientes, profesionales de carrera, sin ninguna relación con compañías farmacéuticas, con una gran experiencia práctica que después de un minucioso y preciso análisis de los datos analizando el riesgo/beneficio para su aprobación deciden las recomendaciones.

Debemos seguir las recomendaciones de estos excelentes profesionales y evitar opiniones ocurrentes de tantos “mensajeros” en los medios de comunicación. Hay que confiar en los que saben y si aprueban el uso de vacuna en estos niños, es que es segura y eficaz. Debemos seguir la indicación de nuestros pediatras que tendrán toda la información científica y que sabrán aconsejar lo que cada niño individualmente precisa.

Noviembre 2021. Los españoles y el Covid19: elogio de una realidad

Ya me gustaría a mí hablar así de la España actual, pero no. Hablo sólo de una cualidad de los españoles. Hay muchos ejemplos históricos, pero vamos a concentrarnos en dos actuales. El primero, que los nefrólogos conocemos muy cercano, son los trasplantes. ¿Porqué España es líder mundial en trasplantes? Pues por los españoles; porque muchos países más desarrollados y con más presupuesto en Sanidad están por debajo de nosotros. Es la generosidad y entrega de los ciudadanos que han confiado en su sistema sanitario y lideran la donación de sus órganos en el mundo. Por supuesto que hay además el trabajo de alta calidad de muchos profesionales pero la donación es la clave ¿Y porqué España está liderando el porcentaje de vacunados contra el Covid? Pues no es por el gobierno ni tampoco por el comité de expertos (?), ya que gobierno, expertos y millones de vacunas tienen Alemania, Holanda, Suiza, Dinamarca. Francia. Reino Unido, EEUU ..etc . Es porque los españoles han confiado, en su gran mayoría, en las indicaciones y organización de los profesionales de su sistema sanitario autonómico, que generalmente han sido transmitidas correctamente por los medios de comunicación, y saben que no vacunarse les perjudica no sólo a ellos sino al resto de la población.

Europa amenaza otra vez con medidas de control frente al Covid-19. Los hospitales vuelven a aumentar sus ingresos y también las UCIS. Con los datos de resistencia a la vacuna y nuevas variantes, la inmunidad de grupo se sitúa cercana al 100%. En Europa somos 750 millones y todavía faltan más de 300 millones por vacunarse y por tanto susceptibles de enfermar. Así que la primera causa de este rebrote es la insuficiente vacunación. Pero eso no explica todo, ya que hay países como Portugal que con más de un 90% vacunados se encuentran por encima de 140 por 100.000 /14 días.

En España con un 88,9% de la población diana vacunada, a pesar de ser de los mejores de Europa con cifras de 70-80, empezamos a sentir una amenaza a las Navidades con algunas CCAA por encima de 150. España está mucho mejor, pero

aún quedan cinco millones menores de doce años y cerca de 4 millones que han rechazado vacunarse. Es importante vacunar pronto a los niños pues son igual de transmisores. En Estados Unidos la semana pasada se vacunaron 1 millón de niños de 5 a 11 años y los resultados demuestran gran eficacia y seguridad de la vacuna con mínimos efectos secundarios.

La segunda razón es que las vacunas nunca son 100% efectivas así que los vacunados pueden contagiarse, aunque menos que los no vacunados. Y además pierden efectividad con el tiempo. Hay estudios (también en España) que demuestran una disminución de un 40-60% de las respuestas de anticuerpos y la inmunidad de las células T al virus y sus variantes a los 6- 8 meses de la segunda dosis. Y coincidiendo con ello un aumento de las infecciones. Es por eso que se ha recomendado una tercera dosis que consigue multiplicar por 10 la tasa de anticuerpos y reducir las infecciones un 90%, en todos los tramos de edad, en comparación con aquellos que recibieron dos dosis. Como ya he manifestado, mi opinión es que esa tercera dosis ha de generalizarse a todas las edades, y en especial sanitarios y cuidadores, pero eso no coincide con la de excelentes profesionales que consideran que solo debe aplicarse a pacientes en riesgo y mayores de 60-70 años. Todo se andará.

Otra razón es que la variante delta es mucho más contagiosa. Y si a ello añadimos que en Europa el frío, que favorece la transmisión, ha llegado antes que en España, los contagios en interiores con escasa ventilación se han multiplicado. Hay que recordar además que países como el Reino Unido y Dinamarca, ilusionados con el fin de la pandemia, eliminaron todas las medidas y ahora están en cifras de contagios por encima de 800. En España, los españoles han continuado prudentemente bien protegidos con mascarillas en las calles y estadios y cumpliendo la recomendación en interiores.

No obstante se trata principalmente de una epidemia de no vacunados que son los que ocupan ingresos hospitalarios y UVI's. En España, estamos en una situación muy favorable para superar la pandemia. Pero hay que seguir ampliando la población vacunada y decidiendo según los índices especialmente de hospitalización y UVI's pues las infecciones no tendrán gravedad en la mayoría de los vacunados sanos. Se-

guimos pidiendo responsabilidad, mascarillas en interiores bien ventilados y distancias de grupos en el exterior. ¿Y si nos pilla el virus? Pues que nos coja bien vacunados.

Diciembre 2021 (1). Emergencia nacional: el plan B somos nosotros

Volvemos a una situación muy complicada con la llegada de ómicron, un virus muy contagioso. Vamos a contestar algunas preguntas necesarias y hacer algunas recomendaciones.

¿Se han equivocado los expertos científicos?

Pues no y sí. Veamos. Desde el inicio siempre se anunció la posibilidad de nuevas variantes sino se vacunaba a la población mundial. Y así ha sido: alfa, beta, delta, ómicron. Ahora bien, nunca ha existido un virus con tanta capacidad de transmisión, con tanta extensión y con 50 mutaciones, de las que 30 se encuentran en el “pico” del virus que entra en las células y que es donde actúan las vacunas. Eso no era esperable.

Ómicron se transmite más fácilmente, pero ¿produce una infección más severa o no? Su transmisión es velocísima, duplicando los casos en tres días y en unas semanas va a ser predominante en el mundo, reemplazando a la delta. Se explica porque parece adherirse 70 veces más que delta a las paredes internas (mucosas) de tráquea y bronquios, pero diez veces menos al pulmón. Por ello, parece que la infección será menos severa con menos neumonías, hospitalizaciones y necesidades de oxígeno, pero es pronto aún para ser una certeza.

¿Tendremos una emergencia sanitaria otra vez?

Lamentablemente sí. Aunque las infecciones sean menos severas, el número va a ser tan elevado que saturarán los servicios sanitarios y hospitales sin duda alguna. De nuevo, supondrá un estrés importante para nuestros trabajadores sanitarios y nuestros hospitales. Va a ser duro otra vez.

Entonces, ¿tendremos que cambiar nuestros proyectos de viajes para estas Navidades y fin de año?

nto de infecciones. Debemos de ser muy prudentes. Tenemos que estar vacunados, con tercera dosis aquellos que recibieron la segunda hace más de seis meses, con mascarillas permanentes y eficientes en lugares interiores como aeropuertos o trenes. Habrá infecciones sin duda, y especialmente

de riesgo en no vacunados, pero una vez vacunados correctamente, todo está en nosotros.

¿Y qué significa vacunados correctamente?

Todas las vacunas todavía parecen proporcionar un grado significativo de protección contra enfermedades graves causadas por ómicron, que es el objetivo más importante. Pero solo las inyecciones de Pfizer y Moderna, cuando se refuerzan con una tercera dosis, parecen tener un éxito inicial para detener las infecciones. Es trascendental recibir la tercera dosis cuando hayan pasado seis meses de la segunda. Es la decisión más importante y debe acelerarse de forma urgente, así como la vacunación de los niños (aunque la de 2 a 4 años se retrasará por escasa respuesta a las dosis programadas en el estudio).

¿Es recomendable hacerse un test de antígenos antes de acudir a la cena familiar?

Dicen que no funcionan. A ver. Los tests de antígenos no son tan sensibles como la PCR y fueron desarrollados para personas enfermas y no para asintomáticas. Pero es muy recomendable realizar test de antígenos antes de reunirse:

- Un resultado positivo significa que tiene una infección.
- Un resultado negativo significa que es posible que no tenga una infección. Repetir la prueba con al menos 24 horas aumentará la confianza de que no está infectado. En cualquier caso, una sola prueba negativa con menos de seis horas significa que incluso si estuviera infectado su carga viral es muy pequeña y no transmisible, aunque 24 horas después pudiera ser positiva.

¿Qué debo hacer si tengo un test de antígenos positivo, aunque esté vacunado?

Aislarse y ponerlo en conocimiento de las autoridades sanitarias, pues la cantidad de infecciones es muy superior a las reportadas, no sólo por los asintomáticos sino por quienes ocultan los datos. En general, a los diez días del comienzo de los síntomas puede terminar el aislamiento.

¿Qué debo hacer si estoy vacunado y tengo un contacto estrecho con un paciente infectado?

Hoy en día, no es necesario aislarse si está vacunado y especialmente si ha recibido la tercera dosis. Es importante hacerse un test tres a cinco días más tarde para excluir la infección.

¿Es seguro reunirse en casa para la cena? Reunirse en casa con personas conocidas sin síntomas y completamente vacunados, es decir con tres dosis o con dos dosis (pero la segunda antes de seis meses), es seguro, aunque haya niños menores de 11 años no vacunados aún. Nada es 100% seguro claro, pero podemos estar razonablemente confiados. En esas condiciones, no es necesario el uso de mascarillas. Aconsejamos test de antígenos realizados seis horas antes tal y como hemos explicado.

¿Cuál es nuestro plan B? Llevar mascarilla incluso en exteriores, evitar los interiores no ventilados, vacunarnos de la tercera dosis cuando hayan pasado más de seis meses de la segunda, realizarnos tests a los 3-5 días de contacto con un contagiado, e informar si es positivo. Y no perder el sentido del humor que es muy sano.

Diciembre 2021 (2). Ya está aquí: Coronavirus Ómicron

Durante siglos escondida y en unos días es más conocida que el Papa. Ómicron es la decimoquinta letra del alfabeto griego, significa literalmente “o pequeña”, y es el nombre de la nueva variante del coronavirus aparecida en Sudáfrica, ya dispersada por el mundo y que ha causado pánico en esta pandemia interminable

Vamos a comenzar diciendo que ignoramos muchas cosas de esta nueva variante. Es decir que puede ser algo que no cambie nada la situación actual o, por el contrario, que obligue a modificar las vacunas. Sólo sabemos que esta nueva variante tiene unas 32 mutaciones en su proteína de pico que es la diana donde atacan los anticuerpos que hemos fabricado con las vacunas o con la enfermedad. Tenemos quince días para que los científicos nos den las respuestas. Y estas deberían ser las preguntas:

¿Es más contagiosa que la delta actual?

Seguramente es más transmisible. Lo que sabemos es que en Sudáfrica hubo un pico de trasmisiones, sospecharon que había otro virus y lo detectaron con las pruebas actuales de PCR. Pero es necesaria una más completa información epidemiológica.

¿Es más dañina?

De momento tenemos dos informaciones. La doctora Angelica Coetze en Pretoria, una región con alto porcentaje de vacunación, fue la primera que reportó casos de infección por ómicron pero con síntomas leves como dolor de cabeza y cansancio, sobre todo en varones menores de 40 años. Considera que los pacientes vacunados están protegidos de enfermedad grave. Y el doctor Rudo Mathivha en Soweto, una población con bajos niveles de vacunación (cercana al 20%), describe jóvenes con enfermedad moderada-severa y algunos graves en las UCIs. Así que parece que en personas completamente vacunadas la enfermedad no es grave. Lógicamente precisamos más información epidemiológica, pues estos datos no

parecen estar en consonancia con la grave alarma mundial que ha originado esta variante ómicron.

¿Nos protegerán los anticuerpos que hemos formado con las actuales vacunas?

Para saberlo es necesario poner en contacto el virus con suero de pacientes vacunados y ver si los anticuerpos lo neutralizan. Las vacunas generan lo que se llama una respuesta policlonal, con muchos anticuerpos que reconocen diferentes partes de la proteína de pico, de modo que, aunque algunos no funcionaran otros anticuerpos pueden reconocer el virus. Y además hay una respuesta celular defensiva a la que afectan menos las mutaciones. Es posible que puedan ser algo más resistentes pero lo más probable es que las vacunas sigan funcionando bien. Sabemos que los vacunados y especialmente en aquellos vacunados con tercera dosis (hay una pérdida de inmunidad de la vacuna después de seis meses) tienen muchas más posibilidades de estar protegidos ante nuevas variantes. Los estudios han sugerido que las dosis de refuerzo pueden, al menos durante un tiempo, provocar niveles tan altos de anticuerpos que pueden resistir ampliamente un virus mutado, incluso si a los anticuerpos no se dirigen también a las proteínas virales específicas. A veces, la cantidad puede compensar la falta de coincidencia.

¿Y si se demuestra que los anticuerpos que tenemos no neutralizan el virus?

En ese improbable caso, hay que volver a modificar la vacuna. Con las plataformas actuales (ya están trabajando en ello) se consigue una vacuna adaptada a esta variante en uno o dos meses.

¿En ese caso es mejor esperar antes de poner una tercera dosis a que saquen la nueva vacuna?

No. Esa tercera dosis le llevará a un título de anticuerpos muy superior a los que alcanzó con la segunda dosis y aumentará sus posibilidades de protección frente a otras variantes

¿Qué tenemos que hacer?

Los países ricos, organizar un programa de vacunación

mundial más exitoso. Los investigadores, estudiar la situación desde el punto de vista epidemiológico y biológico. Los técnicos en salud, impulsar el grado de protección frente a ómicron con vacunación masiva y poner dificultades a los que no se quieren vacunar. Nuestro Gobierno, aprobar con urgencia la tercera dosis para todos aquellos mayores de 18 años que recibieron la segunda hace más de seis meses y acelerar cuanto antes la vacunación de los niños. Y nosotros, continuar con la protección no farmacológica (mascarillas en interiores y en exteriores con grupos, ventilación) y vacunación de la tercera dosis cuanto antes sea posible.

¿Y en Navidades?

Si tenemos familia con los mayores de 12 años vacunados (con tercera dosis aquellos que han pasado más de seis meses de la segunda dosis) no es necesario llevar mascarilla y podemos disfrutar como fue tradicionalmente. Es recomendable un test de antígenos con menos de 24 horas de la reunión, que aunque no es totalmente excluyente, orienta sobre la carga viral que tenemos. Si no conocemos la situación de vacunación: mascarillas, ventilación y distancia.

Enero 2022. Covid leve: no acuda a centros sanitarios

Desde hace un par de semanas, vengo asumiendo como médico, al igual que otros compañeros, la responsabilidad de cuidar a distancia a pacientes familiares, amigos, conocidos y conocidos de conocidos que tienen Covid diagnosticados por test de antígenos. Todos ellos o bien son asintomáticos o presentan síntomas catarrales sin más. Lógicamente aquellos con síntomas más intensos como fatiga, fiebre, tos intensa y gran quebrantamiento los remito a su Centro de salud o a urgencias. Entre los 23 que de momento llevo cuidando, tan sólo uno he remitido a un centro sanitario. Y estos son mis consejos y respuestas a sus preguntas.

¿Tengo Covid por el test de antígenos positivo?

Se lo vuelvo explicar. El resultado positivo de una prueba de antígeno se considera preciso cuando las instrucciones se siguen detenidamente. Un resultado negativo significa que es posible que no tenga una infección. Repetir la prueba con al menos 24 horas aumentará la confianza de que no está infectado.

¿Debo acudir a un centro de salud o a Urgencias para confirmar?

Si es positivo no tiene nada que confirmar. Y si está asintomático o tiene síntomas catarrales leves no debe desplazarse. Los servicios de salud están sobrecargados y los profesionales agotados. No van a hacer nada más que lo que yo le voy a contar y usted va a dificultar muchísimo su trabajo con personas con Covid moderado grave.

¿Y entonces qué hago?

Muy sencillo. Lo primero ponerse la mascarilla y aislarse tranquilito en su casa. Si no hay contraindicaciones, medirse con paracetamol 1 gramo alternando con antiinflamatorio casa seis u ocho horas dependiendo de su situación, durante 2-4 días. Beba agua abundante y procure estar en habitación ventilada periódicamente. Contacte con su centro de salud o con el teléfono adecuado para reportar su situación.

Sí, lo sé, pero insista que al final le atenderán.

¿Y si me encuentro francamente mal con mucha fiebre y con tos o empiezo con algo de fatiga?

Entonces usted ya no tiene un Covid leve. Acuda a Urgencias

Pues vaya rollo. Después de tanta vacuna y tanto lío ahora resulta que las vacunas no funcionan.

Los estudios de las vacunas demostraron una alta eficacia para prevenir la enfermedad, pero no para prevenir la infección, así que no han fallado. Es cierto que, con la variante ómicron, con tantas mutaciones, todos necesitamos una tercera dosis, algo que ya he dicho muchas veces que es un tema urgente. Con ómicron, lo que define la protección es haber recibido la tercera dosis y no el estar vacunado de dos dosis.

¿Y por qué ahora los días de aislamiento son diferentes?

Porque la verdad es que ahora lo vuelven a cambiar y nos tienen muy, pero que muy hartitos. Inicialmente las personas infectadas con coronavirus debían aislarse durante 10 días. Con esta variante ómicron mucha gente se infecta, pero son asintomáticos. Las elevadas bajas laborales están alterando gravemente muchos servicios esenciales en el mundo. Un ejemplo es la ciudad de Nueva York con un 30% de los bomberos de baja hasta el momento. Así que tenemos que encontrar un balance adecuado entre la salud pública y el funcionamiento del país. La decisión ha sido diferente entre los países.

¿Ó sea que ahora el curro está por delante de la salud?

Pues no. Le estoy hablando de un equilibrio. En EEUU el Center of Diseases Control (CDC) ha decidido que la gente que está infectada pero asintomática debe aislarse 5 días y si permanece asintomática, pueden incorporarse al trabajo con mascarilla permanentemente durante los cinco días restantes. La razón es que si miramos el riesgo de transmitir una infección por una persona infectada durante los primeros cinco días (1-5) versus los segundos cinco días (6-10), la mayoría del riesgo se produce en los primeros cinco días. Por ello, el riesgo de transmitir durante los días 6-10 es muy muy bajo. Muchos pensamos que un test de antígenos negativo al

final del quinto día, aunque no tenga un valor predictivo para transmisión, sería un dato interesante a incorporar.

Pero yo no estoy en EEUU, estoy en España.

Bueno tranquilo que se lo explico. En España el Gobierno y las Comunidades autónomas han decidido aislamiento de siete días después de la realización del test para los asintomáticos o aquellos con síntomas leves tales como dolor de cabeza, mucosidad nasal, dolor de garganta, haber tenido un día fiebre o cansancio. Y son necesario dos días sin síntomas. No hace falta confirmación de que ya es negativo.

¿Y esto cuando se acaba?

La esperanza es esencial para vivir. Esta “vacunación masiva” con ómicron, los nuevos tratamientos antivirales orales y las próximas vacunas esterilizantes, si además somos capaces de vacunar el resto del mundo, nos traerán de vuelta la vida que vivíamos y no apreciábamos suficientemente.

Febrero 2022. Laporte en el Congreso: Una denuncia inquietante

El lunes 7 de febrero Joan-Ramon Laporte Roselló, un gran profesional de la farmacovigilancia, profesor honorario de la Universidad Autónoma de Barcelona fue invitado como ponente en la Comisión de Investigación sobre el Plan de Vacunación en el Congreso de Diputados. Laporte negó que las vacunas salven vidas, acusó a las empresas farmacéuticas de fraude y de ocultar datos, cuestionó la eficacia de la vacunación en menores y calificó como “experimento global” la vacunación masiva contra la Covid-19. Además, siendo Experto externo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Agencia Española del Medicamento hasta la actualidad, acusó a ambas agencias de deficiencias en su misión de la farmacovigilancia. Una alarma que es necesario clarificar.

Dice Laporte que “la vacunación masiva fue un experimento global” basado en que los estudios se realizaron inicialmente en 43.548 (Pfizer) y 30.420 (Moderna) participantes. **Falso:** todos los ensayos clínicos de la historia de la Medicina se calculan en base al número estadísticamente necesario. No es posible hacer un ensayo clínico sobre 10 millones de personas porque eso no sería un ensayo sino una intervención no autorizada. Los ensayos clínicos sirven para demostrar la seguridad y eficacia en un contexto de investigación

Dice Laporte que en el ensayo de Pfizer aparecen 166 casos de Covid en los no vacunados con 8 en los vacunados y que por tanto se calculó la eficacia en un 95%. Según él, esa cifra no es cierta porque las PCR de ambos grupos solo se diferenciaron en un 1%. **Falso:** el objetivo primario del estudio no era una PCR positiva (infección) o negativa, sino el número de casos confirmados de Covid con síntomas clínicos, es decir la enfermedad (fiebre, tos, escalofríos, fatiga, dolores musculares...etc.). Ese 95% representa la reducción de la enfermedad con la vacunación frente a la variante alfa y no un test positivo o negativo.

Dice Laporte que han ocultado las muertes en el artículo

original de Pfizer (“casos escondidos debajo de la alfombra”) y que hay que buscarlos entre cientos de paginas en los adendum secundarios. **Falso:** en el artículo original del New England Journal of Medicine [1] se encuentran en la página 2607. Y en el artículo original para evaluar la eficacia a los seis meses [2] se encuentra en la página 1764. Bien visibles.

Dice Laporte que no han demostrado que las vacunas salven vidas: **Falso:** hay muchísimos datos ya con más de 10 mil millones de vacunas administradas: Quienes no han sido vacunados, en comparación con quien lleva menos de cinco meses vacunado, el riesgo de hospitalización es diez veces mayor; 16 veces mayor el de ingreso en cuidados intensivos y 9 veces mayor el de muerte

Dice Laporte que en cualquier caso los resultados de los ensayos deben ser revisados por expertos y eso no se ha hecho correctamente. **Falso:** lo dice incomprensiblemente en contra de las agencias que él ha dirigido o asesora. Las evaluaciones sobre la eficacia y seguridad de la vacuna están hechas por grupos de personas totalmente independientes sin ninguna relación con la administración ni con compañías farmacéuticas. Estas personas son elegidas por su integridad ética y científica. Son científicos, inmunólogos, vacunólogos, virólogos, clínicos, estadísticos y de comités éticos. Ellos son los únicos que miran los datos y resultados. Cuando llegan a la conclusión que la vacuna es segura y eficaz, entonces presentan los datos a la compañía farmacéutica que traslada la información a la FDA (en USA) o la EMA (en Europa) para lo que llamamos Autorización de uso de emergencia. Los profesionales de carrera en esas instituciones, ningún político por supuesto, miran cuidadosamente los datos y toman una decisión de acuerdo con un grupo llamado Comité Asesor, otra vez un comité independiente llamado Comité para Vacunas y productos biológicos relacionados. Ellos trabajan con la FDA o EMA y se determina la recomendación si es positiva o no. El proceso es totalmente independiente, y muy transparente. Y finalmente está la vigilancia post autorización con seguimiento estrecho de eventuales complicaciones infrecuentes o tardías no identificadas en los ensayos y que no siempre se reportan en su totalidad.

Y termina Laporte: “ustedes habrán oído hablar de juga-

dores de fútbol famosos e incluso espectadores que colapsan en mitad del partido, son personas vacunadas con problemas cardiacos posiblemente atribuibles a la vacunación. **Falso:** es una aseveración sin evidencia epidemiológica alguna.

[1][<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577?articleTools=true>]

[2][<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110345?articleTools=true>]

3. DOS AÑOS DE PANDEMIA

Coronavirus y Riñón.

Actualización Febrero 2022

1. Introducción
2. Enfermedades por coronavirus
3. Fisiopatología de la infección COVID-19
4. Aspectos clínicos generales de la enfermedad COVID-19
5. Estadios de la enfermedad COVID-19
6. Afectación orgánica de la enfermedad COVID-19
 - 6.1. Afectación pulmonar
 - 6.2. Enfermedad cardiovascular
 - 6.3. Afectación renal
 - 6.3.1. Epidemiología del daño renal en la infección por Sars-Cov-2
 - 6.3.2. Datos histológicos renales en la infección por Sars-Cov-2
 - 6.3.3. Fisiopatología del daño renal en la infección por Sars-Cov-2
 - 6.3.4. Insuficiencia renal aguda asociada a las interacciones de órganos
 - 6.3.5. Daño renal a largo plazo: fibrosis renal post Covid-19
7. Vacunas
 - 7.1 Tipos de vacunas y respuestas frente al Sars-Cov-2

7.2 Datos obtenidos de la experiencia clínica durante 2020-2021

7.3 Pérdida de eficacia de la vacuna mRNA

7.4 Tercera dosis (booster shot): claramente necesaria y eficaz

7.5 Vacunación heteróloga

7.6 Vacunación en adolescentes

7.7 Vacunación en niños

7.8 Miocarditis y vacunas

7.9 Vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica

8. Tratamientos de la infección COVID-19

9. Ómicron

10. COVID persistente y enfermedad renal

11. Próximo y urgente reto : Vacunas universales contra coronavirus

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus Covid-19 está originada por el virus SARS-CoV-2 y ya ha afectado a más de 300 millones de personas en el mundo con 5,5 millones de muertos cuando actualizamos este capítulo. Se transmite por las gotitas-aerosoles exhaladas al hablar o toser tanto por personas asintomáticas como sintomáticas con un periodo medio de incubación de cinco días. El diagnóstico se hace por PCR aunque hay falsos negativos hasta un 40% dependiendo de la fase de la enfermedad y de los errores técnicos en la obtención y transporte de la muestra. Hay hasta un 40% de pacientes asintomáticos y otro 40% con síntomas leves. Inicialmente un 20% precisaban ingreso hospitalario con sepsis e insuficiencia respiratoria y un 5% soporte respiratorio en la UVI con una mortalidad en estos de un 50%, datos que se han reducido a medida que avanzaba la pandemia con hasta seis olas diferentes y se introducía la vacunación.

La clínica más frecuente es fiebre, malestar de garganta, tos seca y dificultad para respirar, aunque tras diversas olas y variantes la clínica se ha ido modificando en parte. Las anomalías radiográficas y de laboratorio, como linfopenia y elevación de lactato deshidrogenasa son comunes, pero inespecíficas. La afectación neumónica inicial fue lo más frecuente en variantes iniciales por infección de los neumocitos tipo 2, activación de macrófagos y alveolitis. Hay en casos graves una respuesta inflamatoria severa que conduce junto a la agresión endotelial directa del virus al desarrollo de microtrombosis arteriolar y trombosis venosa. En estadios graves, la afectación es multisistémica con miocarditis, ictus, daño renal agudo, alteraciones hepáticas e incluso, síndrome multiinflamatorio en niños.

El diagnóstico se hace mediante PCR o test de antígenos que pueden ser negativos durante los 3-5 primeros días después del contagio. El resultado positivo de una prueba de antígeno se considera preciso cuando las instrucciones se siguen detenidamente. Un resultado negativo significa que es posible que no tenga una infección. Repetir la prueba con al menos 24 horas aumentará la confianza de que no está infectado.

El tratamiento para individuos con COVID-19 moderado-grave incluye el manejo de apoyo de la insuficiencia respiratoria hipóxica aguda. La dexametasona reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes que requieren oxígeno suplementario (21,6% frente a 24,6%). El remdesivir parece mejorar el tiempo para recuperación de 15 a 10 días y disminuye la mortalidad del 11,9% a 7,1% pero con otros estudios como el de la OMS no tan favorables. Datos más recientes apoyan un beneficio de remdesivir aplicado los primeros días. Estudios observacionales sobre anticoagulación también han resultado positivos. La EMA ha recomendado la autorización de varios anticuerpos monoclonales frente al coronavirus. Se trata de tratamientos que han de utilizarse durante las primeras fases de la infección, en pacientes de riesgo que no requieran oxígeno suplementario. La última variante ómicron con más de 30 mutaciones en el pico parece alterar la respuesta a estos anticuerpos monoclonales con excepción del sotrovimab y también resiste al plasma convaleciente.

Hay centenares de estudios en marcha con inmunoglobulinas, antivirales, suero de convalecientes y otros. Dos antivirales orales han sido aprobados de emergencia, sin terminar el estudio, en pacientes de riesgo en fase inicial de la enfermedad con disminución de hospitalización en un 30% (Molnupiravir, Merck) o 89% (Paxlovid, Pfizer). La llegada de las vacunas a finales de 2020 y particularmente aquellas basadas en mRNA, muy innovadoras, ha cambiado totalmente la evolución de la pandemia. No obstante, parecen necesarias más de dos dosis por pérdida de efectividad a los 4-6 meses, por lo que se requiere un booster o tercera dosis y una cuarta dosis en pacientes inmunosuprimidos. Los métodos principales para reducir la propagación continúan siendo las mascarillas de FFP2, el distanciamiento social, los tests y el rastreo de contactos. Una pandemia global precisa de una solución global pero aunque en este momento ya se han administrado casi 10.000 millones de vacunas aún estamos lejos de esa solución global, pues su reparto no es equitativo con respecto a países en desarrollo. Y eso es lo que puede modificar la evolución de la pandemia con la variante sudafricana ómicron ya dispersa por el mundo y que parece ser menos virulenta en un mundo vacunado, pero resistente a vacunación de dos dosis. El contagio de millones de personas con ómicron puede favorecer una inmunización colectiva y quizás con nuevas vacunas esterilizantes intranasales y terapia precoz antiviral entre otras medidas pueda favorecer el paso de pandemia a endemia. Como decimos al final, es necesaria una vacuna universal contra todos los coronavirus. Ese es el reto.

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 fue reconocido un nuevo coronavirus SARS-CoV2 o 2019-nCoV, identificado como causante de la enfermedad respiratoria aguda denominada COVID-19 y reportada en 27 pacientes con neumonía de causa no filiada en Hubei (China) [1]. Este virus, un virus RNA betacoronavirus, está muy relacionado con el virus causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) [2], que apareció en 2002 y 2003, y con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012 [3]. Se trata de una enfermedad que condiciona muchos retos de prevención y control ya que es fácilmente transmisible y se complica en más de la mitad de

los casos con procesos respiratorios agudos de neumonía. La evolución en el mundo de esta pandemia ha ido creciendo exponencialmente. Los datos actualizados epidemiológicos de forma permanente se ofrecen en Worldometer Coronavirus Uptdate Johns Hopkins Coronavirus Resources [4] que en enero 2022 muestra 300 millones de personas infectadas en el mundo con casi 6 millones de muertos.

La afectación de la infección por SARS-CoV2 es multiorgánica y tiene varias fases en las que puede verse afectación renal. El interés en nefrología no sólo se centra en las alteraciones renales ocurridas durante la enfermedad Covid 19, como microtrombosis, infarto renal o insuficiencia renal aguda (IRA) entre otras, sino en la importancia de la enfermedad en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. Nos referimos a pacientes en diálisis y a aquellos aspectos relacionados con el trasplante renal, tanto desde la vertiente de la enfermedad en el paciente trasplantado inmunosuprimido como en aquellos relacionados con la donación de órganos. Asimismo en la posibilidad de enfermedad renal crónica durante el Covid persistente.

Para evitar confusiones, a lo largo del texto usaremos los términos SARS, MERS y COVID-19 cuando hagamos referencia a las afecciones mencionadas, sea el nombre del virus o el nombre de la enfermedad.

2. ENFERMEDADES POR CORONAVIRUS

2.1 SARS COV 1

En febrero de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) acuñó una nueva enfermedad como síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que emergió en Cantón (China). El SARS es una enfermedad altamente contagiosa y predominantemente neumónica causada por un nuevo coronavirus (CoV) ahora conocido comúnmente como SARS-CoV 1. Se cree que el SARS es un virus animal, de un reservorio animal aún incierto, tal vez murciélagos, que se propagó a otros animales y humanos. A los pocos meses, la enfermedad se extendió a 32 países de América, Europa y Asia antes de que se pudiera contener el brote global de 2003. Según la OMS, un total de 8.098 personas en todo el mundo enfermaron del SARS durante el brote de 2003. De esta cifra, 774 personas

murieron. Uno de los aspectos importantes en la contención de la enfermedad fue la coincidencia de la carga viral con el inicio de la sintomatología, algo que como veremos no ha ocurrido con el Covid-19 en el que la sintomatología aparece tres o cuatro días después, periodo durante el que el paciente es contagioso sin saberlo. Aunque la insuficiencia respiratoria aguda debido al daño alveolar difuso se asoció con la mayor mortalidad [2], los pulmones no fueron los únicos órganos involucrados. Diarrea severa y disfunción hepática fueron los síntomas de presentación en algunos pacientes con SARS. Pero también aparecieron en algunos casos episodios de IRA. El R_0 (número reproductivo básico) estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población. Brevemente, nos dice el número de personas que es capaz de infectar una persona contagiada (alcanzar un R_0 menor de 1 es un objetivo importante en una epidemia). El R_0 del SARS era 1,8-2,5. Significa que una persona puede infectar a dos o tres.

2.2 MERS

El Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) es una enfermedad del sistema respiratorio, causada por el coronavirus MERS-CoV. Este virus fue primero reportado en 2012 en Arabia Saudita y probablemente, también provenía de murciélago a través de un mamífero intermediario que pudo ser el dromedario. Hasta el momento, se han reportado más de 2000 casos [3]. El MERS causa síntomas similares a los del SARS pero con un curso clínico distinto y una alta tasa de letalidad (35-50%). La mayoría de los casos se presentan con síntomas de enfermedad similar a la gripe como fiebre, tos (predominantemente seca), malestar, mialgia, dolor de garganta, dolor de cabeza, rinorrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La disnea es una queja frecuente, la mayoría de los pacientes desarrollan neumonía (70%) y finalmente, requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. El R_0 , número reproductivo básico del MERS era 0,3-1,3.

2.3 SARS- COV-2 (COVID-19)

Nombrado 2019-nCoV por la OMS y SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus [1], este virus

es un nuevo betacoronavirus que infecta a humanos con una enfermedad eventualmente multisistémica llamada Covid 19. Debido a la proximidad genética a dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos, lo más probable es que también se haya originado en murciélagos. Seguramente, haya un huésped intermedio entre murciélagos y humanos, y los datos preliminares sugieren que es el pangolín (un oso hormiguero), un mamífero en peligro de extinción y comúnmente traficado. El virus utiliza una proteína pico (S) densamente glicosilada para ingresar en las células huésped humano y se une con alta afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 o ECA 2, en terminología anglosajona que utilizaremos indistintamente) de una manera similar al SARS. Esos receptores se encuentran en pulmón, riñón, corazón, tubo digestivo y, muy importante, en el endotelio vascular.

Se presume que la principal vía de transmisión de la infección, al igual que el SARS, son las gotas respiratorias exhaladas al hablar o toser y los aerosoles. Sin embargo, el virus también es detectable en otros fluidos corporales y excreciones. Hay estudios previos de estabilidad del virus SARS-Cov2 a diferentes temperaturas y humedad relativa en superficies lisas. El virus seco en superficies lisas retuvo su viabilidad durante más de 5 días a temperaturas de 22-25°C y humedad relativa de 40-50%, es decir, ambientes típicos con aire acondicionado. Sin embargo, la viabilidad del virus se perdió rápidamente a temperaturas más altas y humedad relativa más alta (por ejemplo, 38°C y humedad relativa > 95%). Estos hallazgos, que han sido muy discutidos en lo que respecta a superficies, son similares a los encontrados con SARS, en los cuales estas formas de transmisión se asociaron con propagación nosocomial. Quedan muchas preguntas que tienen implicaciones clínicas y de salud pública tales cómo surgió este virus, por qué es más fácil de transmitir que el SARS o MERS, y cuáles son su tratamiento y los efectos a largo plazo de la vacunación. Comentaremos más adelante lo que conocemos sobre los tratamientos y las respuestas a la vacunación después de un año. El COVID-19 es altamente contagioso con un R_0 de 2,4-3,8. Nuevas variantes como la variante delta, que llegó a mediados de 2021, son mucho más contagiosas aún con R_0 de 5-9. En el momento de escribir

esta actualización, la variante ómicron surgida en Sudáfrica parece aún más contagiosa y en los próximos meses reemplazará a la omega.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN COVID-19

Es importante decir que aunque los mecanismos fisiopatológicos que vamos a describir son globales para todas las variantes de Sars-Cov2, su expresión fisiopatológica varía si los pacientes están adecuadamente vacunados y también por el tipo de variante. Comentaremos no obstante la expresión del primer año 2019-2020 cuando no existían las vacunas.

La infección COVID-19 tiene fundamentalmente cuatro aspectos que en su conjunto van a definir su fisiopatología: infección pulmonar con alveolitis predominantemente, daño endotelial generalizado con presencia de microtrombos, hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos y respuesta inflamatoria citoquinica en algunos casos extremos.

Estos cuatro aspectos se sincronizan de la siguiente forma: el virus entra en el alveolo, infecta los macrófagos, los neumocitos tipo 2 y el endotelio, y se genera un efecto llamada con liberación de citoquinas de las células inflamatorias que están en el torrente circulatorio. Llegan monocitos activados, neutrófilos, a defender contra el virus en el alveolo pulmonar y liberan en grandes cantidades de enzimas que dañan todavía mucho más las células del epitelio alveolar. El endotelio, al estar dañado, les permite más fácilmente el paso y el líquido intravascular pasa al alveolo y se produce un edema, que es el mecanismo del distrés respiratorio. El alveolo está lleno de líquido y células inflamatorias que dañan el pulmón, necesitando asistencia respiratoria en muchos casos.

Además, con el daño endotelial, las plaquetas se activan y el sistema de la coagulación también, lo que da lugar a la producción microtrombos. Respecto a estos microtrombos alveolares se ha observado que eran 9 veces más prevalentes que los encontrados en estudios postmortem de pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) con influenza, lo cual puede explicar una evolución mucho más desfavorable en el Covid19. Así pues, hay dos componentes esenciales: la liberación de citoquinas y el síndrome de distrés respiratorio, y por otro lado, la activación de la coagula-

ción y la microtrombosis.

Una de las incógnitas que presenta la infección por Sars-Cov2 es la diferencia en el grado de afectación que presentan algunos pacientes. Probablemente, para explicar esa diferencia, haya muchos factores implicados pero, una de las teorías que toma un gran interés, probablemente por sus implicaciones terapéuticas, es la de un mecanismo de respuesta inmunitaria excesiva, una hiperinflamación conocida como tormenta de citoquinas que pudiera explicar buenos resultados con dexametasona antes de su inicio como veremos en la parte de tratamientos. Esta respuesta excesiva estaría provocada por una disregulación de mediadores proinflamatorios como IL-1b, IL-6, NF-kb, TGF- β , IFN 1b entre otros, y daría lugar a un daño orgánico excesivo que sobrepasaría la respuesta antiviral fisiológica. La activación de la respuesta inmunitaria inespecífica generaría un daño orgánico inflamatorio inicial excesivo y posteriormente fibrosis tisular.

Varios de los marcadores de mal pronóstico en la infección por virus COVID-19 son precisamente estos mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, PCR, dímero-D), lo que podría significar que dichos mediadores sean precisamente los causantes del daño. De esta manera, el cuadro de afectación pulmonar severa del COVID-19, que produce SDRA y necesidad de intubación, estaría mediado por esta tormenta de citoquinas, dando lugar a una respuesta inmunitaria excesiva que lesionaría todo el tejido pulmonar más allá de los neumocitos tipo II, que son los hospedadores naturales del virus. No obstante, tampoco podemos dejar de tener en cuenta que dichos marcadores inflamatorios podrían no tener una implicación causal y ser biomarcadores de mayor agresividad del propio cuadro viral, sin responsabilidad patogénica.

La activación inmunitaria inespecífica secundaria a la respuesta hiperinflamatoria podría ser, además, la responsable del daño en otros órganos afectados. Dentro del espectro de respuestas inflamatorias patológicas sistémicas conocidas, estaría el síndrome hemofagocítico secundario (sHLH). En este caso estaría asociado al cuadro viral de linfocitosis hemofagocítica ampliamente descrito en otros agentes víricos como el de la gripe. El sHLH podría ser el responsable, en ocasiones, del fallo multiorgánico y daría lugar a un cuadro

consistente principalmente en fiebre alta, linfopenia, hiperferritinemia y esplenomegalia. El sHLH supone un importante reto diagnóstico al compartir semejanzas con cualquier estado de gravedad secundaria a Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) o a sepsis. Existen escalas (como el HScore) validados que pueden ayudarnos en el diagnóstico del cuadro.

Por tanto, podríamos decir, con la prudencia que permite la evidencia disponible, que el cuadro viral propio del COVID-19 no debería de ser tan agresivo si no agrediera al endotelio vascular y si no implicase una respuesta inflamatoria excesiva del paciente.

Datos obtenidos de necropsias en pacientes fallecidos por COVID-19, se han encontrado lesiones de microangiopatía trombótica (MAT), si bien es cierto que no se observan en general ni trombopenia ni hemólisis. Una teoría podría ser que el SARS-Cov2 entraría a la célula endotelial por el receptor ECA2 y además de aumentar la replicación viral, induciría un aumento de la expresión de citoquinas, factores de transmisión y moléculas de adhesión. Todo ello va a favorecer la quimiotaxis de células inflamatorias, que contribuirán a la lisis de la célula endotelial y a la activación plaquetaria y de la coagulación, con la consecuente formación de trombos en la microvasculatura como se ha visto en autopsias [5] [6] [7].

Como conclusión, podemos señalar que el problema fundamental, en relación con esta hipótesis, a que se enfrentan los profesionales a cargo de pacientes con cuadros severos de Covid-19, es saber en qué momento la afectación orgánica está causada en mayor medida por una respuesta inflamatoria exagerada y no por los propios mecanismos patogénicos del agente viral. Asimismo, clarificar cual es la importancia de los fenómenos de CID y trombóticos y del daño endotelial con lesiones compatibles con MAT.

Se han comparado los datos de pacientes fallecidos con Covid19 y aquellos por gripe H1N1 encontrando similitudes: ambas enfermedades tienen daño alveolar difuso y linfocitos perivasculares infiltrantes y un mayor número de células ECA-2 positivas en los pulmones (y predominantemente en las células endoteliales capilares). Sin embargo, COVID-19

difiere de H1N1 especialmente en la afectación vascular: daño endotelial severo con membranas celulares endoteliales alteradas, trombosis vascular generalizada con microangiopatía y oclusión de capilares alveolares (9 veces más frecuente en comparación con H1N1) y más crecimiento de vasos nuevos (neo angiogénesis).

4. ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD COVID-19

La transmisión se hace por las gotitas expulsadas al hablar o estornudar (2 metros) y sobre todo por aerosoles. Un 40-50% de las transmisiones se hacen por personas asintomáticas. De hecho, la anosmia en pacientes asintomáticos sin obstrucción nasal puede ser considerado como signo de infección, aunque con ómicron es muy infrecuente. También el paciente recuperado puede transmitir hasta dos semanas después de superar la enfermedad pero con ómicron es muy muy poco probable a partir del quinto día. La transmisión a través de heces oral-fecal parece improbable. No se ha detectado transmisión perinatal.

El periodo de incubación medio es de 5 días oscilando de 2 a 14 días (el 98% de los pacientes) aunque ha habido casos hasta 24 días. El tiempo desde el inicio hasta el desarrollo de la enfermedad grave (incluida la hipoxia): 1 semana. En el inicio de la pandemia en España se observó en un 20% de los casos que a los 7-9 días del inicio de la enfermedad, se produce un agravamiento brusco con desaturación requiriendo ingreso urgente hospitalario y parece ser que, en un porcentaje menor, pero en algunos jóvenes es aún más rápido. Un 5-6% de esos pacientes precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos. Estas cifras se han reducido claramente durante la sexta ola con un 90% de personas vacunadas.

La sintomatología es variable. Los datos en China de Zhu y cols. [8] y en España de Casas Rojo y cols. [9] resumen los posibles síntomas clínicos de la Covid-19 en pacientes sintomáticos (Tabla 1). Durante la primera ola, el 81% eran de naturaleza leve y el 14% moderada, pero un pequeño subgrupo del 5% presentaba insuficiencia respiratoria, shock séptico y disfunción multiorgánica con una mortalidad del 50% (Figura 1). Aquellos con edad inferior a 18 años tan solo

2-5% están afectados, con síntomas generalmente leves y predominantemente respiratorios, con excepción de un muy infrecuente síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki. Con la aparición de las vacunas las subsiguientes olas han reducido mucho la mortalidad que no supera el 1% de los pacientes hospitalizados.

También hemos visto variaciones con ómicron que llega en un momento de alta vacunación. Es rara la presencia de anosmia, reducida afectación neumónica y cuadro global más benigno en los vacunados.

- **Casos asintomáticos.** En el barco Diamond Princess, que estuvo en cuarentena en Japón, se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 46% de los 712 que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos, aunque tras 14 días de observación la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18%. Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños. Datos de diferentes estudios más recientes basados en millones de personas por el CDC americano encuentran un por-

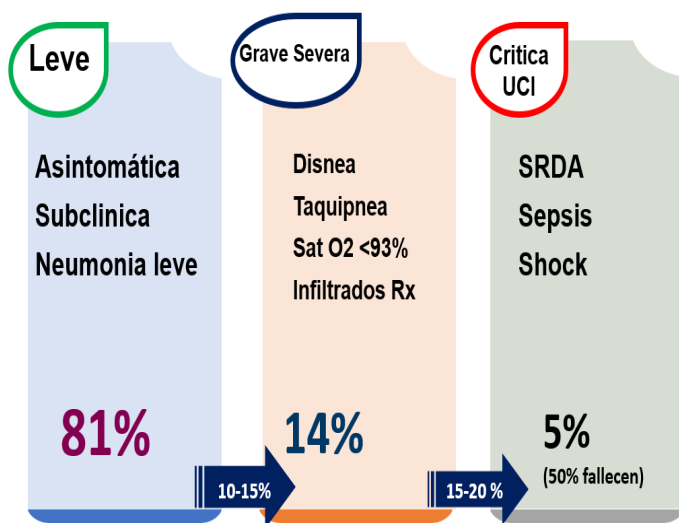
TABLA 1: Clínica de la afectación orgánica de la infección Covid 19 en pacientes sintomáticos en las primeras olas antes de la vacunación completa

Fiebre : (hasta el 90%) Fatiga (69%) Mialgias (15-44%) Afectación pulmonar Tos seca (60-86%) Disnea (53-80%) Neumonía (20-50%) Hipoxia (17-35% tratados en UVI y de ellos 29-91% requieren intubación) Alveolitis Microtrombosis SDRA Enfermedad cardiovascular Arritmias Miocarditis Insuficiencia Cardíaca Infarto Tromboembolismo pulmonar,Trombosis venosas Trombosis arteriales (hasta 59% en UVI) Renal Hematuria (40%) Proteinuria (40%) Fanconi (tubulopatía proximal) Insuficiencia renal aguda (37%) Necrosis tubular Microangiopatía trombótica Infartos renales Afectación Neurológica Anosmia ageusia (64-80%) En 3% único síntoma Alteración de la conciencia Lesión músculo esquelética Ictus Guillén Barré Meningoencefalitis (8%) Hipoperfusión frontotemporal bilateral	Coagulopatía Hipercoagulabilidad - Elevación de fibrinógeno - Elevación de Dímero D - Elevación de Factor VIII Cutánea Erupciones acrales similares a sabañones (manos y pies) Erupciones vesiculosas Lesiones urticariformes Erupciones maculo-papulosa Livedo reticularis o necrosis Hepática Elevación transaminasas (19%) Gastrointestinal Nauseas, vómitos Diarrea (15-39%) Dolor abdominal Infarto intestinal Oftalmológica Conjuntivitis Hiperemia conjuntival Quemosis Epifora Aumento secreción Niños Menos frecuentes pero complicaciones similares a los adultos Enfermedad inflamatoria multisistémica con algunas características similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock tóxico (2/100.000 <21 años)
--	---

centaje de asintomáticos entre el 30 y el 50%. Se ha observado no obstante en algunos pacientes asintomáticos que se estudiaron radiológicamente imágenes de neumonía.

- **Casos sintomáticos.** En los datos unificados de la (Tabla 1) hay que destacar que a menudo se presenta sin fiebre inicial, y algunos con radiología normal (17,9% con enfermedad no grave y 2,9% con enfermedad grave), lo que condiciona una dificultad para el control epidemiológico. Los autores concluyen que las características clínicas de COVID-19 imitan las de SARS. La fiebre y la tos fueron los síntomas dominantes y los síntomas gastrointestinales fueron poco frecuentes, lo que les sugiere una diferencia en el tropismo viral en comparación con el SARS, MERS y la gripe estacional. La ausencia de fiebre en COVID-19 es más frecuente que en la infección por SARS (1%) y MERS (2%), por lo que la detección de fiebre puede no ser un signo excluyente para el diagnóstico. La linfocitopenia fue común y en algunos casos grave, con una tasa de mortalidad del 1,4%. En algunos pacientes, particularmente los ancianos y otros con otras afecciones de salud crónicas, los síntomas pueden avanzar a

Figura 1: EVOLUCIÓN DE LA INFECCION COVID 19 (Primera ola sin vacunación)



neumonía bilateral con disnea. No obstante, se ven casos sin antecedentes y en personas jóvenes que también evolucionan hacia la gravedad. El 80,9% de las infecciones reportadas son leves (con síntomas similares a la gripe) y pueden recuperarse en el hogar. Últimamente, la infección en personas vacunadas ha aumentado el porcentaje de mínimamente sintomáticos.

- **Casos hospitalizados.** Los síntomas más frecuentes en el momento del ingreso en todas las series son la fiebre, la astenia y la tos. El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar. Para el diagnóstico por imagen, el TAC es mucho más sensible (86%) que la placa de tórax (59%) para la detección de imágenes con patrón de vidrio deslustrado, a veces en parches, siendo infrecuente el patrón intersticial. En los hallazgos de laboratorio (Tabla 2) el marcador de inflamación fue la proteína C reactiva. Las alteraciones en la coagulación, especialmente del dímero D y del tiempo de protrombina fueron más frecuentes en pacientes con mayor gravedad. Alrededor de un tercio de los casos también tuvieron marcadores positivos de citólisis hepática. La linfopenia grave fue el hallazgo hematológico más frecuente en los pacientes críticos (mediana $630/\text{mm}^3$).

El crecimiento ha sido exponencial. El coronavirus vivo

Tabla 2 : Alteraciones de laboratorio en Covid 19 (% de pacientes)

Elevación de Proteína C Reactiva: >60%
Elevación de LDH : >50- 60%
Elevación de GPT : 25%
Elevación de GOT : 33%
Descenso de albumina 75%
Linfopenia ($<1.0 \times 10^9/\text{L}$) :83%
T Protrombina alargado : 5%
Trombocitopenia leve: 30%
Elevación de Dímero D: 43-60%
Ninguna son específicas y se observan en neumonías. La elevación del Dímero D y la intensidad de la linfopenia se han asociado a peor pronóstico

se desprende claramente a altas concentraciones de la cavidad nasal, incluso antes del desarrollo de los síntomas, por lo que se explican las diferencias con la epidemia anterior del SARS del 2002 pues en esta la carga viral aparecía a la vez que los síntomas. En 8 meses, el SARS se controló después de haber infectado a aproximadamente 8.100 personas en áreas geográficas limitadas. En dos años, el Sars-Cov2 infectó a más de 300 millones de personas, alcanzando en el momento que escribimos (enero 2022) cerca de los 6 millones de fallecidos en el mundo. Así pues, la detección basada en síntomas por sí sola no pudo detectar una alta proporción de casos infecciosos y no fue suficiente para controlar la transmisión. Incluso en la sexta ola en España con cerca de un 90% de la población vacunada, la transmisión continúa debido a que las vacunas protegen de la enfermedad, no son esterilizantes y por tanto no protegen de la infección, disminuyen la protección a los cuatro meses y hay nuevas variantes muy transmisibles como delta y ómicron.

La recuperación en casos leves desde el comienzo de los síntomas es aproximadamente de 2 semanas y con enfermedad grave o crítica, de 3 a 6 semanas. Los aspectos residuales de la infección, aún están en evaluación, pero hay datos que apuntan hacia la fibrosis pulmonar en algunos casos. Hay un porcentaje de casos que continúan con un síndrome clínico muy profundo, Covid de larga duración, que está evaluándose en la actualidad pero que afecta a un 30% de personas.

Factores de riesgo de mortalidad por Covid-19: Los factores detectados en las diferentes series son: edad avanzada (mayor de 65 años), diabetes, obesidad, tabaquismo, EPOC y antecedentes de enfermedad cardiovascular. También concentraciones de dímero-D superiores a 1 $\mu\text{g/ml}$ y alta puntuación SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Se ha descrito que IL-6, troponina I cardíaca de alta sensibilidad y LDH elevadas junto a linfopenia fueron más frecuentes en la enfermedad grave de COVID-19. Se observó que la detección viral sostenida en muestras de garganta no se diferenció entre supervivientes y fallecidos.

El riesgo de muerte aumenta con la edad del paciente y varía con la capacidad de detección de los países y la etapa de

la epidemia: desde casi un 10% en pacientes hospitalizados en algunos países al inicio de la epidemia, ahora con un 90% de personas vacunadas, ha pasado al 0,1%.

5.-ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD COVID-19

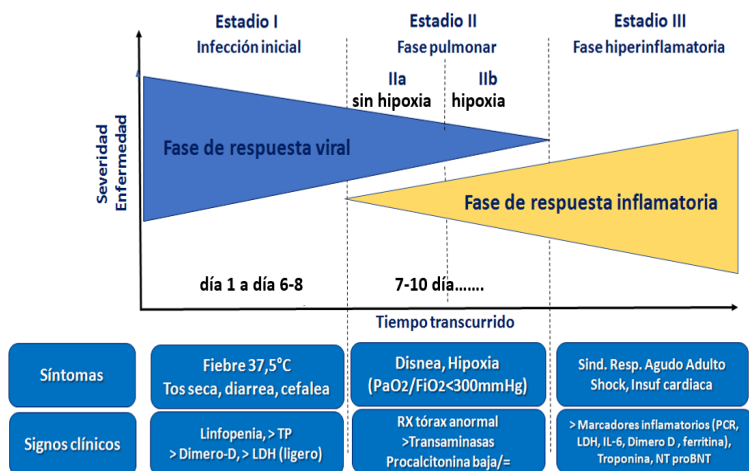
Siddiqi y cols. [10] han propuesto un importante sistema de clasificación de 3 etapas, reconociendo que la enfermedad COVID-19 exhibe tres grados de gravedad creciente, que corresponden con hallazgos clínicos distintos y diferentes respuestas al tratamiento (Figura 2).

FASE I: Infección temprana (día 1 a día 6-8). Gran carga viral en secreciones rinofaríngeas

- La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el COVID-19 se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio, uniéndose a las células utilizando el receptor ACE2 (pulmón, intestino delgado, riñón y endotelio vascular). Como resultado del método de transmisión por aire, así como

Figura 2 : Estadios de la enfermedad Covid19

(ALM de Francisco Nefrología al Día Coronavirus. Modificado por JM Revuelta de Hasan K. Siddiqi MD., Journal of Heart and Lung Transplantation (2020).



la afinidad por los receptores ACE2 del pulmón, la infección generalmente se presenta con síntomas respiratorios y sistémicos leves.

- El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestra respiratoria, análisis de suero para IgG e IgM de COVID-19, junto con imágenes de tórax, hemograma completo (linfopenia y neutrofilia) y pruebas de función hepática.

- El tratamiento está dirigido principalmente al alivio sintomático, pero como es la fase de una gran carga viral, es el momento de intentar tratamientos con antivirales, y anticuerpos monoclonales. En aquellos pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes.

Fase II: Inflamatoria pulmonar (moderada): afectación pulmonar sin hipoxia (IIa) y con hipoxia (IIb) (7-10 día)

- Es la etapa de afectación inflamatoria pulmonar. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definido como un $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ mmHg). Se observan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado (con más precisión en TAC que en Rx tórax). Los análisis de sangre revelan una agravación de la linfopenia, junto con elevación de transaminasas y a veces procalcitonina baja. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. En esta etapa es cuando los pacientes necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos.

- El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo y terapias antivirales disponibles. En la etapa temprana IIa (sin hipoxia significativa) no parecen indicados el uso de corticosteroides. Sin embargo si se produce hipoxia (IIb), es probable que los pacientes progresen a ventilación mecánica y en esa situación, los corticosteroides han demostrado eficacia como veremos en tratamiento.

Fase III: Inflamación sistémica extrapulmonar

Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapul-

monar. En esta etapa, se elevan los marcadores como la IL-2, IL-6, IL-7, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa, el factor de necrosis tumoral-alfa, la PCR, la ferritina y el dímero-D. Están significativamente más elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La troponina y el péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también pueden estar elevados.

En esta etapa, puede presentarse un sHLH, shock, vaso-plejia, insuficiencia respiratoria e incluso, fracaso multiorgánico con afectación sistémica, incluida miocarditis. El tratamiento en el estadio III comprende el uso de corticosteroides y otros posibles como remdesivir junto a inhibidores de citoquinas, como tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1), e inmunoglobulina (IGIV) para modulación de un sistema inmune. En general, el pronóstico es grave y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre.

6.- AFECTACIÓN ORGÁNICA DE LA ENFERMEDAD COVID-19

COVID-19 es una enfermedad multisistémica con afectación predominantemente endotelial. Aunque la clínica fundamental de la enfermedad por COVID-19 es respiratoria, también hay complicaciones cardiovasculares, renales, neurológicas, digestivas y de otros órganos.

6.1 Afectación pulmonar

Las manifestaciones clínicas características son la tos y la disnea progresiva puede llegar a SDRA con necesidad de ventilación. A veces la oxigenación invasiva con ventilador no es suficiente porque hay daño en pequeñas arteriolas que impiden una correcta oxigenación por lo que sería necesario ECMO (oxigenación con membrana extracorpórea). Para comprender mejor la fisiopatología respiratoria del Covid19, nada más preciso que los datos histológicos en los que se comprueban los daños alveolares junto a la presencia de microtrombos capilares que lógicamente alteraran gravemente la ventilación/perfusión.

6.1.1 Hallazgos necróticos en pulmón

Los datos que los diferentes estudios necrópsicos [11][12][13] han encontrado pueden resumirse así: el proceso dominante en todos los casos es consistente con congestión capilar severa acompañada de membranas hialinas, cambios reactivos en neumocitos activados y células sincitiales, correspondientes a daño alveolar difuso exudativo, con una moderada leve respuesta mononuclear que consiste en notables agregados CD4+ alrededor de capilares trombosados y hemorragia asociada significativa, es decir una microangiopatía trombótica (MAT). Los pulmones de pacientes con Covid-19 también mostraron lesiones endoteliales severas asociadas con la presencia de virus intracelular y membranas celulares alteradas.

6.1.2 La hipoxia silenciosa: fenotipo L y fenotipo H

Existe con la tormenta inflamatoria una vasoplejia que impide la distribución del riego a zonas del pulmón más funcionantes, pero a diferencia del SDRA clásico, el SDRA del Covid-19 es diferente.

Fenotipo L: Al inicio, el paciente mantiene la “compliance” pulmonar y está hipóxico pero sereno, sin agitación por falta de aire, la llamada “hipoxia silenciosa”. Los infiltrados a menudo son de extensión limitada y generalmente se caracterizan por un patrón de vidrio esmerilado en el TAC, lo que significa edema intersticial en lugar de alveolar. Son “tipo L”, caracterizado por una baja elastancia pulmonar (alta compliance) y baja respuesta a una presión elevada al final de la espiración (PEEP). La enfermedad puede estabilizarse en esta etapa sin deterioro, pero otros pacientes, ya sea por la gravedad de la enfermedad y la respuesta del huésped o el manejo subóptimo, pueden pasar a un cuadro clínico más característico del SDRA típico fase H. Se aconseja por este motivo el control de saturación de O_2 con pulsioxímetro aunque en realidad no refleje con precisión la PO_2 .

Fenotipo H: Con el avance de la enfermedad, el pulmón comienza a comportarse ya como un SRDA clásico, pierde la compliance, acumula líquido y el paciente se agita con tiraje respiratorio. Esto es lo que se denomina tipo H, es decir High elastancia pulmonar, o sea, baja compliance y buena respuesta a una presión elevada con el ventilador al final de la espi-

ración (PEEP). Estos dos tipos condicionan un tratamiento ventilatorio diferente, en discusión por los intensivistas.

Estas observaciones [14] indican los papeles fundamentales que desempeña el daño endotelial que interrumpe la vasorregulación pulmonar, promueve el desajuste de ventilación-perfusión (la causa principal de la hipoxemia inicial) y fomenta la trombogénesis.

6.2 Enfermedad cardiovascular

La afectación cardíaca en el Covid-19 es diversa y también con implicaciones terapéuticas relacionadas con la hipertensión arterial que fueron muy debatidas en los primeros dos meses de la pandemia.

6.2.1 IECAS y ARA2

Ya hemos comentado que la infección se desencadena por la unión de la proteína del virus a ECA2, que se expresa altamente en el corazón, endotelio, riñón y pulmones. ECA2 está involucrado en la función cardíaca y desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus. El COVID-19 invade principalmente las células epiteliales alveolares, concretamente los receptores ECA2 de los neumocitos alveolares y es especialmente grave en pacientes con enfermedad cardiovascular, en los que se ha visto una mayor secreción de ECA2. Los inhibidores de la ECA aumentan los ECA2, que al ser receptores funcionales para el coronavirus pueden complicar más aún los efectos de la infección. Así que se especuló sobre si aquellos pacientes con infección activa que recibían IECAs o ARA2 quizás deberían cambiar a otro fármaco aunque no hay evidencia sobre este tema y ha sido descartado por diferentes Sociedades Científicas [15] [16] Diferentes estudios no han encontrado asociación entre IECA/ARA 2 y gravedad o mortalidad [17].

6.2.2 Miocarditis

Al igual que otras enfermedades virales, se ha informado que la miocarditis aguda está asociada con la infección por COVID-19 con una prevalencia de 11,5/100.000. Hay estudios que reflejan elevaciones de troponina cardíaca como expresión biológica de miocarditis, pero en muchos casos se trata de pacientes con daño miocárdico previo o la elevación

fue durante la agravación y por lo tanto, aún no es posible determinar si la lesión miocárdica es un marcador de riesgo independiente en COVID-19 o si el riesgo asociado con él está relacionado con la carga de enfermedad cardiovascular preexistente o fallo multiorgánico, por lo que no puede atribuirse con certeza al virus [18]. Hay que comentar que con la vacuna mRNA, especialmente Moderna pero también Pfizer, se han descrito miocarditis en jóvenes [19].

6.2.3 Insuficiencia cardíaca

En pacientes hospitalizados, se evidencia insuficiencia cardíaca en alrededor del 50 % de los pacientes fallecidos y en el 5-10% de los recuperados. No obstante, como en todos los aspectos que estamos discutiendo, los trastornos cardiológicos en plena tormenta citoquímica e inestabilidad hemodinámica son muy difíciles de evaluar.

6.2.4 Tromboembolismo arterial y venoso

En una serie retrospectiva de 1114 pacientes con COVID-19 las frecuencias de tromboembolismo arterial o venoso mayor, eventos adversos cardiovasculares mayores y tromboembolismo venoso sintomático fueron más altas en la cohorte de cuidados intensivos (35,3%, 45,9% y 27,0%, respectivamente), seguida de la cohorte de cuidados no intensivos hospitalizados (2,6%, 6,1% y 2,2%, respectivamente) y la cohorte de pacientes ambulatorios (0% para todos). Y todo ello con un 85% de tromboprofilaxis [20].

Existen recomendaciones muy claras de realización de TC con contraste en paciente con COVID-19 [21]: en pacientes con un dímero-D $< 1000 \mu\text{g/L}$ al ingreso con un aumento significativo durante la estancia hospitalaria a $> 2000\text{-}4000 \mu\text{g/L}$, se deben considerar las imágenes para TVP (ecografía doppler) o TEP (TC torácico), en particular cuando los signos sugieren una hipercoagulabilidad clínicamente relevante como congestión venosa, la coagulación de los circuitos extracorpóreos, o cuando los pacientes se deterioran clínicamente (por ejemplo, hipoxemia refractaria o taquicardia o hipotensión de inicio nuevo sin explicación) Se recomienda iniciar la dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes con (sospecha) COVID-19 ingresados en el hospital, independientemente de los factores

de riesgo.

Se han descrito casos de ictus isquémico agudo por obstrucción arterial de grandes vasos con incidencia muy superior a la habitual en algún centro y en gente joven [22]. Asimismo, se han comunicado casos de pacientes jóvenes y aparentemente sanos con COVID-19 que presentaron isquemia aguda de las extremidades y se han evidenciado infartos renales, esplénicos o intestinales [23].

6.2.5 Trombosis microvascular

Ya hemos visto como los estudios de autopsia en algunas personas que han muerto por COVID-19 han demostrado trombosis microvascular en los pulmones. Y también se han observados múltiples infartos cerebrales pequeños, sin nada en el corazón que lo cause, probablemente por microangiopatía COVID-19. Asimismo microangiopatía con microtrombosis en los riñones.

El mecanismo no está claro y puede implicar hipercoagulabilidad, lesión endotelial directa, activación del complemento u otros procesos. Existen estudios en marcha sobre aspectos relacionados con la MAT o tratamientos relacionados con estas hipótesis como eculizimab o plasmaféresis [24].

6.3 Afectación renal

El estudio de la afectación renal en el Covid19 requiere inicialmente conocer su importancia epidemiológica y los datos histológicos encontrados para comprender los mecanismos que originan esas lesiones.

6.3.1 Epidemiología del daño renal en la infección por Sars-Cov-2

Aunque el riñón puede afectarse con diferentes expresiones histológicas, la IRA con lesión tubular aguda es la afectación más frecuente aunque muy variable dependiendo de la población estudiada.

En las publicaciones iniciales, con pocos pacientes, se comunicó una incidencia baja de IRA pero en series más avanzadas es común entre los pacientes críticos con COVID-19. En la (Tabla 3) pueden observarse los estudios más importantes sobre la aparición de IRA en la infección SARS-Cov2.

Como podemos observar es común entre pacientes críticos en la UVI afectando aproximadamente al 20% al 40% de los pacientes en Europa y EEUU [25] [26] [27] [28]. Esa complicación supone un signo de mal pronóstico pues se asocia con una mortalidad hospitalaria del 45% en comparación con una mortalidad del 7% entre los que no tenían IRA [26].

La IRA raramente es grave en aquellos que no precisan ventilación asistida. La mayoría de los pacientes en los que se desarrolla IRA se encuentran con insuficiencia respiratoria y particularmente se produce en relación al momento de la ventilación. En el estudio de Hirsh y cols.[27], sobre más de 5000 pacientes ingresados con COVID-19, el 89,7% de los pacientes con respiración mecánica desarrollaron IRA en comparación con el 21,7% de los pacientes sin respirador. Un 96,8% de los pacientes que requirieron tratamiento sustitutivo renal estaban con respiradores. De los pacientes que requirieron ventilación y desarrollaron IRA, el 52,2% desarrolló la IRA dentro de las 24 horas posteriores a la intubación.

Los factores de riesgo para IRA incluyeron edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, raza negra, hipertensión, necesidad de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) y de medicamentos vasopresores y diuréticos [27].

En datos del Registro de la Sociedad Española de Nefro-

TABLA 3: estudios más importantes sobre la aparición de IRA en la infección SARS-Cov2

Autor (Publicación)	Centro	Población (n)	AKI(%)	% Dialisis
Cummings Lancet [25]	Columbia NY	1150	22% (UCI)	29% (UCI)
Chan JASN [26]	Mount Sinai (New York, USA)	3235	43% 68%(UCI)	34% (UCI)
Hirsch KI [27]	Northwell Health (New York, USA)	5449	36%	5%
Kellum NDT [28]	Revision estudios	>15.000	0.5-27% (China) 28-43% (Resto mundo)	5-39%

La complicación de IRA es común entre pacientes críticos en la UVI afectando aproximadamente al 20% al 40% de los pacientes en Europa y EEUU. Esa complicación supone un signo de mal pronóstico.

logía [29] sobre 300 pacientes, la mayoría de los pacientes registrados con IRA eran varones (69,9%), con una edad media de 69 años. Requirieron ingreso en UCI 182 pacientes, frente a 118 que desarrollaron IRA en grado leve en la planta de hospitalización. Prácticamente, la totalidad de los pacientes en UCI habían desarrollado neumonía, precisando soporte ventilatorio, y un 84,9% precisó tratamiento sustitutorio de la función renal vs. el 12% en el grupo que permaneció hospitalizado en planta. Mientras en el grupo ingresado en planta, la práctica totalidad recupera función renal y tan solo un 3,5% permanece en diálisis crónica, en el grupo ingresado en UCI prácticamente la mitad de los supervivientes permanece en diálisis.

Por consiguiente, podemos concluir que la IRA en el COVID19 se da en pacientes graves hospitalizados y especialmente precisando respiración asistida en la UCI. En su conjunto dada la gravedad del paciente la mortalidad es elevada.

6.3.2 Datos histológicos renales en la infección por Sars-Cov 2

En líneas generales, como ha sido comentado, la infección por COVID-19 tiene fundamentalmente cuatro aspectos que en su conjunto van a definir su fisiopatología [30]: infección pulmonar con alveolitis predominantemente, daño endotelial generalizado con presencia de microtrombos, hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos y respuesta hiperinflamatoria citoquínica en algunos casos extremos.

En la (Tabla 4) podemos encontrar el conjunto de los datos histológicos renales que pueden observarse en pacientes Covid-19. Una de las primeras publicaciones [31] estudia los datos histológicos renales de 26 pacientes fallecidos por COVID-19, con una edad media de 69 años. Nueve de los 26 mostraron signos clínicos de lesión renal que incluyó un aumento de la creatinina sérica y/o proteinuria. Lo más destacado además de la necrosis tubular, es que no había evidencia de vasculitis, ni nefritis intersticial, ni hemorragia. Se vieron algunos agregados de eritrocitos que obstruyen la luz de los capilares pero sin plaquetas o material fibrinoide. El examen por microscopía electrónica mostró partículas de co-

TABLA 4. Datos histológicos renales Covid 19 (autopsias)

<i>Necrosis Tubular</i>
<i>Daño endotelial</i>
<i>Agregados eritroides capilares</i>
<i>Trombos de fibrina intracapilares glomerulares</i>
<i>Partículas de coronavirus en epitelio tubular y podocitos</i>
<i>Depósito de hemosiderina</i>
<i>Cilindros pigmentarios (rabdmiolisis)</i>
<i>Inflamación</i>
<i>Infartos renales</i>
<i>Lesiones vasculares e intersticiales crónicas relacionadas con edad y antecedentes del paciente</i>

ronavirus en el epitelio tubular y en los podocitos. Además se encontró aumento del receptor de COVID-19, el ACE2. La inmunotinción con el anticuerpo de nucleoproteína SARS fue positiva en túbulo, concluyendo que existe una invasión de COVID-19 en el tejido renal.

Después de esta publicación, han aparecido algunos más que son bastante coincidentes. En un estudio necrópsico de 12 pacientes fallecidos por COVID-19 con mediana de edad de 73 años (rango 52-87 años), la autopsia reveló que al igual que en los pacientes con SARS, se detectó ARN viral con títulos altos en otros órganos (hígado, riñón y corazón) en 5 pacientes. Estos datos sugieren que el COVID-19 puede propagarse a través del torrente sanguíneo e infectar otros órganos. No detallan datos histológicos renales salvo aquellos derivados de daño por mala perfusión [32].

Otra interesante publicación [9] de datos necrópsicos refiere como hallazgos renales en 18 pacientes de 76 años (rango 53-96), una lesión tubular aguda difusa con epitelio tubular aplanado y edema intersticial. Tres de estos 18 pacientes mostraron signos de coagulación intravascular diseminada con pequeños trombos de fibrina en capilares glomerulares. Uno de estos casos también se presentó con un infarto renal. No se observaron trombos en otros vasos o cambios vasculí-

ticos. Un infiltrado inflamatorio crónico focal y escaso estuvo presente en algunos casos en áreas con fibrosis intersticial y atrofia tubular. Los cambios crónicos preexistentes, como la arteriolosclerosis, la fibrosis intimal de las arterias y la cicatrización vascular relacionada con la hipertensión y / o el envejecimiento estuvieron presentes en la mayoría de los casos. La microscopía electrónica se realizó en dos casos con un período postmortem corto (< 12 horas). En ambos casos, observaron una activación prominente de podocitos y células endoteliales. El citoplasma de los podocitos contenía múltiples vesículas, algunas con ribosomas unidos y membranas dobles. Ocasionalmente, se detectaron partículas similares a virus (70-110 nm) con gránulos densos en electrones dentro de estas vesículas. Esporádicamente, estas partículas estaban presentes en células endoteliales y células epiteliales tubulares proximales.

Tres de los 18 casos investigados contenían microtrombos en capilares glomerulares, típicamente observados en el contexto de coagulación intravascular diseminada y generalmente atribuibles al shock generalizado. Sin embargo, la replicación renal de COVID-19 podría haber contribuido a la lesión renal aguda en esta cohorte, pues a juicio de los autores se detectaron grandes cantidades de ARN viral en muestras de riñón; también por la presencia de esas partículas similares a virus y porque los pacientes desarrollaron microtrombos a pesar de la anticoagulación oportuna. Detectaron partículas similares a virus dentro de las vesículas y no en el citoplasma, de acuerdo con el ciclo de replicación del coronavirus y los estudios ultraestructurales de cultivos celulares infectados.

6.3.3 Fisiopatología del daño renal en la infección por Sars-CoV-2

Aunque se han realizado estudios en animales sobre la patogénesis de COVID-19 en macacos, hurones, ratones y hámsteres [33] [34] la mayor parte de ellos tienen su foco de observación en las alteraciones pulmonares y no hay estudios sobre la fisiopatología del daño renal y la IRA. Todos los datos se obtienen de estudios clínicos y exámenes autopsicos.

La afectación renal del COVID-19 puede ser causada por

múltiples factores patogénicos (Figura 3) (Tabla 5).

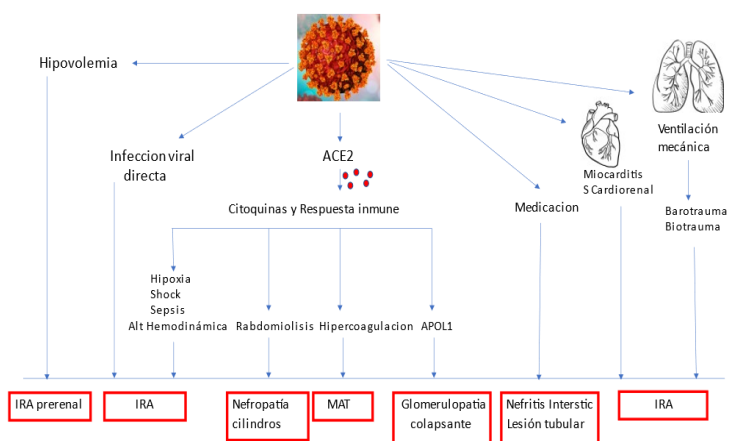
- Hipovolemia: inducida por múltiples causas.
 - El impacto inicial podría ser el efecto directo del virus sobre los receptores tubulares ACE2 que son el principal sitio de unión del SARS-CoV-2.
 - Regulación negativa de ACE2.
 - IRA asociada a la respuesta a la infección por SARS-CoV-2
- Las alteraciones inmunológicas y la respuesta inflamatoria citoquinica pueden explicar muchos de los mecanismos de IRA en el COVID-19 que pueden inducir directa o indirectamente sepsis, shock, hipoxia, microtrombos y rabdomiolisis.
- Asimismo, las interacciones de órganos entre corazón pulmón y riñón serían otras posibles causas de IRA inducida por Covid-19
 - Sepsis.

Hipovolemia e IRA prerrenal

La reducción del volumen efectivo circulante se produce por múltiples causas posibles.

- Los pacientes con COVID-19 a menudo presentan fiebre

Figura 3: Riñón y Covid 19 Fisiopatología del daño renal



Jia H. Ng. V

TABLA 5. Factores patogénicos de la IRA en el Covid 19

1. IRA Prerenal
1.1 Hipovolemia
1.2 Síndrome cardiorenal tipo I
2. Daño renal directo asociado al virus
2.1 Mecanismos patogénicos del daño renal directo
2.2 Patologías específicas del daño renal directo asociado al virus
• Daño tubular. Síndrome de Fanconi • Lesión glomerular: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante
3. Regulación negativa de ACE 2
4. Insuficiencia renal aguda asociada a la alteración de la respuesta inmune a la infección por Sars-Cov2
4.1 IRA en COVID19 inducida por la respuesta citoquinica
4.2 Activación del complemento
4.3 Hipercoagulabilidad
4.4 Rabdomiolisis
5. Insuficiencia renal aguda asociada a la interacciones de órganos con el riñón
5.1 Corazón /riñón
5.2 Pulmón /riñón
6. Sepsis

y eventualmente sepsis viral y vasoplejia que condicionan reducción del volumen efectivo circulante. Además, alrededor del 10% de los pacientes con COVID-19 experimentaron al menos un síntoma gastrointestinal (náuseas, vómitos o diarrea), todo lo cual contribuye a la pérdida de líquidos. En un estudio el 66% de los pacientes con IRA tenían una orina con una concentración de sodio $\text{Na} < 35 \text{ mmol / L}$, sugestivo de un estado prerrenal o disminución del volumen de sangre arterial eficaz por insuficiencia cardíaca. Basado en un estudio de Mohamed y cols, la uremia prerrenal representó el 9-10% de la IRA en los pacientes con COVID-19 [35].

- Algunos casos de IRA se debieron a síndrome cardiorenal asociado con COVID-19:

- Insuficiencia cardíaca derecha por neumonía y microtrombos que producen cor pulmonale agudo con hiperpresión venosa renal y caída del filtrado glomerular.

- Insuficiencia cardíaca izquierda por daño viral directo o tormenta citoquinica.

Daño renal directo asociado al virus

Los receptores ACE2 son el principal sitio de unión del SARS-CoV-2. El ACE2 humano se expresa en el riñón en la membrana apical del borde en cepillo de los túbulos proximales y en menor grado en los podocitos [36]. Es posible que el virus entre en las arteriolas y capilares glomerulares e inicialmente infecte las células endoteliales glomerulares. Luego, se infectan los podocitos y el virus entra al líquido tubular uniéndose a sus receptores en los túbulos proximales.

Existe evidencia del ataque del SARS-CoV-2 a las células renales. Se ha observado hematuria y proteinuria hasta en el 40% de los pacientes con Covid-19 [37]. En un estudio realizado por Cheng y cols [38], 44% de los 710 pacientes hospitalizados con Covid-19 presentaba hematuria y proteinuria, mientras que el 27% de ellos presentó hematuria en el momento del ingreso.

a) Mecanismos patogénicos del daño renal directo. Aunque hay mecanismos diferentes para el desarrollo de IRA, el daño viral directo al túbulo es uno de los eventuales mecanismos patogénicos. El daño directo tubular se basa en tres hechos [39].

- La presencia de fragmentos virales en la orina indica una interacción directa del coronavirus con los túbulos renales o una posible exposición de los túbulos al virus.
- Dado que los receptores ACE2 están altamente expresados en la célula tubular proximal, la entrada de SARS-CoV se realiza por la activación de estos receptores.
- Entre la segunda y la tercera semana de infección relacionada con la aparición de IRA, se detectó SARS-CoV-2 en la orina

Los datos que evidencian un ataque directo del virus al riñón se basan en el hallazgo en inmunohistoquímica del antígeno proteico de nucleocápside de SARS-CoV2 en los túbulos renales, de partículas similares al virus en el examen de microscopía electrónica [40] y la observación de glomerulopatía colapsante en seis pacientes [41]. Se ha observado asimismo RNA de SARS-CoV-2 en el riñón al igual que en otros órganos (pulmón, faringe, corazón, hígado y cerebro)

mediante hibridación in situ, aunque no se realizó localización ultraestructural [42]. No obstante no hay evidencia definitiva de esta infección renal directa y se precisan datos de autopsias comparativas con pacientes no Covid y múltiples técnicas de detección.

b) Patologías específicas del daño renal directo asociado al virus SARS-Cov-2 son:

- Daño tubular. Síndrome de Fanconi: Se han observado: proteinuria no nefrótica en 88%, fosfaturia en 55%, hiperricosuria en 55% y glucosuria normoglicémica en 30% y se ha relacionado con el eventual desarrollo posterior de IRA. Estos hallazgos desaparecen en la fase de recuperación [43].

- Lesión glomerular: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante. Se trata de una lesión como la encontrada en pacientes HIV que se ha observado en afroamericanos con infección COVID-19 portadores de alelos de riesgo APOL1. En un estudio [44], se observaron inclusiones tubuloreticulares que pueden asociarse con infecciones virales. Es posible que el efecto viral directo o el aumento de citocinas con respuesta inflamatoria sistémica, o ambas, pudieran ser explicar esta lesión glomerular.

Regulación negativa de ACE2 [37]

De forma general, la entrada del SARS-CoV-2 reduce significativamente la expresión de ACE2 y, por lo tanto, inhibe sus funciones protectoras, disminuye los efectos antiinflamatorios y aumenta los efectos de la angiotensina II en pacientes infectados. Estos efectos perjudiciales se producen como resultado de la unión de la angiotensina II a los receptores de angiotensina tipo 1 (AT1) que provocan inflamación y coagulación pulmonar. Es importante considerar que la deficiencia de ACE2 se ha visto en pacientes con SARS-CoV-2 con diferentes características como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y edad avanzada. Por tanto, la regulación negativa de ACE2 relacionada con el virus podría ser particularmente dañina para los individuos con déficit de ACE2 basal y que podrían ser subsidiarios de mayor susceptibilidad al daño renal.

Además, el metabolito activo de la bradicinina se hidroliza e inactiva mediante ACE2. Los ACE2 disminuidos por la

infección viral dan como resultado la activación del sistema kalicreína-cinina a través del receptor de bradicinina B1 que a su vez induce cambios hemodinámicos de mala perfusión, aumenta el reclutamiento de leucocitos y la extravasación de líquidos preferentemente en los pulmones [45].

Insuficiencia renal aguda asociada a la alteración de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 puede inducir la respuesta inmunitaria en dos fases: una respuesta inmune adquirida temprana específica para erradicar el virus y controlar la progresión de la enfermedad y una respuesta inflamatoria antiviral que puede ser descontrolada y muy dañina para los pacientes. En casos de enfermedad severa una liberación de citoquinas conduce a la destrucción apoptosis de células T, con descenso de CD4 y CD8 y elevación de los niveles de IL2, IL.6, IL10 y TNF-alfa. De hecho la linfopenia es una característica común de COVID-19 grave, que se caracteriza por un número absoluto drásticamente reducido de linfocitos T CD4 + y particularmente CD8+ y este descenso se correlaciona con la gravedad de COVID-19 y la mortalidad asociada. Los macrófagos renales juegan un papel fundamental en la defensa inmune ya que son las células predominantes contra el virus y activan las señales fagocíticas y citoquinicas. También existe una agresión directa del virus SARS-Cov-2 a la célula tubular lo que asimismo propaga la respuesta inmune.

a) IRA en COVID-19 inducida por la respuesta citoquinica

Las consecuencias clínicas de un alto nivel de citoquinas pueden converger en cambios profundos en los tejidos diana y la fisiología del huésped, donde no se salva ni un solo órgano y la supervivencia del huésped se ve amenazada. Un sello distintivo de una tormenta de citocinas es la fiebre persistente y los síntomas constitucionales inespecíficos (pérdida de peso, dolor articular y muscular, fatiga, dolor de cabeza). La inflamación sistémica generalizada progresiva conduce a una pérdida del tono vascular que se manifiesta como una caída de la presión arterial, shock vasodilatador e insuficiencia orgánica progresiva. En este contexto, la insuficiencia respiratoria es la más destacada, pero también afectará al corazón, el sis-

tema nervioso central y los riñones. Algunas de las manifestaciones clínicas se han asociado a citocinas específicas: IL-6 y TNF se relacionan con fiebre y con síntomas constitucionales. Se cree que el síndrome de fuga capilar, que se refiere a un aumento de la permeabilidad capilar a las proteínas y que se manifiesta clínicamente por hipotensión, edema, insuficiencia respiratoria aguda y lesión renal, está provocado por la IL-2 [46]. Las citocinas proinflamatorias también pueden inducir la producción de trombosis, que puede dar lugar a una coagulación intravascular diseminada [47].

La infección viral produce infiltración celular de macrófagos CD68+, natural killers CD-56+ y células T CD-4 +en el intersticio tubular y la secreción de citoquinas proinflamatorias dañan los túbulos [48]. Hay que añadir a todo ello, como patogenia de la IRA en la infección por SARS-CoV-2 la posibilidad de infecciones superpuestas. La generación de endotoxinas en infecciones por gram negativos pueden resultar en shock séptico responsable también del daño renal.

b) Activación del complemento en el COVID-19

En el COVID-19 hay activación del complemento por la vía de las lecitinas y la vía alterna. Se producen anafilatoxinas C3a y C5a. Las anafilatoxinas se unen a sus receptores específicos y estimulan la producción de histamina, leucotrienos y prostaglandinas que conducen a los principales síntomas de hipersensibilidad como vasodilatación, hipotensión e hipoxia.

La afectación pulmonar temprana de COVID-19 se caracteriza por una vasculopatía trombogénica con depósitos prominentes del componente terminal del complemento C5b-9, C4d. Este patrón de daño vascular pulmonar con depósito de complemento también es una característica de la microvasculatura cutánea y renal. Diao y cols [40] en datos de autopsia de seis pacientes con COVID-19 grave encontraron que los virus infectan directamente los túbulos renales humanos para inducir daño tubular agudo. Los virus no solo tienen citotoxicidad directa, sino que también inician el macrófago CD68 + junto con la deposición del complemento C5b-9 para mediar en la patogénesis tubular. Laurence y col [49] mostraron que el tratamiento con eculizumab, anti C5, puede ser un trata-

miento eficaz para algunos pacientes con COVID-19.

Con respecto al complicado papel del sistema del complemento en patogénesis de la lesión pulmonar aguda, actualmente se están realizando ensayos y estudios clínicos para analizar el efecto del bloqueo del sistema del complemento en pacientes críticos con Covid-19. Los complejos inmunes formados por antígenos y anticuerpos virales pueden activar C1 e iniciar la activación del complemento. En pacientes con infección por SARS-CoV-1, el desarrollo de autoanticuerpos contra células epiteliales pulmonares humanas y células endoteliales está mediada por citotoxicidad dependiente del complemento; sin embargo, se desconoce si este proceso también se activa después de la infección por SARS-CoV-2.

Aunque los conocimientos clínicos sobre la activación del complemento después de la infección por SARS-CoV-2 son limitados, los hallazgos anteriores indican que la activación del complemento desenfrenada, principalmente en las fases terminales de la cascada del complemento, puede contribuir a la lesión de las células endoteliales, la trombosis y la coagulación intravascular, lo que en última instancia conduce a la insuficiencia orgánica multisistémica en pacientes con COVID-19 [50].

c) Hipercoagulabilidad en la infección COVID-19

Durante la infección por COVID-19 muchos factores son responsables de la hipercoagulabilidad que en casos moderados graves producirá trombosis-microtrombosis y que pueden inducir IRA. Estos factores son: la activación de macrófagos, el inicio de la tormenta de citocinas, la hiperferritinemia, la liberación de proteínas moleculares asociadas al daño y la activación de factores de coagulación. La activación del sistema del complemento conduce a la lesión y muerte de las células endoteliales con la posterior denudación vascular y exposición de la membrana basal trombogénica, lo que impulsa la activación de las cascadas de coagulación. Estos eventos dan como resultado inflamación, trombosis microvascular, edema de vasos y secuelas hemorrágicas, todas las cuales son características destacadas de la patología pulmonar de los pacientes con neumonía asociada a COVID-19.

En estudios de autopsia, los hallazgos patológicos renales

incluyen la pérdida del borde en cepillo y la degeneración vacuolar en las células epiteliales tubulares, con restos compuestos de epitelio necrótico en las luces tubulares. Como se observa en el pulmón, el examen post mortem de muestras renales en el estudio de Diao y cols [40], también identificó el depósito de C5b-9 en las células de los túbulos y la infiltración intersticial masiva de macrófagos como características distintivas de las complicaciones renales en pacientes con enfermedad grave. La relevancia de la trombosis microvascular en el riñón es todavía un tema de investigación.

La hipercoagulación podría favorecer la evolución de la necrosis tubular aguda a necrosis cortical y, por lo tanto, inducir un daño renal irreversible en el Covid19 severo. Además, los microtrombos y la microangiopatía pueden elevar el riesgo de microinfartos en diferentes órganos tales como corazón, hígado y riñón.

d) Rabdomiolisis

Los informes de casos de la epidemia de SARS de 2003 describieron rabdomiólisis de presunta etiología viral e IRA, pero faltaron pruebas de la causalidad. El análisis histopatológico renal postmortem de pacientes con COVID-19 mostró cilindros pigmentados en los túbulos renales y aumento de la CPK, posiblemente representando rabdomiólisis de etiología discutida.

Hay varias hipótesis posibles que explican la patogenia de la rabdomiólisis en la infección por SARS-CoV-2 inducida por virus que puede producir IRA. La invasión viral directa puede provocar rabdomiólisis. También una sólida respuesta inmune a los virus que resulta en tormentas de citocinas y daña los tejidos musculares. Asimismo las toxinas virales circulantes pueden destruir directamente las membranas de las células musculares. Ocasionalmente puede estar asociado a fármacos como por ejemplo el meropenem que se asocia con rabdomiólisis al inducir hipomagnesemia e hipopotasemia graves. Por otro lado, la combinación de hipoxia e hipercoagulabilidad pueden inducir un evento isquémico que inhiba el flujo sanguíneo a los músculos involucrados, desencadenando rabdomiólisis [51].

6.3.4 Insuficiencia renal aguda asociada a las interacciones de órganos con el riñón

a) Corazón/riñón

El SARS-CoV-2 ataca directamente al corazón ocasionando miocarditis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. La miocarditis inducida por COVID-19 afecta el gasto cardíaco y compromete la perfusión renal. Asimismo, por la disfunción ventricular derecha concomitante, crea disfunción diastólica y congestión venosa que transmite hacia atrás al riñón y compromete aún más la perfusión por congestión renal.

La neumonía inducida por COVID-19 puede producir insuficiencia del ventrículo derecho. El daño miocárdico por infarto disfunción ventricular izquierda y mala perfusión renal.

b) Pulmón /riñón

Los pacientes con lesión pulmonar aguda tienen un mayor riesgo de IRA por cambios hemodinámicos, hipoxia y presencia de citocinas inflamatorias. La ventilación mecánica puede potencialmente inducir IRA al provocar alteraciones del flujo sanguíneo intrarrenal por cambios neurohumorales y otros cambios hemodinámicos que deterioran la perfusión renal, y mediante la inducción de mediadores inflamatorios sistémicos como consecuencia de la lesión pulmonar inducida por el ventilador [52].

La sobreproducción de citocinas está involucrada en el daño bidireccional pulmón-riñón. El epitelio tubular renal lesionado promueve la regulación positiva de IL-6, y en estudios en humanos y animales, el aumento de la concentración sérica de IL-6 en la IRA se asoció con una mayor permeabilidad alveolo-capilar y hemorragia pulmonar [53]. El mecanismo directo de la lesión de IL-6 en las células epiteliales y endoteliales del pulmón queda por explorar más a fondo. El SDRA también puede causar hipoxia medular renal, que es un daño adicional a las células tubulares

La importante relación entre IRA e insuficiencia respiratoria está muy bien expresada en el estudio de Hirsh y cols [27]. En primer lugar, la IRA grave se produjo con mayor

frecuencia en una proximidad temporal cercana al momento de la intubación y la ventilación mecánica. En segundo lugar, la tasa de IRA fue del 89,7% entre los pacientes con ventiladores en comparación con el 21,7% entre otros pacientes. En tercer lugar, la IRA grave (estadios 2 y 3) se produjo en el 65,5% de los pacientes con ventiladores en comparación con el 6,7% de los pacientes no ventilados. Por último, casi todos los pacientes que requirieron diálisis estaban en soporte ventilatorio (276 de 285 [96,8%]). Tomados en conjunto, estos datos sugieren fuertemente que la IRA, particularmente cuando es grave, es una afección que ocurre entre los pacientes con COVID-19 que también tienen insuficiencia respiratoria.

c) Sepsis

La sepsis, debida a una infección viral o bacteriana, está asociada con un mayor riesgo de IRA. Se han sugerido daños tisulares como mecanismos de IRA en la sepsis, junto con hipoperfusión que afecta a la microcirculación renal. Zhou et al [54] encontraron que el 59% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollaron sepsis, 20% desarrolló shock séptico y el 15% desarrolló infección secundaria.

6.3.5 Daño renal a largo plazo: fibrosis renal post Covid-19

En muestras de autopsias, se ha observado que el SARS-CoV-2 infecta directamente las células renales y se asocia con un aumento de la fibrosis renal túbulo-intersticial. Hay un estudio en Stem Cell, que estudian los efectos directos del virus en el riñón independientemente de los efectos sistémicos. Para ello, infectan con SARS-CoV-2 organoides renales derivados de células madre pluripotentes humanas. La secuenciación RNA unicelular indicó lesión y desdiferenciación de las células infectadas con activación de vías de señalización profibróticas. La infección por SARS-CoV-2 también condujo a un aumento de la expresión de la proteína del colágeno 1 en los organoides. El inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2 pudo mejorar la infección de las células renales por el SARS CoV-2. Estos resultados sugieren que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células renales e inducir lesión con fibrosis subsiguiente. Estos datos podrían

explicar tanto la lesión renal aguda en pacientes con COVID 19 como el desarrollo de enfermedad renal crónica en long-COVID [55].

7. VACUNAS

7.1 Tipos de vacunas y respuesta frente a Sars-CoV-2

En una carrera sin precedentes, se han conseguido vacunas efectivas que protegen contra el Covid19 moderado severo aunque no previenen la infección pues no son esterilizantes de las mucosas. Nunca antes se habían desarrollado vacunas con tanta rapidez, y mucho menos preparadas para un uso generalizado. Hay por el momento más de 300 vacunas en desarrollo, de las que un tercio están en fase de ensayos clínicos. Varias han sido aprobadas por los reguladores.

Son de varios tipos:

- Vacunas con ARN y ADN: un enfoque pionero que utiliza ARN o ADN genéticamente modificados para generar una proteína que por sí sola desencadena una respuesta inmunitaria.
- Vacunas con vectores víricos: utilizan un virus genéticamente modificado que no causa la enfermedad, pero da lugar a proteínas coronavíricas que inducen una respuesta inmunitaria.
- Vacunas basadas en proteínas: utilizan fragmentos inocuos de proteínas o estructuras proteínicas que imitan el virus causante de la Covid19 con el fin de generar una respuesta inmunitaria.
- Vacunas con virus inactivados o atenuados: utilizan un virus previamente inactivado o atenuado, de modo que no provoca la enfermedad, pero aun así genera una respuesta inmunitaria.

Hasta enero 2022, cinco vacunas COVID19 han sido aprobadas o autorizadas para su uso de emergencia (Pfizer y Moderna definitivo) en la UE o en los EE.UU (**Tabla 6**). Una explicación más detallada de las vacunas están en otro apartado de Nefrología al Día [56].

- La vacuna de BioNTech/Pfizer, nombre comercial: Comirnaty™ (tozinameran, antes conocido como BNT162b2).

Tabla 6. Vacunas SARS-Cov-2

Vacuna	Fabricante	Tipo	Antígeno	Dosis	Dosificación	Temperatura almacen	Eficacia frente Covid19 grave*	Eficacia global
mRNA-1273	Moderna [US]	mRNA	Proteína de pico(S) de longitud completa con sustituciones de proteína	100ug	2 dosis separadas 28 días	-25-15°C 2-8°C 30 días Temperatura ambiente <12h	100% 14 días después 2ª dosis	92,1 % tras 14 días 1ª dosis 94,1% después 2ª
BNT162b2	Pfizer-BioNTech[US]	mRNA	Proteína de pico(S) de longitud completa con sustituciones de proteína	30ug	2 dosis separadas 21 días	-80-40°C 2-8°C 5 días Temperatura ambiente <1h	89% tras 1ª dosis 100% después 2ª	52% tras 1ª dosis 94,6 % 7 días después 2da dosis
Ad26.Cov2.S	Johnson & Johnson	Vector viral	Vector de adenovirus humano rec serotipo 26 que codifica una proteína Sars Cov 2 estabilizada de longitud completa	5x10 ⁶ partículas virales	1 dosis	(-)20P; 2-8 °C 3 meses	85% después de 28 días, 100% después de 49 días	72% en USA; 66% en Latinoamérica; 57% en Sudáfrica (a los 28 días)
ChAdOx1 (AZD1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Vector viral	Vector adenoviral de chimpancé de replicación deficiente con la proteína SARS-CoV-2S	5x10 ⁶ partículas virales	2 dosis separadas 28 días (en estudio intervalos > 12 semanas)	2-8°C 10 meses	100% 21 días después de primera dosis	64,1 % tras 1ª dosis 70,4% después 2ª
NVX-CoV2373	Novavax Inc(USA)	Subunidad proteica	Proteína s de prefusión de longitud completa recombinante	5ug de proteína y 50ug de adyuvante matriz m	2 dosis	2-8°C 10 meses	Desconocido	89,3 % en UK tras dos dosis 60% en Sudáfrica
CvriCoV	CureVac/GlaxoSmithKline (Germany)	mRNA	proteína de longitud completa estabilizada por prefusión de la proteína S virus Sars-Cov 2	12ug	2 separadas 28 días	2-8°C 3 meses Temperatura ambiente 24 horas	Desconocido	Fase 3 en marcha
Gem-Covid-Vac (SputnikV)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Russia)	Vector viral	Glicoproteína de longitud completa SARS Cov 2 transportada por vectores adenovirales	10 ¹¹ partículas virales por dosis por cada adenovirus recombinante	2 separadas 21 días (primera Ad26segunda rAd2S)	-10P°C (forma líquida); 2-8°C (hielo seco) hasta 6 meses	100% 21 días después de primera dosis	87,6 % 14 días tras 1ª dosis 91,1 % 7 días después de segunda dosis
CoronaVac	Sinovac Biotech (China)	Virus inactivado	Cepa CN02 inactivada de SARS Cov 2 creada a partir de células vero	3ug con adyuvante de hidróxido de aluminio	2 separadas 21 días	2-8°C tiempo no conocido	Desconocido	No publicados datos en fase 3 (eficacia 50-91%)
BBBP-CovV	Sinopharm[2] (China)	Virus inactivado	cepa CN02 inactivada de SARS Cov 2 creada a partir de células vero	4ug con adyuvante de hidróxido de aluminio	2 separadas 21 días	2-8°C tiempo no conocido	Desconocido	No publicados datos en fase 3 (eficacia 79% y 80%)

*La eficacia contra la enfermedad severa incluye hospitalización por Covid y varía con la edad y tiempo de hospitalización

- La vacuna Moderna, también conocida como mRNA-1273.

- La vacuna de AstraZeneca/Universidad de Oxford, nombre comercial: Vaxzevria™/Covishield™ (anteriormente conocida como ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222).

- La vacuna de Johnson & Johnson (Janssen), también conocida como Ad26.COV2.

- La vacuna Novavax de subunidad proteica conocida como NVX-CoV 2373.

7.2 Datos obtenidos de la experiencia clínica durante 2020-2021

Los datos que tenemos sobre vacunación son los siguientes recogidos de informes del CDC americano:

- Todas las vacunas COVID-19 actualmente aprobadas de emergencia o autorizadas en los Estados Unidos y Europa (Pfizer-BioNTech / Comirnaty, Moderna, Janssen [Johnson & Johnson] y Oxford Astra Zeneca) son efectivas contra COVID19, incluso contra enfermedades graves, hospitaliza-

ción y muerte.

- La evidencia disponible sugiere que las vacunas COVID19 actualmente aprobadas o autorizadas son altamente efectivas contra la hospitalización y la muerte por una variedad de cepas, incluidas alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), y delta (B.1.617.2); los datos sugieren una menor efectividad contra la infección confirmada y la enfermedad sintomática causada por las variantes beta, gamma y delta en comparación con la cepa ancestral y la variante alpha. Es necesario realizar un seguimiento continuo de la eficacia de la vacuna frente a variantes. No conocemos aún el efecto sobre ómicron.

- Los datos limitados disponibles sugieren una menor efectividad de la vacuna contra la enfermedad COVID19 y la hospitalización entre personas inmunodeprimidas. Además, numerosos estudios han demostrado una respuesta inmunológica reducida a la vacunación con COVID19 entre personas con diversas afecciones inmunodeficientes.

- El riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas no puede eliminarse por completo mientras exista una transmisión comunitaria continua del virus. Los primeros datos sugieren que las infecciones en personas completamente vacunadas se observan con mayor frecuencia con la variante delta que con otras variantes del SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos muestran que las personas completamente vacunadas tienen menos probabilidades que las personas no vacunadas de adquirir SARS-CoV-2, y las infecciones con la variante delta en personas completamente vacunadas se asocian con resultados clínicos menos graves. Las infecciones con la variante delta en personas vacunadas tienen potencialmente una transmisibilidad más reducida que las infecciones en personas no vacunadas, aunque se necesitan estudios adicionales. De momento ómicron parece mucho más transmisible.

- La indicación de vacunación en adolescentes ha demostrado ser segura y eficaz y la de niños de 5-11 años los primeros datos han confirmado lo mismo habiendo sido ya autorizado.

- La vacunación completa frente ómicron con dos dosis (o

una de Janssen) es insuficiente, siendo necesaria una tercera dosis o booster y una cuarta en inmunosuprimidos.

7.3 Pérdida de eficacia de la vacuna mRNA

Cuatro grandes estudios muestran una disminución de la inmunidad contra el SARS-CoV-2 unos meses después de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2. Un estudio en Qatar sobre 947.035 personas [57] encuentra que la efectividad estimada de BNT162b2 contra cualquier infección por SARS-CoV-2 fue insignificante en las primeras 2 semanas después de la primera dosis, aumentó al 36,8% en la tercera semana después de la primera dosis y alcanzó su pico de 77,5% en el primer mes después de la segunda dosis. La eficacia disminuyó gradualmente a partir de entonces y la disminución se aceleró después del cuarto mes para alcanzar aproximadamente el 20% en los meses 5 a 7 después de la segunda dosis. No obstante la protección contra la hospitalización y la muerte persistió 6 meses después de la segunda dosis.

Otros dos trabajos [58][59] encuentran también una disminución similar de los anticuerpos neutralizantes a la vacuna BNT162b2 4-6 meses después de la vacunación. Un estudio en la revista Science sobre 780.000 personas en EEUU señala que la protección de las vacunas de Pfizer, Moderna y Janssen frente a la infección cayó, como media, del 87,9% al 48,1 % entre febrero y octubre de 2021, siendo la monodosis de Janssen la que más perdió (hasta el 13,1 %) [60].

Y también tenemos datos en España [61], que de nuevo evidencian pérdida de la efectividad de la vacuna (EV) en residentes en centros de mayores de 65 años que se vacunaron en marzo respecto a los vacunados en mayo (síntomas entre 1 de julio y 15 de agosto de 2021). En los vacunados en marzo, la EV disminuye a 58%, 64%, 65% y 77%, para infección, infección sintomática, hospitalización y defunción respectivamente.

7.4 Tercera dosis (booster shot): claramente necesaria y eficaz

La pérdida de efectividad vacunal comentada ha conducido a la indicación de una tercera dosis de la vacuna. Ya conocíamos que en muchos estudios se había evidenciado

que en las personas inmunodeprimidas la efectividad de la vacuna es menor en comparación con los pacientes inmunocompetentes. De hecho las personas inmunodeprimidas que reciben vacunas de ARNm deben recibir 3 dosis y un refuerzo 6 meses después de la tercera dosis, de acuerdo con las recomendaciones de los CDC [62].

Hay varios estudios que demuestran como una tercera dosis protege contra infección, hospitalización y muerte. Un estudio en Israel sobre 4.696.865 personas mayores de 16 años que habían recibido dos dosis de BNT162b2 al menos 5 meses antes, demuestra que la tasa de infección fué menor en el grupo que recibió tercera dosis que en el grupo sin refuerzo con un factor de aproximadamente 10 (rango en cinco grupos de edad, 9 a 17,2). Las tasas de enfermedad grave fueron menor en el grupo de refuerzo por un factor de 17,9 entre los mayores de 60 años y por un factor de 21,7 entre los de 40 a 59 años. Entre los mayores de 60 años o más, la mortalidad fue menor con un factor de 14,7 [63]. Otra publicación [64] encuentran una muy importante elevación de anticuerpos neutralizantes después de la tercera dosis 15-20 veces superior a lo obtenido con la segunda dosis para cualquier rango de edad.

Finalmente hay un importante estudio que compara las consecuencias clínicas de la vacunación con una tercera dosis respecto a los vacunados con dos dosis. Estudian 1.158.269 individuos (mayores de 12 años) divididos en dos grupos de 728.321. La evaluación de la eficacia de la vacuna 7 días después de recibir la tercera dosis, en comparación con solo dos al menos 5 meses antes, se estimó en una reducción del 93% para el ingreso hospitalario, 92% para enfermedad grave y 81% para muerte por Covid19 [65].

Por consiguiente, la tercera dosis de vacuna es eficaz para reducir las complicaciones graves relacionadas con el COVID19 en pacientes que han recibido dos dosis de la vacuna al menos 5 meses antes.

7.5 Vacunación heteróloga

Un número cada vez mayor de estudios clínicos, respaldados por evidencia en mundo real, ahora han analizado la posibilidad de usar dos vacunas COVID19 diferentes, ya

sea para la primera y segunda dosis que se conoce como vacunación primaria heteróloga, o usar una tercera dosis de una vacuna COVID19 diferente como refuerzo de 3 a 6 meses después de un ciclo de vacunación primaria (refuerzo heterólogo).

La evidencia de estudios sobre vacunación heteróloga sugiere que la combinación de vacunas de vector viral y vacunas de ARNm produce buenos niveles de anticuerpos contra el virus COVID19 y una respuesta de células T más alta que usando la misma vacuna (vacunación homóloga) ya sea en régimen primario o de refuerzo. En general, los regímenes heterólogos fueron bien tolerados.

Podría considerarse la administración de una vacuna de vector adenoviral como segunda dosis después de una vacuna de ARNm si existe un problema con la disponibilidad de vacunas de ARNm, pero según los datos limitados disponibles, puede ser menos ventajoso desde un punto de vista inmunológico que la secuencia opuesta.

Las recomendaciones técnicas y consejos sobre vacunación primaria y de recuerdo heteróloga de COVID-19 pueden encontrarse en las informaciones de la EMA y CDC [66].

7.6 Vacunación en adolescentes

La vacunación en adolescentes ya se ha completado en millones de jóvenes. Dos estudios prospectivos aleatorizados con vacuna de Pfizer [67] en 2260 y Moderna [68] en 3732 han demostrado que las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 y tuvieron un perfil de seguridad aceptable en adolescentes. La respuesta inmune fue similar a la de los adultos jóvenes y la vacuna fue 100% eficaz para prevenir Covid-19.

7.7 Vacunación en niños

La vacunación en niños pequeños con un tercio de la dosis de adolescentes ha sido objeto de mucha controversia basada en que los niños no tienen enfermedad grave y el balance riesgo beneficio pudiera estar discutido. De hecho solamente 0,1% a 1,9% de los niños que tienen COVID-19 necesitan hospitalización en Estados Unidos. No obstante, muchos niños todavía padecen enfermedades graves a causa del COVID-19 y hay cantidades significativas de hospitalizaciones de niños.

El mejor pronóstico en niños se ha explicado por una menor expresión de la ECA2 en los sistemas respiratorio y vascular.

Los factores de riesgo para que un niño desarrolle COVID-19 grave o fallezca, son:

- Edad menor a un año.
- Sobrepeso u obesidad en adolescentes.
- Comorbilidades, enfermedades cardíacas, pulmonares, metabólicas, inmunodeficiencias, cáncer.
- Síndrome de Down.
- Bajo nivel socioeconómico.

Además hay muchas preocupaciones sobre las consecuencias a largo plazo en los niños de una infección grave por COVID19, es decir, daño pulmonar o cardíaco o daño a algún otro órgano. La vacunación de los niños reduce las transmisiones y facilita mantener las escuelas abiertas.

La FDA y los asesores de los CDC analizaron las relaciones riesgo-beneficio de la vacunación en niños y las respuestas fueron rotundamente sí (tan solo una abstención de 30).

A diferencia de la vacuna para personas mayores de 12 años esta vacuna de tapón naranja tiene una mayor estabilidad. Se puede almacenar en el refrigerador hasta 10 semanas y no requiere almacenamiento ultrafrío pues aunque la formulación ha cambiado, el ingrediente activo sigue siendo el mismo.

Los estudios para niños de 5-11 años se han realizado con la vacuna de Pfizer. En el ensayo de fase 2-3, los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir dos dosis de la vacuna BNT162b2 en dosis de 10 microgramos identificadas en la fase 1. Las respuestas inmunitarias 1 mes después de la segunda dosis de BNT162b2 se vincularon inmunológicamente con las de los jóvenes de 16 a 25 años que recibieron dos dosis de 30 µg de BNT162b2. Se evaluó la eficacia de la vacuna contra Covid19 a los 7 días o más después de la segunda dosis. Se asignó al azar a un total de 2268 niños para recibir la vacuna BNT162b2 (1517 niños) o placebo (751 niños). En el punto de corte de los datos, la

mediana de seguimiento fue de 2,3 meses. En los niños de 5 a 11 años, como en otros grupos de edad, la vacuna BNT162b2 tuvo un perfil de seguridad favorable. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Un mes después de la segunda dosis, la relación media geométrica de los títulos neutralizantes del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo en niños de 5 a 11 años con respecto a los de 16 a 25 años fue 1,04 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,93 a 1,18). Se informó infección con Covid-19 con inicio 7 días o más después de la segunda dosis en tres receptores de la vacuna BNT162b2 y en 16 receptores de placebo (eficacia de la vacuna, 90,7%; IC del 95%, 67,7 a 98,3). Se encontró que un régimen de vacunación Covid19, que consiste en dos dosis de 10 µg de BNT162b2 administradas con 21 días de diferencia, es seguro, inmunogénico y eficaz en niños de 5 a 11 años de edad [69].

7.8 Miocarditis y vacunas

El CDC informó que algunas vacunas ARNm están asociadas con miocarditis, principalmente en individuos masculinos más jóvenes unos días después de la segunda vacunación, con una incidencia de aproximadamente 8 casos por millón con Pfizer y 19,8 con Moderna [70]. Un estudio de 884.828 personas en Israel encuentra 27 / millón de población en personas vacunadas con BNT162b2 [71].

Un estudio de serie de casos realizado en Inglaterra en mayores de 16 años vacunados 1 a 18 días antes contra COVID19 con adenovirus (ChAdOx1, n = 20.615.911) o con ARN mensajero (BNT162b2, n = 16.993.389; ARNm-1273, n = 1.006.191) se comparó con aquellos con una prueba positiva para el SARS-CoV-2 (n = 3.028.867). Encontraron mayores riesgos de miocarditis asociados con la primera dosis de vacunas ChAdOx1 y BNT162b2 y la primera y segunda dosis de la vacuna mRNA-1273 durante el período de 1 a 28 días después de la vacunación y después de una prueba positiva de SARS-CoV-2. Estimaron dos (ChAdOx1), uno (BNT162b2) y seis (ARNm-1273) eventos de miocarditis por 1 millón personas vacunadas, en los 28 días posteriores a una primera dosis y diez eventos de miocarditis por millón de vacunados en los 28 días posteriores a una segunda dosis de ARNm-1273. Esto comparado con 40 eventos de mio-

carditis adicionales por 1 millón de pacientes en los 28 días posteriores a una prueba positiva de SARS-CoV-2. También observaron un mayor riesgo de pericarditis y arritmias cardíacas después de una prueba de SARS-CoV-2 positiva. Los análisis de subgrupos por edad mostraron un mayor riesgo de miocarditis asociado con las dos vacunas de ARNm solo en los menores de 40 años [70].

Existen varias teorías sobre la causa de estas miocarditis en un pequeño grupo de receptores.

- La proteína de pico en sí misma podría ser la culpable, ya que tiene algunas similitudes con las proteínas del músculo cardíaco; pudiera ser que los anticuerpos neutralizantes creados en respuesta a la vacunación pueden comenzar a atacar esas proteínas cardíacas. O podría involucrar el procesamiento de ARNm en las células del músculo cardíaco.

- Otra teoría es que si la vacuna se inyecta directamente en una vena, puede ir directamente al músculo cardíaco y provocar una respuesta inflamatoria. La inyección intravenosa de la vacuna Pfizer / BioNTech en ratones indujo miocarditis y pericarditis.

- Dado que la miocarditis ocurre con más frecuencia entre los hombres más jóvenes, los investigadores también han especulado que la testosterona también puede desempeñar un papel, aumentando la respuesta inflamatoria dado que los hombres jóvenes tienen niveles más altos de la hormona.

La presentación clínica de miocarditis es generalmente leve, con resolución en la mayoría de los casos, a juzgar por los síntomas clínicos, los marcadores inflamatorios, la elevación de la troponina, la normalización electrocardiográfica y ecocardiográfica y una duración relativamente corta de estancia en el hospital. La fracción de eyección fue normal o levemente reducida en la mayoría de las personas pero severamente reducida en un 3% de las personas en alguna serie [72].

7.9 Vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica

Entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), el porcentaje de pacientes con enfermedad crítica por Covid19

en la primera ola fue superior al de los otros grupos debido a las múltiples comorbilidades y a su sistema inmunológico deteriorado incluso en pacientes sometidos a trasplante renal. Se han redactado múltiples guías y normas nacionales e internacionales en relación con Covid19 y pacientes renales. El lector puede encontrar una amplia información en el apartado Información actualizada sobre el Covid19 de la Sociedad Española de Nefrología [73] y así como en las publicaciones en Nefrología de Sequera y cols, Arenas y cols, López y cols, y Sánchez Alvarez y cols [74][75][76][77].

Hay muchos estudios sobre la vacunación en estos pacientes pero queremos resaltar el estudio SENCOVAC, de la Sociedad Española de Nefrología [78]. Se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico en el que incluyeron cuatro cohortes de pacientes: receptores de trasplante renal (TR), hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y ERC no diálisis de 50 centros españoles. Al inicio del estudio y el día 28 después de la última dosis de vacuna, se midieron los anticuerpos anti-Spike y se compararon entre las cohortes. Se analizaron los factores asociados con el desarrollo de anticuerpos anti-Spike. El estudio comprende 1746 participantes: 1116 HD, 171 DP, 176 pacientes con ERC no diálisis y 283 receptores de TR. La mayoría de los pacientes (98%) recibieron vacunas de ARNm. Al menos una reacción a la vacuna se desarrolló después de la primera dosis en 763 (53,5%) y después de la segunda dosis en 741 (54,5%). Los anticuerpos anti-Spike se midieron en los primeros 301 pacientes. A los 28 días, el 95% de los pacientes habían desarrollado anticuerpos: 79% de TR, 98% de HD, 99% de DP y 100% de pacientes con ERC no diálisis ($p < 0,001$). En un análisis multivariado ajustado, la ausencia de una respuesta de anticuerpos se asoció de forma independiente a TR (OR 20,56, $p = 0,001$) y a la vacuna BNT162b2 (Pfizer) (OR 6,03, $p = 0,023$). Los autores concluyen que la tasa de desarrollo de anticuerpos anti-Spike después de la vacunación en pacientes con TR fue baja, pero en otros pacientes con ERC se acercó al 100%; lo que sugiere que los pacientes con TR que reciben antimetabolitos requieren medidas de aislamiento persistentes y dosis de refuerzo de la vacuna Covid19.

El estudio RECOVAC [79] es un estudio multicéntrico

prospectivo, controlado, que incluyó a 162 participantes con ERC en estadios 4/5 (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), 159 participantes en diálisis, 288 receptores de TR y 191 controles. Los participantes recibieron 2 dosis de la vacuna mRNA-1273 COVID-19 (Moderna). Los receptores de trasplantes tuvieron una tasa de seroconversión significativamente más baja en comparación con los controles (56,9 % versus 100 %, $P < 0,001$), especialmente poco respondedores aquellos con ácido micofenólico, pero también una edad más alta, una concentración más baja de linfocitos, una TFGe más baja y un tiempo más corto después del trasplante. Los receptores de trasplantes también mostraron títulos significativamente más bajos de anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T en comparación con los controles. Aunque se observó una alta tasa de seroconversión para los participantes con ERC 4/5 (100 %) y en diálisis (99,4 %), las concentraciones medias de anticuerpos en la cohorte ERC 4/5 y la cohorte de diálisis fueron más bajas que en los controles (2405 [IC 1287-4524] y 1650 [698-3024] frente a 3186 [1896-4911] BAU/ml, $P = 0,06$ y $P < 0,001$, respectivamente). No se observaron problemas de seguridad específicos.

Un metanálisis de 32 estudios encuentra que la tasa de inmunogenicidad entre los pacientes que recibieron diálisis fue del 41% después de la primera dosis y del 89% después de la segunda dosis. La diabetes puede ser un factor de riesgo de falta de respuesta en la población en diálisis [80].

Por tanto, parece concluirse con estos estudios que la respuesta inmunitaria tras la vacunación en pacientes con ERC y en diálisis es casi comparable a la de los controles. Por el contrario, los receptores de TR tienen una respuesta pobre. En este último caso, se justifica el desarrollo de grupos de pacientes de estrategias alternativas de vacunación, lo que indicará seguramente una cuarta vacunación de refuerzo.

8. TRATAMIENTOS DE LA INFECCIÓN COVID-19

Desde el inicio de la pandemia, ha habido múltiples informaciones sobre eficacia de diferentes tratamientos. En la (Tabla 7) se encuentran los estudios prospectivos aleatorizados hasta el 30 de septiembre de 2021 informados por la OMS (Pan American Health Organization) [81]. Comen-

Tabla 7 : Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) en COVID-19

Intervención	Número de estudios ECCAs	Resultado
Corticosteroides	18	Positivo
Remdesivir	5	Positivo con certeza baja
Hidroxicloroquina	49	No beneficios. Posible perjuicio
Interferón beta 1-a y	4	No beneficios
Lopinavir-ritonavir	16	No beneficios
Azitromicina/Doxiciclina	10-feb	No beneficios
Plasma de convalecientes	24	No beneficio. Posible efectos adversos graves
Tocilizumab	26	Reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación invasiva
Sarilumab	9	Baja evidencia de reducción de ventilación invasiva
Anakinra	2	Dudosa evidencia en enfermedad no grave
Molnupiravir	0	Interim análisis 50% reducción hospitalización
Colchicina:	7	No evidencia clara de beneficios
Ivermectina	33	No evidencia clara de beneficios
Favipiravir:	15	No beneficios
Sofosbuvir con o sin daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir o ravidasvir	13	No evidencia clara de beneficios
Baricitinib	2	Evidencia moderada de mejoría en enfermedad moderada grave
REGEN-COV (casirivimab e imdevimab):	5	Evidencia de reducción de infecciones y beneficio en fase inicial de enfermedad
Bamlanivimab con o sin etesevimab:	6	Evidencia de reducción de infecciones y beneficio en fase inicial de enfermedad
Sotrovimab	1	Baja evidencia de mejoría en fase inicial de enfermedad leve
Regdanvimab	2	Baja evidencia de mejoría en fase inicial de enfermedad leve
Proxalutamide:	4	Baja evidencia de mejoría enfermedad leve moderada
Dapagliflozina:	1	Baja evidencia en reducción de mortalidad en hospitalizados con riesgo
Trasplante de células madre mesenquimatosas	4	Baja evidencia de reducción de mortalidad en enfermedad grave a crítica
Corticosteroides inhalados	4	Evidencia moderada baja de acortamiento de síntomas y quizás hospitalizaciones
Fluvoxamina	2	Baja evidencia de reducción de hospitalizaciones en enfermedad leve
Lenzilumab	1	Baja evidencia sobre mejoría en pacientes graves
Enoxaparina	7	No diferencia entre dosis intermedias, completas o profilácticas
Aspirina	2	No beneficio
Rivaroxaran	1	No beneficio
AINES	1	No asociado a aumento de mortalidad
IECA/ARB	5	Baja evidencia de aumento en la mortalidad

tamos solo alguno de los más importantes [82].

Corticosteroides

El conjunto de evidencia sobre los corticosteroides incluye 18 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) y muestra que la administración de dosis bajas y moderadas (la dosis utilizada en el estudio RECOVERY fue dexametasona 6 mg diarios por vía oral o intravenosa durante 10 días) probablemente reducen la mortalidad en pacientes con infección grave por COVID19. Los resultados se mantuvieron uniformes tras agregar al análisis estudios en los que pacientes con SDRA de otras etiologías recibieron corticosteroides o manejo estándar de forma aleatoria. Esquemas con dosis más altas (por ejemplo dexametasona 12 mg por día) probablemente resulten más efectivos pero no ha sido demostrado [83] [84].

Corticosteroides inhalados

Los resultados de cuatro ECCA sugieren que los corticosteroides inhalados probablemente mejoran el tiempo de resolución de los síntomas y podrían reducir las hospitalizaciones. Sin embargo, la certeza en la evidencia es de mode-

rada a baja y sus efectos sobre otros desenlaces importantes son inciertos. Se necesita más información.

Anticoagulación

Se trata de una aproximación racional teniendo en cuenta que las complicaciones trombóticas (arteriales y venosas) son comunes en pacientes hospitalizados con COVID-19 y son un predictor independiente de mal pronóstico. Asimismo los trombos microvasculares también contribuyen a la disfunción orgánica, incluido el SDRA. La patogénesis de la trombosis en COVID19 está íntimamente relacionada con la respuesta inflamatoria al virus, la infección endotelial, la activación y la lesión, así como con la hipercoagulabilidad.

Para los pacientes no críticos hospitalizados con COVID-19, la heparina en dosis terapéuticas parece beneficiosa, con una alta probabilidad de reducir la necesidad de soporte de órganos y la progresión a la intubación y muerte, independientemente de los resultados del dímero-D [85]. Los resultados de más ensayos controlados aleatorios posteriores también han respaldado el papel de la heparina en dosis terapéuticas en esta cohorte. Por el contrario, en pacientes en estado crítico, la heparina en dosis terapéuticas no mejoró los resultados y hubo una alta probabilidad de daño [86]. El ensayo INSPIRATION no demostró el beneficio de las dosis intermedias de heparina en comparación con las dosis bajas convencionales en este grupo de pacientes en estado crítico [87].

No está clara la anticoagulación prolongada después del alta hospitalaria. En pacientes no seleccionados hospitalizados con COVID19, las tasas de tromboembolismo venoso (TEV) notificadas después del alta hospitalaria fueron bajas, lo que, junto con el riesgo de hemorragia, arroja dudas sobre si la trombopprofilaxis posterior al alta está justificada. No obstante el ensayo MICHELLE ha informado que en pacientes con un alto riesgo de TEV y un bajo riesgo de hemorragia, el rivaroxabán en dosis bajas después del alta es eficaz para reducir los eventos trombóticos y la muerte relacionada con la trombosis con un bajo riesgo de hemorragia mayor [88].

Ivermectina

Es un medicamento muy conocido que está aprobado

como antiparasitario. Se usa ampliamente en países de ingresos bajos y medianos para tratar infecciones por gusanos. También se usa para el tratamiento de sarna y piojos, es uno de los medicamentos esenciales de la OMS. La ivermectina en las dosis usuales (0,2–0,4 mg/kg) se considera extremadamente segura para su uso en humanos. Además de su actividad antiparasitaria, se ha observado que tiene propiedades antivirales y antiinflamatorias, lo que lleva a una lista cada vez mayor de indicaciones terapéuticas.

Aunque hay muchos estudios y metanálisis sobre el beneficio de la ivermectina en el COVID19 no ha sido aún aprobada para esta indicación y de hecho la OMS solo la considera para estudios prospectivos.

El más reciente metanálisis de 15 ensayos encontró que la ivermectina redujo el riesgo de muerte en comparación con la ausencia de ivermectina (cociente de riesgos promedio 0,38, intervalo de confianza del 95 % 0,19–0,73; $n = 2438$; $I^2 = 549\%$; evidencia de certeza moderada). Este resultado se confirmó en diferentes métodos de análisis. Con una evidencia de certeza baja el metanálisis encontró que la profilaxis con ivermectina redujo la infección por COVID19 en un promedio del 86 % (95 % de confianza intervalo 79%–91%). No hay efecto beneficioso sobre la necesidad de ventilación mecánica [89].

Tocilizumab (RoActemra, Roche Pharma AG)

Es un mAb IgG1 humanizado recombinante que se une específicamente a receptores unidos a la membrana para IL-6 (sIL-6R y mIL-6R), por lo que inhibiendo esta vía de señalización reduce la actividad proinflamatoria de la IL6.

Malgie y cols. en un metanálisis de 10 estudios observacionales totalizando 1.358 pacientes que evaluaron el efecto de tocilizumab en la mortalidad de pacientes con COVID19, mostraron que la mortalidad fue un 12 % menor en el grupo de pacientes que recibieron tocilizumab aunque estos resultados requieren confirmación en ensayos controlados aleatorios (ECA) [90]. En otra revisión de Arthur y cols., los investigadores analizaron 10 ECA: Los resultados demostraron que el uso de tocilizumab se asoció con una disminución de la mortalidad de 24,4 % vs. 29,0. También tocilizumab re-

dujo la necesidad de ventilación mecánica pero no el número de admisiones en la UCI [91]. Sin embargo, los resultados de un ensayo de fase 3 fueron contradictorios. El estudio NCT04320615 no presentó diferencia entre los grupos de tocilizumab y placebo [la mortalidad al día 28 fue 19,7 % – el grupo de tocilizumab y 19,4 % – el grupo de placebo [92].

En general se considera el uso de tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID19 con hipoxia y signos de laboratorio de inflamación significativa.

Remdesivir

Es un inhibidor de la replicación viral, aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19. En el estudio Solidaridad de la OMS, el remdesivir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la mortalidad global, la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la duración de la estancia hospitalaria. En este estudio también se vio ausencia de efecto clínico de hidroxicloroquina, lopinavir, e interferón [93]. Tras combinar dichos resultados con otros cuatro ECCA, se observó que el remdesivir podría reducir la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y mejorar el tiempo de resolución de los síntomas [94]. Sin embargo, la certeza en la evidencia es baja y se necesitaba más información para confirmar estas conclusiones.

Hay un estudio más reciente aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes no hospitalizados con Covid19 que habían comenzado los síntomas en los 7 días anteriores y que tenían al menos un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad (edad ≥ 60 años, obesidad o ciertas condiciones médicas coexistentes). Los pacientes fueron asignados al azar para recibir remdesivir intravenoso (200 mg el día 1 y 100 mg los días 2 y 3) o placebo. El criterio principal de valoración de la eficacia fue una combinación de hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con la COVID19 en el día 28. Los resultados fueron hospitalizaciones o muertes por cualquier causa relacionadas con la COVID19 en 2 pacientes (0,7 %) en el grupo de remdesivir y en 15 (5,3 %) en el grupo de placebo concluyendo un riesgo 87% menor de hospitalización o muerte que el placebo [95].

No obstante, la necesidad de administrar remdesivir por vía intravenosa durante 3 días consecutivos plantea importantes obstáculos logísticos para un sistema sanitario que ya está sometido a estrés. No conocemos los efectos sobre ómicron.

Hidroxiclороquina, interferón beta 1-a, lopinavir-ritonavir y plasma de convalecientes

El conjunto de evidencia no muestra beneficios. Incluso la evidencia sobre hidroxiclороquina sugiere que su utilización probablemente genere un incremento en la mortalidad [93].

Los resultados de 24 ECA que evaluaron el uso de plasma de convalecientes en pacientes con COVID19, incluido el estudio RECOVERY que incorpora 11.558 pacientes [96] mostraron ausencia de reducción de la mortalidad, ausencia de reducción en la necesidad de ventilación mecánica invasiva y ausencia de mejoría en el tiempo de resolución de los síntomas con certeza moderada. En pacientes leves, el plasma de convalecientes podría no reducir las hospitalizaciones con certeza baja. El plasma de convalecientes probablemente se asocia a un aumento en los eventos adversos graves con certeza moderada. No se observó un efecto diferencial entre aquellos pacientes tratados rápidamente (menos de 4 días desde el inicio de los síntomas) y aquellos con enfermedad más avanzada al iniciar dicho tratamiento [97] [98].

Anticuerpos monoclonales:

Bamlanivimab/etesevimab (Lilly), casirivimab/imdevimab(Regeneron), sotrovimab (GSK/Vir), evusheld (AZ)

Actúan sobre el pico S del virus. La EMA ha recomendado la autorización. Se trata de tratamientos que han de utilizarse durante las primeras fases de la infección, en pacientes de riesgo que no requieran oxígeno suplementario. Deben administrarse por vía intravenosa o subcutánea (Ronapreve) En los estudios sobre ómicron tan solo sotrovimab (GSK) parece ser efectivo y quizás también evusheld [99] [100] [101] [102] [103].

ANTIVIRALES

Molnupiravir (Lagevrio, Merck)

Es un análogo de nucleósido que induce mutaciones fatales en el genoma SARS-CoV-2; también ha demostrado actividad in vitro contra todas las variantes virales clínicamente significativas. En un estudio respaldado por el fabricante de pacientes adultos no vacunados de alto riesgo con COVID19 leve a moderado, el medicamento redujo las tasas de hospitalización o mortalidad por todas las causas en aproximadamente un 30% [104]. Debido a la preocupación sobre la posible mutagenicidad, no se recomienda molnupiravir durante el embarazo; y debido a la posible toxicidad para los huesos, cartílagos o ambos, el medicamento no ha sido autorizado para niños o adolescentes menores de 18 años. La dosis es de cuatro cápsulas de 200 mg dos veces al día durante 5 días. Los efectos secundarios se han limitado a una leve disminución de la hemoglobina.. No son necesarios ajustes renales o hepáticos y no se han identificado interacciones farmacológicas. Un comité asesor de la FDA también expresó sus preocupaciones sobre la capacidad potencial del fármaco para generar mutantes virales preocupantes. De hecho el molnupiravir preocupa en particular a la FDA y sus asesores lo suficiente como para que la agencia haya indicado a los médicos que lo usen solo si los agentes alternativos están contraindicados o no están disponibles. Este consejo presumiblemente coloca al molnupiravir como la última opción actual entre los agentes disponibles.

Nirmatrelvir (Paxlovid, Pfizer)

Es un inhibidor de la proteasa viral con actividad in vitro esperada contra todas las variantes del SARS-CoV-2 clínicamente significativas hasta la fecha. En estudio inédito financiado por el fabricante, nirmatrelvir reforzado con ritonavir, inhibidor de CYP3A, redujo las tasas de hospitalización o muerte por cualquier causa en casi un 90% entre los pacientes adultos no vacunados de alto riesgo ambulatorios con COVID19 leve a moderado confirmado. Se está llevando a cabo un estudio en el que participaron adultos vacunados de riesgo estándar. El medicamento también ha sido autorizado para niños y adolescentes no vacunados de 12 años o más. El

régimen de dosificación consta de dos comprimidos de nirmatrelvir de 150 mg y un comprimido de ritonavir de 100 mg tomados juntos dos veces al día durante 5 días. La insuficiencia renal requiere una reducción de la dosis; los pacientes con enfermedad hepática o renal grave no deben recibir tratamiento. La coadministración con fármacos metabolizados por CYP3A o aquellos que inducen la enzima puede ser peligrosa. Dado que tanto la ciclosporina, el tacrolimus y los mTORi (sirolimus y everolimus) dependen en gran medida del metabolismo de CYP3A, sus niveles plasmáticos tras la exposición a ritonavir aumentarán significativa y rápidamente. Hasta la fecha, no se han asociado efectos adversos específicos con nirmatrelvir más ritonavir [105] [106].

9. ÓMICRON

Recientemente apareció una nueva variante que nos obliga a precisar algunos datos con un apartado al final de esta publicación. A fines de noviembre de 2021, la identificación de la variante ómicron del SARS-CoV-2 en Sudáfrica y Botswana, ha vuelto a cambiar la trayectoria de la pandemia. Los datos confirman que esta variante es sustancialmente más transmisible que la variante delta provocando un aumento exponencial de casos en todo el mundo. Además es capaz de una evasión inmune significativa (es decir, evade la protección inmune proporcionada por anticuerpos de vacunas o infección por CoV-2). Desde que se identificó inicialmente, ómicron se ha detectado en más de 90 países acumula más de 50 mutaciones, incluidas aproximadamente 32 en las proteínas de la espícula que es la que reconocen los anticuerpos disminuyendo potencialmente la inmunidad.

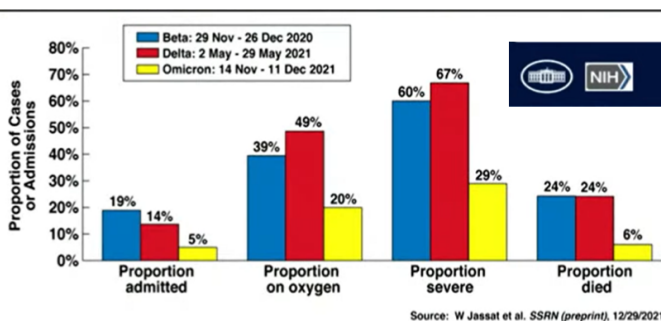
En datos de Pfizer, pero también de Moderna, se ha visto que la reducción en la protección en personas vacunadas con dos dosis se corrigió casi totalmente con una tercera dosis así que es posible obtener una buena protección contra esta nueva variante al recibir una vacuna de refuerzo [107]. Aun así, dos dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) brindan un 70% de protección contra las complicaciones graves de COVID-19 que requieren hospitalización, pero solo un 33% de protección contra la infección sintomática confirmada por laboratorio del SARS-CoV-2 (basado en datos de un informe revisado por pares de 581 casos de ómicron sintomá-

ticos, 56.439 casos delta y 130.867 controles negativos en la prueba) [108]. Esta variante asimismo parece resistente a anticuerpos monoclonales con la excepción del sotrovimab y al plasma de convalecientes que se han recuperado de la infección.

Es importante el hecho de que la variante de ómicron no tiene mutaciones en partes de su genoma que son los objetivos de otros aspectos de la inmunidad inducida por la vacuna, incluyendo células T. Estas células son parte de la segunda línea de defensa del cuerpo y generalmente son más difíciles de escapar para los virus. Si bien las células T no pueden prevenir la infección, ayudan a proteger contra enfermedades más graves y la muerte. Se ha visto en algunos estudios que la variante ómicron se replica 70 veces más rápido en tráquea y bronquios y 10 veces menos en tejido pulmonar que la delta a las 24 horas de la infección, lo que podría indicar una menor severidad de la enfermedad [109]. De hecho en los datos que tenemos hasta el momento la enfermedad por ómicron raramente requiere asistencia respiratoria con bajo número de pacientes con neumonía y una estancia hospitalaria de 2-3 días comparado con 8 días en las variantes anteriores. Un ejemplo en Sudáfrica de las complicaciones comparativas de las variantes beta, delta y ómicron puede verse en la (Figura 4),

Figura 4 : Ómicron es menos severo

Provincia de Guateng , Sudafrica: evolución de los casos de Sars-Cov2 durante las olas con dominio Beta-, Delta-, y Ómicron



tanto para admitidos en hospital, como para necesidades de oxígeno, enfermedad severa o muerte [110]. Estos datos han sido corroborados en diferentes países. Así en el Reino Unido el riesgo de acudir a urgencias o ser admitido en el hospital es un 50% más bajo con ómicron que con delta y el riesgo de ser admitido en la UCI un 83% menor en un estudio canadiense. En pacientes no vacunados se ha visto enfermedad moderada severa con más prevalencia.

Ómicron, con su grado extraordinario y sin precedentes de eficiencia de transmisibilidad, finalmente infectará a casi todos.

10. COVID19 PERSISTENTE

Las secuelas del Covid19 afectan a las personas que lo han padecido aunque no necesariamente hayan sido hospitalizadas. Múltiples síntomas como disnea, fatiga, cansancio, tos, pérdida de concentración, mialgias, parestesias..... etc. no se comprenden aún bien y de ahí la importancia de una consulta interdisciplinar. En parte pueden ser debidas al efecto directo del virus (citoquinas, hipoxia, inflamación, neurotropismo..) o también a efectos indirectos sobre la salud mental [111].

La COVID19 aguda suele durar hasta 4 semanas desde el inicio de los síntomas, más allá de las cuales la replicación competente del SARS-CoV-2 no ha sido aislado. La COVID19 postaguda o persistente se define como síntomas persistentes y/o complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas.

Entre las personas con un diagnóstico previo de COVID19, las estimaciones de la prevalencia de secuelas oscilan entre el 5 % entre las personas no hospitalizadas y el 80 % entre las personas hospitalizadas.

10.1. Síntomas frecuentes del Covid19 persistente

En la (Figura 5), se resumen los síntomas comunes observados en el post-agudo de COVID19. Se pueden experimentar diferentes combinaciones de los siguientes síntomas :

- Cansancio o fatiga
- Dificultad para pensar o concentrarse (a veces denomi-

FIGURA 5 : SÍNTOMAS COMUNES DEL COVID PERSISTENTE



Fatiga
Disminución de la calidad de vida
Debilidad muscular
Dolor en las articulaciones



Palpitaciones
Dolor torácico



Disnea
Tos
Requerimiento persistente de oxígeno



Tromboembolismo



Ansiedad/depresión
Trastornos del sueño
Síndrome de estrés posttraumático (SEPT)
Alteraciones cognitivas (niebla cerebral)
Dolor de cabeza



Enfermedad Renal crónica

nada “niebla mental”)

- Dolor de cabeza
- Pérdida del olfato o del gusto
- Mareos al estar de pie
- Palpitaciones del corazón (latidos rápidos o fuertes)
- Dolor en el pecho
- Dificultad para respirar
- Tos
- Dolor articular o muscular
- Depresión o ansiedad
- Caída de pelo
- Fiebre
- Malestar post-esfuerzo (síntomas que empeoran después de actividades físicas o mentales)

10.2. Fisiopatología de los síntomas del Covid19 persistente

Ya hemos visto que los mecanismos fisiopatológicos predominantes de la COVID19 aguda incluyen: toxicidad viral directa; daño endotelial y lesión microvascular; desregula-

ción del sistema inmunitario y estimulación de un estado hiperinflamatorio; hipercoagulabilidad con microtrombosis y macrotrombosis.

Los posibles mecanismos que contribuyen a la fisiopatología de la COVID19 persistente incluyen los cambios en la fisiopatología específica del virus, alteraciones inmunológicas habiéndose descritos autoanticuerpos y daño inflamatorio consecuencia de la infección aguda y finalmente secuelas esperadas de enfermedad postcrítica tras estancias en la UCIs con alteraciones físicas, cognitivas y psiquiátricas después de la enfermedad. Además, similar a estudios previos de pacientes que tuvieron SARS 25-30% de los cuales experimentaron infecciones secundarias los sobrevivientes de COVID19 agudo pueden tener un mayor riesgo de infecciones con bacterias, hongos (aspergilosis pulmonar) u otros patógenos. Sin embargo, estas infecciones secundarias no explican las secuelas persistentes y prolongadas del COVID19 de larga duración.

10.3. Covid19 persistente y enfermedad renal

Ya hemos comentado como la IRA con sustitución de la función renal ocurre en 5% de todos los pacientes hospitalizados y 20-31% de los pacientes en estado crítico con COVID19 agudo, particularmente entre aquellos con infecciones graves que requieren ventilación mecánica. Los primeros estudios con seguimiento a corto plazo en pacientes que requieren diálisis mostraron que 27-64% eran independientes de diálisis a los 28 días o al alta de la UCI [112] [113] [114]. Un estudio de EE. UU. que utilizó registros de salud electrónicos de la Administración de Salud de Veteranos (VHA) para realizar una evaluación integral de la COVID prolongada informó que la COVID-19 aumentó el riesgo de ERC y que este riesgo fue mayor entre quienes tenían una enfermedad grave [115].

La afectación renal es común en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2, y la inflamación y lesión subclínicas pueden persistir durante muchos meses, lo que da como resultado una disminución progresiva de la función renal que conduce a una ERC. El COVID19 podría afectar al riñón de múltiples formas y la contribución de estos factores po-

dría variar con el tiempo. Muchos de los efectos directos e indirectos del virus SARS-CoV-2 podrían persistir durante la recuperación después del alta hospitalaria y podrían dar lugar a episodios repetidos de sepsis, IRA recurrente y mayor riesgo de ERC. Pero también es probable que la relación entre COVID19 y ERC sea bidireccional. La ERC leve podría aumentar el riesgo de COVID-19 y IRA asociada, mientras que la mayor gravedad de la IRA podría estar asociada con disfunción renal persistente, recuperación retrasada y/o necesidad de diálisis a largo plazo.

Los estudios preclínicos han demostrado el desarrollo y la persistencia de la inflamación, la fibrosis renal, los perfiles de expresión génica anormales del riñón y los déficits funcionales después de la lesión renal isquémica, a pesar del retorno de las concentraciones séricas de creatinina a los valores normales. Se trata de un asunto muy importante para los servicios de Nefrología pues puede que la creatinina sérica vuelva a cifras normales pero con disminución de la reserva funcional renal. Es importante el seguimiento de estos pacientes con información de biomarcadores de lesión renal. La nefrología debe estar presente en las clínicas de Covid19 persistente.

11. PRÓXIMO Y URGENTE RETO: VACUNAS UNIVERSALES CONTRA CORONAVIRUS

Los primeros trabajos publicados sobre las vacunas mRNA en New Eng J Med demostraron que protegían un 95% de la enfermedad moderada severa que era el objetivo primario del estudio. No que protegieran de la infección pues no son vacunas esterilizantes del tracto nasofaríngeo. Y así se ha visto a medida que ha ido avanzando la vacunación.

La aparición en Sudáfrica de la variante ómicron con 32 mutaciones en su proteína del pico, ha complicado la pandemia pues su número R0 ha llegado hasta 1,8, es decir, altísimamente contagiosa ocasionando una sexta oleada de crecimiento exponencial. Si bien parece que esta variante, como hemos visto, es menos agresiva, ha sobrecargado nuestros servicios sanitarios, pero afortunadamente la vacunación, de la tercera dosis especialmente, nos ha protegido ampliamente de enfermedad moderada severa, de ingresos hospitalarios y

de muertes.

El virus ha mutado lo suficiente como para escapar de las defensas inmunitarias de primera línea, específicamente los anticuerpos, y por eso vemos las infecciones en personas vacunadas. La evolución la sabremos mejor cuando conozcamos en el tiempo la duración de las respuestas inmunitarias de los individuos incluidas la de las células T. Es cierto que la variante ómicron agregará mucha más inmunidad a nuestra población y, además, hay estudios que sugieren que los anticuerpos neutralizantes producidos por la infección por ómicron siguen siendo efectivos contra la variante delta, lo que reduce el riesgo de infecciones delta con el tiempo. Con la tercera dosis (y la cuarta para los inmunosuprimidos), los antivirales orales (Paxlovid de Pfizer especialmente), la inmunización generada por ómicron y la progresiva vacunación mundial es posible que podamos controlar la pandemia. Además aparecerán vacunas en spray nasal esterilizantes así como vacunas combinadas y puede que la pandemia se haga endémica de manera que el coronavirus sea uno más de los virus estacionales de invierno, junto al VSR y la gripe.

Pero tenemos datos para pensar que no podremos eliminar el Sars-Cov-2 aunque sea posible su erradicación. Por importantes que sean las vacunas, sin embargo, su eficacia protectora disminuye con el tiempo, lo que requiere dosis de refuerzo. La vacunación tampoco ha sido capaz de prevenir infecciones lo que permite la transmisión subsiguiente a otras personas incluso cuando la vacuna previene enfermedades graves y mortales. Las personas que se han infectado de forma natural con el SARS-CoV-2 pueden reinfectarse naturalmente, como se ha demostrado con virus corona endémicos, virus de influenza, virus respiratorio sincitial (RSV) muchos otros virus respiratorios.

Además, la inmunidad conseguida con la infección natural con SARS-CoV-2, combinado con la inmunidad inducida por la vacuna no ha conseguido hasta ahora impedir la aparición y rápida propagación de variantes virales como el delta o ómicron altamente transmisibles.

La evidencia científica y la realidad ecológica apuntan a la aparición de nuevas variantes de coronavirus que amenacen

a la población mundial. Los betacoronavirus que han causado estas epidemias se distribuyen globalmente en numerosas especies de murciélago y se desconoce el reservorio de la extensión virológica y geográfica completa de este proceso infeccioso animal continuado. Necesitamos investigar este universo de coronavirus en múltiples especies, caracterizar la historia natural y la patogenia de los coronavirus en animales de laboratorio y en humanos, y aplicar esta información en el desarrollo de vacunas “universales” ampliamente protectoras contra todos los virus betacorona, e idealmente contra todos los coronavirus [116].

En palabras del Dr. Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de EEUU (NIAID), nuestra experiencia con la pandemia actual de Covid-19, junto con la amenaza siempre presente de la aparición de otros coronavirus potencialmente pandémicos, requiere el desarrollo de vacunas universales contra el coronavirus seguras y de amplia protección. Este es un desafío que ahora debemos comprometernos plenamente a abordar [117].

REFERENCIAS

1. Pneumonia of unknown cause - China: disease outbreak news. Geneva: World Health Organization, January 5, 2020 [https:// www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown -cause-china/en/](https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/)].
2. Tsang kw, Ho pl, Ooi gc, et al: A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348:1977-1985, 2003.
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV]-summary and literature update as of 11 June 2014. Geneva: WHO; 2014. Available at: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS-CoV_summary_update_20140611.pdf?ua=1 [accessed September 20, 2014]
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

5. Fox et al Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>]
6. Wichmann D et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study *Ann Intern Med.* 2020.DOI: 10.7326/M20-2003]ç
7. Menter T et al Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction *Histopathology* <https://doi.org/10.1111/his.14134>]
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* (2020) 382:727–33
9. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, y cols ; en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020 Nov;220(8):480-494
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-407
11. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willi N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020 Aug;77(2):198-209
12. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 9;383(2):120-128.
13. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients

With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277.

14. Quaresima V, Ferrari M. COVID-19: efficacy of prehospital pulse oximetry for early detection of silent hypoxemia. *Crit Care.* 2020 Aug 13;24(1):501.

15. South, A. M., Tomlinson, L., Edmonston, D., Hiremath, S. & Sparks, M. A. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat. Rev. Nephrol.* 16, 305–307 (2020)

16. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1653-1659

17. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2441-2448

18. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-753

19. Simone A, Herald J, Chen A, et al. Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older. *JAMA Intern Med.* Published online October 4, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5511

20. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2060-2072.

21. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, Gommers D, van Dissel J, Ten Cate H, van Beek EJR. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* 2020 Oct;297(1):E216-E222

22. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20)

23. Besutti G, Bonacini R, Iotti V, et al. Abdominal Visceral Infarction in 3 Patients with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020 Aug;26(8):1926-1928
24. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020 Jun;220:1-13. S+234
25. Cummings M J, Baldwin, MR , Abrams D et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395, 1763-1770
26. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19 *JASN* 2020 ; 31: 151-160,
27. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 209–218
28. Kellum J, Olivier J, Mulligan G Targeting acute kidney injury in COVID-19 *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020, 35, 1652–1662
29. Del Pino MD, Salgueira M, Sanchez JE y cols Registro de la Sociedad Española de Nefrología sobre IRA en COVID-19 Accesible en <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314774>
30. De Francisco A, Perez Canga JL Coronavirus Nefrología al día accesible en www.nefrologiaaldia.com
31. Su H, Yang M, Wan C et al Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China *Kidney International* 2020 98, 219–227
32. Wichmann D et al Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study *Ann Intern Med.* 2020; 268-277
33. Cleary SJ, Pitchford SC, Amison RT, Carrington R, Robaina Cabrera CL, Magnen M, Looney MR, Gray E, Page CP. Animal models of mechanisms of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathology. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4851-4865.

34. Jia W, Wang J, Sun B, Zhou J, Shi Y, Zhou Z. The Mechanisms and Animal Models of SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Dev Biol.* 2021 27;9:578825.
35. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614-622
36. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug;31(8):1683-1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432. Epub 2020 May 5. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2020 Oct;31(10):2494.
37. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *J Clin Invest.* 2020;130:2749-27.
38. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-838.
39. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofi-yani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021 May;31(3):e2176
40. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Hou X, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021 May 4;12(1):2506
41. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, Aggarwal V, Usman I, Kisselev S, Gharravi AG, Kanwar Y, Quaggin SE. COVID-19-Associated Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):33-40.
42. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schröder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Püeschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):590-592

43. Kormann R, Jacquot A, Alla A et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2020; 13: 362–370
44. Gaillard F, Ismael S, Sannier A, Tarhini H, Volpe T, Greze C, Verpont MC, Zouhry I, Rioux C, Lescure FX, Buob D, Daugas E. Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):241
45. Tolouian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, Tolouian A, Ardalan M. COVID- 19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev.* 2020;9(2):e19. <https://doi.org/10.34172/jrip.2020.19>]
46. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020 Jul 14;53(1):19-25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32610079; PMCID: PMC7321048.
47. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen MM, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, De Benedetti F, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul;72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285. Epub 2020 May 10. PMID: 32293098; PMCID: PMC7262347.
48. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Sep;10(9):493-503
49. Laurence J, Mulvey JJ, Seshadri M, Racanelli A, Harp J, Schenck EJ, Zappetti D, Horn EM, Magro CM. Anti-complement C5 therapy with eculizumab in three cases of critical COVID-19. *Clin Immunol.* 2020 Oct;219:108555.
50. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Jan;17(1):46-64.
51. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1618-1620.

52. Hepokoski, M. L., Malhotra, A., Singh, P. & Crotty Alexander, L. E. Ventilator-induced kidney injury: are novel biomarkers the key to prevention? *Nephron* 2018; 140, 90–93
53. Husain-Syed, F., Slutsky, A. S. & Ronco, C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194, 402–414
54. Zhou F, Yu T, Du R, 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(10229):1054–1062.
55. : Jansen, J., Reimer, K.C., Nagai, J.S., et al SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids, *Stem Cell* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.12.010>]
56. De Francisco ALM Vacunas Sars Cov 2 <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-vacunas-sars-cov2-marzo-2021-366>
57. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24)
58. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24)
59. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):e84]
60. Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science.* 2021 Nov 4:eabm0620.]
61. Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19 Ministerio de Sanidad Gobierno de España https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_VacunacionCOVID-19_Espana.pdf]
62. COVID-19 Vaccines for Moderately or Severely Immunocompromised People <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>]

63. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med*. 2021 Dec 8 doi: 10.1056/NEJMoa2115926. Epub ahead of print. PMID: 34879188.

64. Falsey AR, Fenck RW Jr, Walsh EE, y cols. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1627-1629.

65. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2093-2100

66. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19>

67. Fenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al Clinical Trial Group. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):239-250.

68. Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2241-2251.

69. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al Clinical Trial Group. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2021 Nov 9;NEJMoa2116298.

70. Selected adverse events reported after COVID-19 vaccination. Centers for Disease Control and Prevention; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html> (2021)

71. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Dec 14. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0. Epub ahead of print.

72. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2140-2149

73. Nefrologia (senefro.org)
74. de Sequera P, Quiroga B, de Arriba G, et al MD Protocolo de actuación ante la epidemia de enfermedad por coronavirus en los pacientes de diálisis y trasplantados renales Nefrologia 2020; 40: 253-7
75. Arenas MD, Villar J, González C,, et al. Manejo de la epidemia por coronavirus SARS-CoV-2 [Covid 19] en unidades de hemodiálisis. Nefrologia. 2020; 2020;40:258-64
76. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, et al Grupo de Estudio GREAT (Grupo Español de Actualizaciones en Trasplante). Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients. Nefrologia (Engl Ed). 2020 May-Jun;40(3):265-271.
77. Sanchez JE, Del Pino MD y cols REGISTRO S.E.N. COVID-19 INFORME 13 (18 marzo – 4 Julio) en web Sociedad Española de Nefrologia (<https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314694>)
78. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, et al. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCOVAC study. Nephrol Dial Transplant. 2021 Nov 12;gfab313. doi: 10.1093/ndt/gfab313. Epub ahead of print. PMID: 34788858.]
79. Sanders JF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, et al RECOVAC Collaborators. The RECOVAC Immune-response Study: The Immunogenicity, Tolerability, and Safety of COVID-19 Vaccination in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis, or Living With a Kidney Transplant. Transplantation. 2021 Nov 9. doi: 10.1097/TP.0000000000003983 Epub ahead of print. PMID: 34753894..]
80. [Chen JJ, Lee TH, Tian YC, Lee CC, Fan PC, Chang CH. Immunogenicity Rates After SARS-CoV-2 Vaccination in People With End-stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2131749. doi: 10.1001/jama-networkopen.2021.31749. PMID: 34709385; PMCID: PMC8554642.]
81. PAHO Ongoing Living Update of Potential COVID-19

Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

82. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, et al An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat.* 2021 Dec 9:100794. doi: 10.1016/j.drup.2021.100794. Epub ahead of print. PMID: 34991982; PMCID: PMC8654464.]

83. [Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham, M., et al., 2021. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 384 (8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.]

84. [Munch, M.W., Myatra, S.N., Vijayaraghavan, B.K.T., et al., 2021. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA* 326 (18), 1807–1817. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295>]

85. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 790–802]

86. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 777–89]

87. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1620–30.]

88. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; published online Dec 15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8).]

89. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review,

Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther.* 2021 Jun 21;28(4):e434-e460. doi: 10.1097/MJT.0000000000001402. PMID: 34145166; PMCID: PMC8248252.

90. Malgie, J., Schoones, J.W., Pijls, B.G., 2021. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Infect. Dis.* 72 (11), e742–e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>]

91. Arthur, T., Snow, C., Saleem, N., Ambler, G., Nas-touli, E., Singer, M., 2021. Tocilizumab in COVID 19 : a meta analysis, trial sequential analysis, and meta regression of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06416-z>.]

92. Rosas, I.O., Bräu, N., Waters, M., et al., 2021. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 384 (16), 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>]

93. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo et als Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497-511.

94. Angamo, M.T., Mohammed, M.A., Peterson, G.M., 2021. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection* (July), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01671-0>

95. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et als (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2021 Dec 22. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub ahead of print. PMID: 34937145.

96. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2049-2059.

97. Prasad, M., Seth, T., Elavarasi, A., 2021. Efficacy and safety of convalescent plasma for COVID-19: a syste-

matic review and meta-analysis. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 37 (3), 347–365.

98. Korley, F.K., Durkalski-Mauldin, V., Yeatts, S.D., et al., 2021. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 1–11.

99. Jones, B.E., Brown-Augsburger, P.L., Corbett, K.S., et al., 2021. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* 13 (593), eabf1906. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf1906>[[

100. Dougan, M., Nirula, A., Azizad, M., et al., 2021. Bamlanivimab Plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>.]]

101. Gottlieb, R.L., Nirula, A., Chen, P., et al., 2021. Effect of Bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. *JAMA* 325 (7), 632

102. Annon (2021). An EUA for Sotrovimab for Treatment of COVID-19. *Med. Lett. Drugs Ther*, 63, 97.]

103. Weinreich, D.M., Sivapalasingam, S., Norton, T., et al., 2021. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail. Outpatients With Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>.

104. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, and Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;NEJMoa2116044. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub ahead of print. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688]

105. Mahase E. Covid-19: Pfizer’s paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ.* 2021;375:n2713. doi: 10.1136/bmj.n2713.

106. Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. Hoja informativa para proveedores de atención médica: autorización de uso de emergencia para molnupiravir FDA 2021 23 de diciembre; [e-pub]. (<https://www.fda.gov/media/155054/download>]

107. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al.

mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. medRxiv [Preprint]. 2021 Dec 14:2021.12.14.21267755. doi: 10.1101/2021.12.14.21267755. PMID: 34931201; PMCID: PMC8687472.]

108. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F y col, Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern MedRxiv. Preprint Posted December 14, 2021.. doi: 10.1101 /

109. Diamond M et al The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters Preprint DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1211792/v1>]

110. Jassat W, Karim, Salim Abdool, Mudara, C et al. Clinical Severity of COVID-19 Patients Admitted to Hospitals in Gauteng, South Africa During the Omicron-Dominant Fourth Wave. The Lancet Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3996320> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3996320>

111. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937.

112. Gupta, S. et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. JAMA Intern. Med. 180, 1–12 (2020).

113. Stevens, J. S. et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. PLoS ONE 15, e0244131 (2020).

114. Wilbers, T. J. & Koning, M. V. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. J. Crit. Care 60, 103–105 (2020).

115. [Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature 594, 259–264 (2021).]

116. Giurgea LT, Han A, Memoli MJ. Universal coronavirus vaccines: the time to start is now. NPJ Vaccines

2020;5:43.]

117. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Universal Coronavirus Vaccines - An Urgent Need. N Engl J Med. 2021 Dec 15. doi: 10.1056/NEJMp2118468. Epub ahead of print. PMID: 34910863]

4. Cómo prepararnos para la próxima pandemia

El mundo no estaba preparado para una pandemia. COVID-19 ha puesto al descubierto la verdad. Y esta no será la última pandemia, ni la última emergencia sanitaria mundial.

Reaccionar frente a algo imprevisto es generalmente un fracaso. De ahí que, siempre que sea posible, debemos tener una actitud proactiva. Una pandemia en el mundo se produce generalmente cada cinco años. Hemos tenido ya varias de coronavirus (2002, 2003, 2012, 2019) gripe A, ébola etc. Estas infecciones zoonóticas pueden tener efectos profundos en la vida humana. La tasa general de mortalidad por infección es de alrededor del 10 % para el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), entre el 40 % y el 75 % para el virus Nipah, y hasta el 88 % para el ébola. La tasa de transmisión de virus de animal a humano ha ido en aumento, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. estiman que el 75% de las nuevas enfermedades infecciosas en humanos provienen de animales.

No hay duda de que todos, la industria farmacéutica mundial, los gobiernos, las organizaciones no gubernamentales y los sistemas sanitarios deberíamos haber estado mejor preparados para el Covid-19, en parte porque el coronavirus que lo causa, conocido como SARS-CoV-2, está estrechamente relacionado con otros coronavirus, particularmente el que provocó el brote de SARS en 2003.

Pero lo único que hemos hecho ha sido reaccionar lo mejor que hemos podido y sabido. Y el resultado son más de 400 millones de infectados y cerca de 6 millones de muertos, miles de sanitarios contagiados, falta de material protector, ausencia de directrices claras, desconocimiento de la población infectada por ausencia de material para hacer test adecuados, ensayos clínicos con fármacos de efecto desconocido, y finalmente una carrera desesperada en búsqueda de una vacuna. Mientras los países se enfrentan a la peor pandemia mundial en un siglo, es difícil pensar en prepararse para la próxima. Pero si no lo hacemos, podría ser peor que

el Covid-19.

Estos serían los puntos clave a acometer desde hoy mismo para enfrentarnos a la próxima pandemia

1.- Identificar de forma temprana cada caso

Para ello hay que reforzar los registros epidemiológicos a nivel local, nacional e internacional con una fluida comunicación de los mismos. Si en una zona aparecen neumonías por encima de la tasa habitual, o determinados síntomas crecientes, hospitalizaciones, morbilidades, mortalidades, deben de ser recogidas. Hay que tener algoritmos muy claros e inmediatos para ver los cambios de salud de la población. Hemos de mejorar mucho lo que ya tenemos porque con la tecnología de estudios que permiten datos de cientos de millones de casos (Big Data) esto debe ser recogido e informado de forma instantánea. Ese es el punto más importante: enterarnos de lo que está pasando, al día, y no esperar a resultados de entidades (INE) que tardan meses en analizar los datos.

2.- Invertir más en salud pública

Hemos ratificado en esta pandemia la importancia de la salud pública y especialmente de los Centros de Salud y Hospitalarios. Hemos visto como el personal sanitario ha trabajado en la primera línea de una pandemia sin el equipo ni el número de profesionales necesario. Ellos son imprescindibles para todo, desde la atención médica y el rastreo de contactos trabajando con otras instituciones, hasta la educación pública sobre tests y las vacunas. No podemos responder en el momento de la crisis sino que es un trabajo hecho de forma permanente durante años y requiere adaptar la financiación desajustada desde la crisis del 2008.

3.- Fabricar nuestros propios test

Es muy importante estar preparados para fabricar test de detección del vector viral de la pandemia que suframos, pero no de forma emergente. Siempre tener la estructura necesaria dispuesta para fabricar de forma muy rápida millones de test. Son técnicas sencillas que en España se realizan diariamente en muchos laboratorios. Y comenzar por los lugares donde la enfermedad está más concentrada Y no solo para el diagnóstico de la enfermedad (PCR, test antigénicos) y organizar

aislamientos, sino para detectar en sangre la respuesta inmunitaria y la recuperación de la infección en personas asintomáticas. Solo así sabremos lo que nos pasa y cómo organizar el control de la población, tanto para aislar como para liberar. Es fundamental para proteger la economía y no declarar confinamientos largos y masivos sin evidencia científica.

4.- Unificar decisiones con liderazgo

En lo que respecta a España, no podemos repetir la falta de liderazgo nacional a la hora de enfrentarnos a una pandemia. No se puede dejar que las CCAA se las arreglen solas. Es necesario un comité centralizado de excelentes expertos reconocidos por sus méritos e independencia que informe a la población y no políticos sin formación adecuada. Las personas en las que más confía la población son en realidad los médicos, las enfermeras y los profesionales de la salud. Sin una asociación sólida entre el gobierno y los médicos en el terreno, es difícil involucrarlos en ese proceso. Por esa confianza además los médicos de primera línea además de ocuparse de la atención, deben poder ayudar a informar.

5.- Lucha contra la desinformación

Otra de las cosas que hemos aprendido en esta pandemia del Sars-Cov 2 es cómo se transmite la información. Las empresas de redes sociales tienen la obligación moral de asegurarse de que sus sitios no perjudiquen la salud de las personas bloqueando información incorrecta y la propagación desenfrenada, sin evidencia científica y sin control de esta información.

6.- Apoyo constante y no intermitente a la investigación.

Tiene que quedar claro la palabra constante. Y esto ha de servir para darnos cuenta de una vez, que la investigación no se financia de forma aguda cuando llega la pandemia sino a través de ayudas permanentes suficientes cada año que nos permitan responder con soluciones inmediatas en cualquier momento. De esta manera, en palabras del Dr. Luis Enjuanes del Centro Nacional de Biotecnología podríamos tener la es-

estructura básica de la vacuna a la que añadir en pocos meses la pieza del nuevo virus. O desarrollo de terapias antivirales basadas en experiencias anteriores. Un ejemplo de ello es que si los esfuerzos de descubrimiento de fármacos iniciados durante la epidemia de SARS de 2003 hubieran continuado y llegado a buen término, los medicamentos antivirales para tratar el covid-19 habrían estado en el estante para ayudar a contener la pandemia, o al menos tratar mejor a los pacientes con Covid-19. Desafortunadamente, esos esfuerzos se abandonaron una vez que el SARS pareció estar bajo control porque no había un mercado aparente ni infraestructura para respaldar la investigación en curso.

Asimismo debemos avanzar en un Grupo multinacional de investigación permanente que permita anticipar y clarificar los aspectos más importantes de una pandemia: búsqueda del reservorio de origen, estudios genéticos de vector viral, diferentes respuestas clínica e inmunológicas del huésped, vacunación.. etc.

7.- Protocolos y nada de ocurrencias

Cada paso tiene que estar perfectamente elaborado por los profesionales con protocolos para contener la infección y reducir la exposición a la población, con mapas de contactos y aislamientos y nítidamente precisas, así como las estrategias de mitigación: aislamientos, mascarillas, lavado de manos ..etc. Y ahí entra un diseño claro y preciso de manejo del personal encargado de la lucha: prevención, manejo de aquél que enfermó, vuelta al trabajo y monitorización posterior. Todo tiene que estar ya detallado como lo hacen los fabricantes de un Airbus antes de empezar su programa y como hacemos con las Guías de actuación en Medicina. Las ocurrencias sobran.

8.- Tecnología y sistemas de protección personal en riesgo

En la próxima pandemia no nos puede pasar lo que ha ocurrido en esta que carecemos de sistemas de protección para nuestro personal en riesgo y de la tecnología necesaria para actuar sobre los más graves. Una pandemia que llega cada cinco años no puede corregirse con una actuación rápida

de respiradores sin homologación fabricados in extremis con motores de limpiaparabrisas de coches. El modelo de compra de nuestro sistema sanitario del siglo XX que consiste en pedir cuando se está acabando el material para evitar almacenamientos ineficientes no sirve para la protección ante la epidemia. El modelo del siglo XXI debe contemplar un acuerdo internacional de almacenamiento flexible de material crítico que permita anticipar las necesidades y una respuesta rápida si fuera preciso. Ese mercado persa para conseguir material protector con corrupción y engaños no puede repetirse nunca más. Y mucho menos lo que ocurrió en España, concentrar las compras en el ministerio de Sanidad, un ministerio hueco sin experiencia de compra, retirando a los profesionales de las CCAA encargados de esas compras desde hace 30 años a través de su red de proveedores de confianza.

9.- Mantener nuestro interés aunque la crisis parezca haber terminado: romper el ciclo de “pánico y luego olvido”

Hemos de reflexionar lo que ha ido ocurriendo después de las diferentes olas. ¡Hemos vencido al virus! declararon triunfantes nuestros gobernantes en junio de 2020 y ya empezaba a asolar en la India la nueva variante delta. Y si hubiéramos aprendido del mal manejo del Sars-Cov 2 original habríamos estado mejor preparados. Y eso ocurrió en todo el mundo. De hecho se bajó la guardia, se anularon contratos de rastreadores y empleados sanitarios e incluso información sobre infecciones. Los modelos no lograron predecir la llegada anticipada de Delta. La variante luego llegó a la población medio vacunada y una vez más llevó a hospitales y trabajadores de la salud al borde del abismo. La transmisibilidad extrema de Delta desafió a todas las naciones y especialmente a EEUU.

Como la población mundial crece, a medida que cambia el clima y los humanos se adentran en espacios ocupados por animales salvajes, las pandemias futuras se vuelven más probables. Según Sarah Zhang las pandemias históricas nos desafiaron a realizar algunos cambios bastante fundamentales en la forma en que se organiza la sociedad. Así como el cólera obligó a reconstruir nuestras ciudades para el saneamiento, el COVID-19 debería hacernos repensar la forma en

que ventilamos nuestros edificios.

10.- La solución debe ser global

A pesar de que el mundo todavía está luchando para vencer la pandemia de COVID-19, debe actuar ahora para fortalecer su preparación para las pandemias que se avecinan, según un informe publicado por un panel de primera categoría designado por el grupo de líderes del G-20 de naciones ricas y en desarrollo. El panel, copresidido por el economista de Harvard Larry Summers, pide a la comunidad internacional que invierta 15.000 millones de dólares al año en fondos adicionales y en una revisión importante de la infraestructura de gobernanza sanitaria mundial.

El informe del panel descansa sobre cimientos escalofriantes. Primero, que la pandemia de COVID-19 representa “el mayor revés para la vida y los medios de subsistencia a nivel mundial desde la Segunda Guerra Mundial”, hundiendo a cientos de millones de personas nuevamente en la pobreza, matando casi 6 millones de personas e incurriendo en pérdidas acumuladas similares a una guerra mundial. Y segundo, que hemos entrado en una “era de pandemias”, y eventos como la pandemia actual pueden volver a ocurrir con una regularidad aterradora en los años venideros. También se basa en el imperativo moral y práctico de la acción colectiva, ayudando a todos los países, incluidos los más pobres, a defenderse de esta y futuras pandemias.

El panel, compuesto principalmente por expertos económicos y financieros, fue establecido en enero por el G-20 para abordar cómo organizar mejor las finanzas de la comunidad internacional para prepararse para futuras pandemias.

Su informe detallado identifica cuatro áreas principales de prevención, preparación y respuesta que deben abordarse: una red mundial de vigilancia e investigación para prevenir y detectar amenazas futuras; sistemas nacionales de salud más resilientes; el suministro de contramedidas y herramientas médicas, para acortar radicalmente el tiempo de respuesta a una pandemia y brindar un acceso global equitativo; y una gobernanza mundial que asegure la coordinación y la financiación adecuada.

Esa es la realidad: COVID-19 no será la última emergencia de salud del mundo y existe una necesidad urgente de preparación sostenible para enfrentarnos a la próxima pandemia.