

LUCHA CONTRA LA COVID-19: SUMA DE ESFUERZOS DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA, LAS NACIONES Y SUS TERRITORIOS.



La combinación de los medicamentos lopinavir/ritonavir fue incluida dentro de los ensayos clínicos SOLIDARITY y RECOVERY debido a que ha sido usada, en el pasado para otras enfermedades como cáncer, VIH, MERS y SARS.

Los diferentes estudios que se han desarrollado sobre la acción de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19 indican que no se evidencian aportes en reducción de mortalidad, disminución de requerimientos de asistencia ventilatoria, reducción de días de hospitalización o resolución de la enfermedad.

El desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 se ha relacionado con la terminación de la pandemia. Sin embargo, los expertos recomiendan ser cautelosos debido a todos los aspectos que se requieren afinar para lograr acceso a las mismas, por lo anterior, invitan a reconocer que la mejor manera de evitar el contagio es el uso de las medidas preventivas que se han popularizado: el uso de mascarillas, la distancia física y el lavado de manos.

La inmunidad contra la COVID-19 sigue siendo estudiada. Se desconocen aspectos como el tiempo de duración, factores que pueden aumentar o disminuir la respuesta inmunológica del cuerpo, entre otros.

En 10 municipios de Colombia se adelantan estudios de seroprevalencia, que buscan conocer el porcentaje de la población que se ha infectado de manera natural con el SARS-CoV-2. Ya se han obtenido resultados preliminares que permiten la toma de decisiones y la priorización de acciones.

SECCIONES

1.1. MEDICAMENTOS PARA COVID-19 (LOPINAVIR/RITONAVIR)

El uso de lopinavir/ritonavir no parece tener beneficio alguno en reducción de la mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica invasiva (soporte artificial para una adecuada respiración) o desaparición de los síntomas en la COVID-19.

La combinación de dos medicamentos lopinavir/ritonavir (LPV/r) se ha utilizado en el manejo de enfermedades como el VIH o el cáncer y también se ha explorado en SARS y el MERS. Por esta razón, se puso a prueba como una alternativa terapéutica frente a la COVID-19, ya que su desempeño fue bueno en estudios realizados in vitro (es decir, en experimentos realizados en laboratorio y no en humanos) (1–4).

En junio de este año, la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) con el apoyo del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) durante la actualización del consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimiento de atención en salud emitieron la recomendación de no usar lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (5) teniendo en cuenta los resultados de las estudios realizados hasta la fecha.

Para el 20 de junio, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (INVIMA) autorizó la participación de Colombia en el ensayo clínico adaptativo SOLIDARITY que fue ideado por la OMS (6,7) con el propósito de identificar la alternativa terapéutica más segura y útil en el manejo de la enfermedad COVID-19, siendo el proyecto de investigación más importante a nivel mundial debido a que incluye múltiples países y un gran número de participantes (boletín 1 Covinfórmate).

El 15 de octubre de 2020 se presentaron resultados preliminares de SOLIDARITY, en el caso de los estudios de lopinavir /ritonavir, los investigadores concluyen que dicho medicamento parece tener poco o ningún efecto en cuanto a mortalidad y en reducción de la duración de hospitalización en pacientes hospitalizados con COVID-19 (8).

Otro ensayo que incluye un importante número de participantes llamado RECOVERY presentó resultados sobre el uso de lopinavir/ritonavir comparado con el cuidado usual (boletín 5 Covinfórmate), los investigadores concluyeron que en pacientes hospitalizados con COVID-19 el uso de dicho medicamento no se asocia con una reducción de la mortalidad, duración de días en el hospital, o reducción en el riesgo de empeoramiento de signos y síntomas respiratorios que conduzcan a la muerte (9).



Por otra parte, una revisión sistemática viva¹ realizada en la plataforma L-OVE COVID-19², que incluyó búsquedas en bases de datos entre ellas Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y otras 33 fuentes, encontró que el uso de lopinavir/ritonavir en 250 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 incluidos en 2 ensayos clínicos (10,11), puede reducir la mortalidad. Sin embargo, la baja confianza en la ejecución de los estudios hace que se tenga una alta incertidumbre en cuanto a sus resultados. Por otra parte, no se encontraron diferencias en los tiempos de hospitalización pero si un aumento en el número total de eventos adversos (12). Puede encontrar la revisión sistemática en el siguiente [Link](#).

En conclusión, la evidencia disponible hasta el momento sobre la combinación lopinavir/ritonavir (LPV/r) sugiere que su uso no tiene ningún beneficio en la reducción de la mortalidad, duración o intensidad de los síntomas, y tampoco

en la reducción del número de pacientes que progresan hacia enfermedad severa y requieren de ventilación mecánica invasiva (soporte artificial para la adecuada respiración).

Un resumen de evidencia sobre el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19, publicado el 30 de noviembre por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), concluyó que la administración de dicho medicamento (13):

- **Probablemente no reduzca la mortalidad.**
- **No reduce el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (soporte artificial para la adecuada respiración).**
- **No mejora los síntomas ni ayuda en la resolución de los mismos.**



¹ El objetivo de una revisión sistemática viva es entregar un resumen oportuno, riguroso y que se actualiza de manera continua con la evidencia disponible.

² L-OVE (Living Overview of the Evidence por sus siglas en ingles), es una plataforma que mapea y organiza la evidencia científica relevante, creada por Epistemonikos en 2017, y busca proporcionar ayuda para la toma de decisiones, en este caso particular en infección COVID-19 (23).

1.2. INMUNIDAD EN COVID-19

1.2.1. HABLANDO DE INMUNIDAD

La inmunidad es la capacidad que tiene el cuerpo humano de generar defensas contra agentes que puedan causar daño, como un virus o bacterias (14), existen 2 tipos de inmunidad **Tabla 1**.

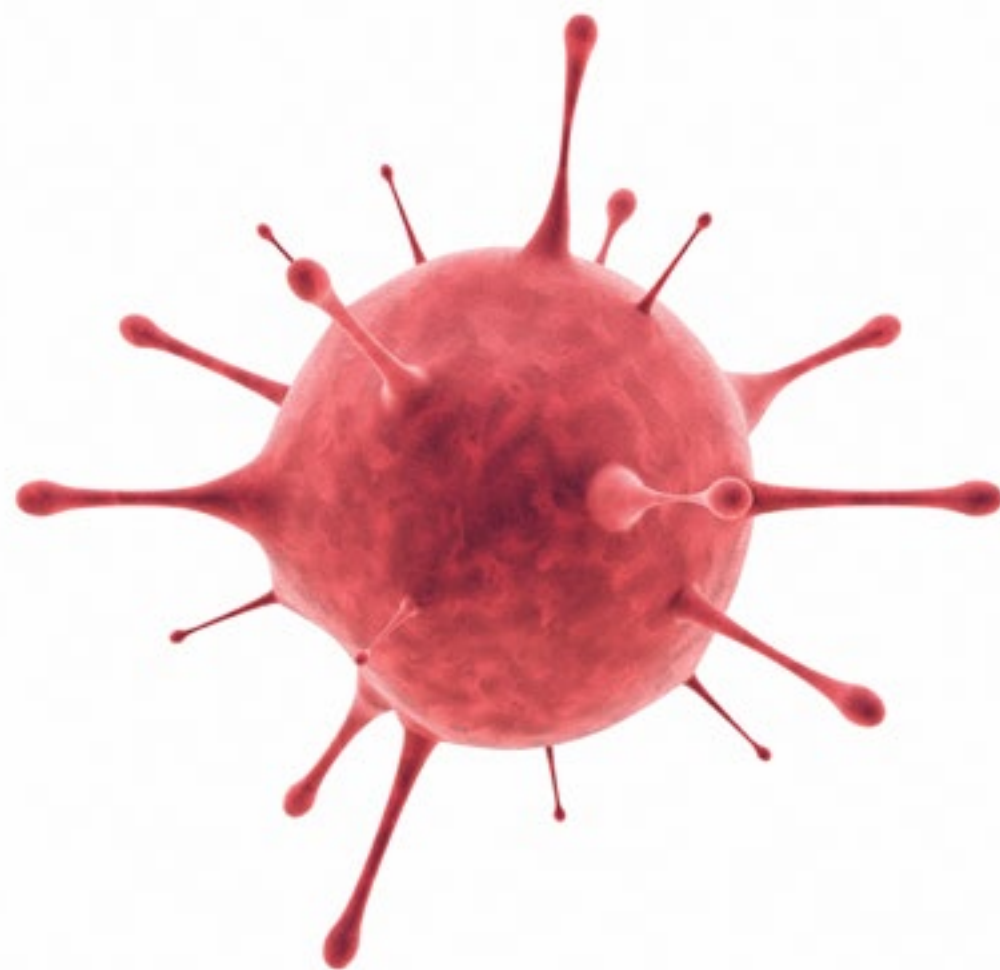


Tabla 1. Tipos de inmunidad

Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
<p>Es aquella que existe desde el nacimiento del ser vivo y se enfoca en la prevención de la entrada de microorganismos y destrucción de los mismos (15). Algunos ejemplos de la inmunidad innata son (16):</p> <p>Piel: el PH ácido que se encuentra en la piel sumado a un proceso de descamación y sustancias antibacterianas que provienen de las glándulas sudoríparas tienen propiedades que favorecen la eliminación de los gérmenes.</p> <p>Sistema respiratorio: tiene células que producen defensinas (péptidos que se encargan de manera activa de proteger contra hongos, bacterias y virus), además de estos sistemas de defensa está el reflejo de la tos y el estornudo.</p>	<p>Es aquella que es estimulada luego de que el cuerpo humano es expuesto a agentes infecciosos. Dentro de esta existen dos tipos de inmunidad (15):</p> <p>Inmunidad celular: es aquella en la que sus principales mediadores son células como los linfocitos³ T, se reconocen varios tipos de linfocitos T, entre ellos los linfocitos T colaboradores que identifican antígenos en la superficie celular y activan toda una cadena de células que se encargan de destruir los agentes dañinos y los citotóxicos que reconocen agentes dañinos y como respuesta se multiplican, atacan y destruyen estas células que generan daños en el individuo.</p> <p>Inmunidad humoral: es aquella que tiene como mediadores a las proteínas de complemento y a los anticuerpos, siendo estos últimos sustancias encargadas de proteger al individuo de infecciones, algunos de ellos se reconocen como inmunoglobulina⁴ G (IgG), inmunoglobulina M (IgM), IgD, entre otros.</p>

Fuente IETS a partir de Galazka AM. The Immunological Basis for Immunization. 1993;
Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58891/WHO_EPI_GEN_93.11_mod1.pdf?sequence=1&isAllowed=y

³ Linfocito: Es un tipo de células en la sangre que elaboran anticuerpos para luchar contra bacterias, virus o toxinas, se distinguen dos tipos de linfocitos: células B y células T (24).
⁴ Inmunoglobulina (anticuerpo): Es un tipo de proteína en el cuerpo humano, que ayuda a combatir infecciones, se destacan IgG e IgM, entre otras (25).

1.2.2. ¿QUÉ ES LA INMUNIDAD DE REBAÑO?



“El término fue prestado por la ciencia de las vacunas, en este caso se llama inmunidad de rebaño a las personas que ya han sido infectadas y que tienen algún tipo de inmunidad y no son susceptibles de volver a infectar, entonces eso podría favorecer el que se corte la transmisión en una población específica”.

Doctor Jaime Castellanos⁵, director del Instituto de Virología la Universidad el Bosque

La inmunidad adaptativa puede establecerse en el momento en el que un individuo se expone a un patógeno⁶ o por medio de la inmunización con la vacunación. La inmunidad de rebaño se deriva de esta protección individual, pero generada a nivel poblacional, es decir, cuando un tamaño

suficientemente grande de personas adquiere este tipo de inmunidad, de una manera indirecta confiere protección a aquellos individuos que son susceptibles (17).

En términos generales, es lo que ocurre con la vacunación, que tiene como objetivo principal establecer una inmunidad colectiva contra un patógeno para que, aquellos que no pueden ser vacunados o se encuentran en una situación de vulnerabilidad en cuanto a su sistema de protección o inmunidad, tengan una protección indirecta. Esto se traduce en que si una fracción de la población tiene inmunidad a ese mismo patógeno, la probabilidad de un contacto efectivo (de contagio entre personas infectadas y susceptibles) se reduce, ya que muchos individuos son inmunes y por lo tanto no pueden transmitir el patógeno (17).

⁵ Profesor titular de la Universidad el Bosque, profesor titular de la Universidad Nacional y director del Instituto de Virología de la Universidad el Bosque.

⁶ Patógeno: agente infeccioso que puede provocar enfermedades en un individuo (26).

1.2.3. ¿QUÉ SE SABE SOBRE LA INMUNIDAD EN COVID-19?

Para el caso de la COVID-19 se espera que la vacuna genere una respuesta efectiva en aquellos individuos vacunados, para limitar la propagación de la infección y generar la inmunidad de rebaño, debido a que se ha observado que algunos individuos no generan una memoria inmunológica⁷ tras la exposición al virus (18). El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud considera importante y necesario definir las tasas de inmunidad alcanzada en personas naturalmente expuestas y los factores asociados a este estado de protección generado por los individuos expuestos, por lo anterior, se realizó una revisión rápida sobre la evidencia global disponible al mes de noviembre de 2020 respecto a la inmunidad individual frente al virus SARS-CoV-2 en personas recuperadas de la infección, incluyendo pacientes que desarrollaron sintomatología, como aquellos que permanecieron asintomáticos (18).

En dicha revisión se identificaron 42 artículos, dentro de los cuales 17 evaluaban la inmunidad

celular y 23 inmunidad humoral, el número total de sujetos evaluados en los estudios fue 925 para inmunidad celular y 1856 para inmunidad humoral, incluyendo en su mayoría sujetos con síntomas entre los 40 y 60 años, mientras que en los asintomáticos se incluyeron sujetos de menor edad (hasta de 20 años), así mismo se evaluaron los factores que pueden influir en el desarrollo de inmunidad en pacientes expuestos al virus SARS-CoV-2, identificando los siguientes aspectos (18):

- Pocos estudios han tenido en cuenta la edad como un factor que puede influir en la intensidad de la respuesta contra la COVID-19. Los resultados de estas indagaciones no muestran relación alguna.
- Los estudios que han tenido en cuenta el género y su asociación con la respuesta inmune no han encontrado diferencias entre hombres y mujeres.



En cuanto al factor de severidad de COVID-19, la mayoría de los estudios sugieren que aquellos sujetos con COVID-19 severo desarrollaron de manera más frecuente, una respuesta de tipo adaptativa, comparado con los casos leves o asintomáticos.



En cuanto a la **duración de la inmunidad** no existe evidencia al respecto sobre los tiempos en los que decae la respuesta inmune al virus SARS-CoV-2, algunos estiman en promedio al mes del inicio de los síntomas, otros argumentan que puede mantenerse estable durante aproximadamente 6 meses

Los investigadores concluyen que la mayoría de los estudios reportan una seroprevalencia⁸ alta, pues en la mayoría de los estudios se encuentran valores entre el 75-100% (18), hasta el momento

⁷ Memoria inmunológica: capacidad que tiene el organismo de reconocer un antígeno con el que estuvo previamente en contacto y de responder de manera rápida y eficaz confiriendo protección (27).
⁸ Seroprevalencia: porcentaje de población que se ha infectado y ha desarrollado anticuerpos como generación de una respuesta inmune por parte del individuo (20).

no hay evidencia concluyente de que la infección genere una inmunidad más allá de los 6 meses, así como no es posible establecer con la evidencia disponible que factores como sexo, edad, o gravedad de la enfermedad, se asocien con algún nivel de respuesta inmune (18).

Por último, en Colombia el 26 de noviembre el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el [boletín de prensa 965 de 2020](#) (19), hizo referencia a los estudios de seroprevalencia que se están realizando por parte del Instituto Nacional de Salud, estos estudios contribuyen a predecir el comportamiento de la epidemia y así mismo tomar decisiones basados en los resultados, puesto que **si una alta proporción de la población ya se infectó, significa que se encuentra inmunizada y no transmite el virus, cabe aclarar que el tiempo que dura dicha inmunización no está establecido** con certeza aún (18). En cambio, si el número de individuos susceptibles es alto, el virus puede transmitirse con mayor velocidad y la epidemia crece. dichos estudios se llevan a cabo por 9 instituciones académicas del país en las

siguientes ciudades: Leticia, Barranquilla, Medellín, Bucaramanga, Bogotá, Villavicencio, Cúcuta, Cali e Ipiales.

Estudios serológicos permiten estimar la seroprevalencia

Los estudios serológicos consisten en la recolección de muestras en sangre de individuos que representen a la población general, usualmente esto se logra mediante encuestas dirigidas a los individuos de diferentes hogares, con el objetivo de medir la inmunidad resultante después de una exposición, sea por medio de vacunación o en este caso, por medio de una exposición previa al virus SARS-CoV-2. Este tipo de estudio permite dentro de un período de tiempo específico estimar el porcentaje de población que se ha infectado y ha desarrollado anticuerpos como generación de una respuesta inmune por parte del individuo conocido como **seroprevalencia (20)**.



1.2.4. ESTUDIO NACIONAL DE SEROPREVALENCIA EN COLOMBIA

El estudio de seroprevalencia en Colombia incluye 10 ciudades y hasta el momentos 3 de ellas cuentan con resultados preliminares: Barranquilla, Leticia y Medellín, los resultados preliminares se presentan en la **tabla 2** (21), para más información visitar el [link](#).

Tabla 2. Resultados preliminares del estudio de seroprevalencia en Colombia

Ciudad	Fechas de recolección de datos	Número de muestras	Numero de pruebas positivas	Seroprevalencia
Barranquilla	Entre el 5 y 14 de octubre de 2020	1487	709	55% (IC95% de 51 a 60)
Leticia	Entre el 21 y 30 de septiembre de 2020	1417	727	60% (IC95 ⁹ % de 55 a 65)
Medellín	Entre el 20 y 27 de octubre de 2020	1832	434	27% (IC95% de 24 a 30)

Cabe resaltar que son resultados preliminares y no se traduce en bajar la guardia respecto a las medidas de protección personal que se conocen para evitar el contagio (22).

Fuente IETS a partir de <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Estudio-Nacional-de-Seroprevalencia.aspx>

⁹ Intervalo de confianza: es una estimación estadística que se usa para determinar un posible rango de valores o intervalo, en el que, con una determinada probabilidad (ej. IC 95%), el valor del parámetro que andamos buscando se encuentre dentro de esos rangos en el caso de IC95%, si se repiten las mediciones del parámetro cierto número de veces, quiere decir que en el 95% de los casos el valor que buscamos se encontrara dentro de los rangos del intervalo de confianza (28).

HABLANDO CON EL EXPERTO

- Las vacunas tienen el propósito de generar una respuesta inmunológica que permita al organismo estar preparado cuando el individuo tenga contacto con ese virus o esa bacteria en su entorno natural.
- La inmunidad de rebaño se refiere a la inmunización obtenida a través de la infección natural por un patógeno o por la vacunación, de grupos amplios de población superiores al (60%, 70%, 80%) que terminan impidiendo la propagación de la infección al no poder contagiar a los que no están inmunizados.
- Se debe continuar fortaleciendo las actitudes de autocuidado que son las responsables en primera instancia de la prevención: (lavado de manos, distanciamiento físico y uso de tapabocas todos los días y a toda hora).

El Dr. Jaime Castellanos¹⁰, dio a conocer su punto de vista frente a las vacunas y la importancia que han tenido para la humanidad. En entrevista, aseguró que “las vacunas han sido uno de los principales avances en la tecnología de salud”. Desde el punto de vista técnico, las vacunas se dividen en tres grupos: vacunas de organismos inactivos (virus y bacterias), vacunas de virus o bacterias atenuados, y vacunas genéticas. Independiente de cuál sea el origen, cual sea la ruta por la que se produce una vacuna, estas tienen el propósito de generar una respuesta inmunológica que permita al organismo estar preparado cuando el individuo tenga contacto con ese virus o esa bacteria en su entorno natural, lo que, en palabras del doctor Castellanos, “se trata de educar al sistema inmunológico en el reconocimiento de un virus o de una bacteria”.

En la actualidad se presenta un hito en el desarrollo de vacunas desde el punto de vista de la biotecnología y de la inmunología, ya que

las vacunas ARN se están administrando en humanos, a pesar de estarse estudiando hace más de 30 años en otro tipo de organismos. Cuando se habla de una vacuna ARN, significa que se están aplicando las “instrucciones” para que las células del organismo tomen esa información y produzcan una proteína de la COVID que será la responsable de la respuesta inmunológica. Los reportes de las empresas que las están desarrollando mencionan una eficacia entre el 90% y 95%, que es una eficacia relativamente alta, teniendo en cuenta que los diseños de estudios en el tema consideran que una buena vacuna debe conferir inmunidad a al menos 50% de los individuos a los que se les administra el biológico.

El hecho de que las vacunas no sean 100% efectivas obedece a lo que se denomina “idiosincrasia” del individuo, es decir, la respuesta individual de cada sujeto que le permite mostrar o no, una respuesta ante un estímulo. Un ejemplo

de ello son las alergias a algunos alimentos, “algunos individuos son alérgicos por ejemplo a las fresas y otros no”.

En este sentido surgen dos variables a tener en cuenta y son el control sobre la infección y el control de la transmisión, donde al reducir el número de infectados se reduce la posibilidad de transmisión de la enfermedad, por lo tanto, esa parte de la población que no mostró una respuesta ante la vacunación quedaría protegida porque no hay quien la contagie, esto es lo que se conoce como inmunidad de rebaño. La inmunidad de rebaño se refiere a la inmunización (vacunación) de grupos amplios de población (60%, 70%, 80%) que terminan impidiendo la propagación de la infección al no poder contagiar a los que no están inmunizados.

Frente a la opción de adquisición de la vacuna, el doctor Castellanos menciona que se deben tener en cuenta varios aspectos, entre ellos, la aprobación por parte de las entidades regulatorias

en cada país, la capacidad instalada que tienen las empresas de producir la cantidad necesaria para cubrir la demanda mundial y las situaciones financieras y geopolíticas que surgen alrededor de la distribución de la vacuna.

Por lo tanto, la recomendación del doctor Castellanos es que debemos “ser muy cautelosos sobre la sensación de tranquilidad que nos da, que hayan datos ciertos sobre el desarrollo de la vacuna y sobre la eficacia, y la seguridad de la vacuna que estamos viendo en este momento”, porque la realidad en Colombia, es que aún falta para que la vacuna sea administrada fuera del entorno de los estudios clínicos, por lo que “se deben seguir fortaleciendo las actitudes de autocuidado que son las responsables en primera instancia de la prevención: lavado de manos, distanciamiento físico y uso de tapabocas todos los días y a toda hora”.



El presente análisis fue desarrollado por el siguiente equipo:

Kelly Estrada-Orozco, Nathalie Ospina Lizarazo, Diana Marcela Segura, Margoth Cristina Pinilla Forero, Aura Victoria Gutiérrez Rabá, Diana Patricia Rivera, José David Millán Cano, Zenaida Cucaita Vergara, Lorena Mesa Melgarejo.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. En el marco del Contrato No. 9677 – 2020 con el Ministerio de Salud y Protección Social.

Para mayor información sobre el contenido de este boletín puede contactarnos a través del correo: sintesis@iets.org.co o celular **318 335 55 25**



Referencias bibliográficas

1.

Avert. Global HIV and AIDS statistics | AVERT. Avert. 2016.

2.

Ke R, Zitzmann C, Ribeiro RM, Perelson AS, Yang J-K, Zhao M-M, et al. Current Evidence of the Pharmacological Treatments for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Scoping Review. medRxiv. 2020 Jan;21(1):737–41.

3.

Saiz Fernandez LC. lopinavir-ritonavir como potencial terapia frente al COVID-19. Int Soc Drug Bull [Internet]. 2020;1(1):1–4. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_remdesivir.pdf

4.

NIH. Definición de SARS-CoV-2 - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer. 2020.

5.

Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) ADENDO: Actualización consesns 27/06/2020. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos . 2020.

6.

Organización Mundial de la Salud. Ensayo clínico “Solidaridad” sobre tratamientos contra la COVID-19. Who.Int. 2020. p. 1.

7.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Invima autoriza el inicio del ensayo clínico Multinacional ‘Solidaridad’ en Colombia - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. 2020.

8.

Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. new Engl J o f Med [Internet]. 2020 Jan;2020.10.15.20209817. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184?query=featured_coronavirus=

9.

Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020;19:1345–52.

10.

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787–99.

11.

Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. Med. 2020;(January).

12.

Verdugo-Paiva F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir/ritonavir for COVID-19: A living systematic review TT - Lopinavir/ritonavir para COVID-19: una revisión sistemática viva. Medwave. 2020;20(6).

13.

Organización Panamericana de la Salud. (OPS). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review, 30 November 2020. Pan Am Heal Organ. (November).

14.

Centers for disease control CDC. Understanding How Vaccines Work. Centers Dis Control [Internet]. 2018;(August):1–2. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/downloads/vacsafe-understand-color-office.pdf>

15.

Galazka AM. The Immunological Basis for Immunization. 1993; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/58891/WHO_EPI_GEN_93.11_mod1.pdf?sequence=1&isAllowed=y

16.

Bertha G, Robledo V. Inmunidad natural o innata. Rev la Fac Med. 2008;51(4):171–2.

17.

Amit Kumar Mandal , Paulami Dam , Octavio L. Franco , Hanen Sellami , Sukhendu Mandal , Gulten Can Sezgin , Kinkar Biswas , Partha Sarathi Nandi IO. Herd Immunity: Understanding COVID-19. Ann Oncol. 2020;(January):19–21.

18.

Zakzuk J, López J, Estrada-Orozco K. Inmunidad adquirida naturalmente frente a SARS-CoV-2. Revisión sistemática rápida. Inst Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. 2020;

19.

Ministerio de Salud y Protección Social. Estudios de seroprevalencia predicen el comportamiento de la pandemia: Minsalud [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Estudios-de-seroprevalencia-predicen-el-comportamiento-de-la-pandemia-Minsalud.aspx>

20.

Dubovichenko S, Dzhazairov-kakhramanov A. Guidelines on the Use of Serosurveys in Support of Measles and Rubella Elimination 1. Introduction. 2013;21(2012):1–10. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/Serosurvey_Manual_chapter_1.pdf

21.

Instituto Nacional de Salud. Estudio Nacional de Seroprevalencia [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Estudio-Nacional-de-Seroprevalencia.aspx>

22.

El Espectador. Primeros resultados del porcentaje real de infectados por Covid en tres ciudades del país. 27 de noviembre 2020 [Internet]. Available from: <https://www.elespectador.com/noticias/salud/primeros-resultados-del-porcentaje-real-de-infectados-por-covid-en-tres-ciudades-del-pais/>

23.

Epistemonikos. L·OVE de COVID-19 la mayor evidencia en la pandemia. Available from: <https://es.epistemonikos.cl/2020/06/16/l-ove-covid-19-la-mayor-coleccion-de-evidencia-de-la-pandemia/>

24.

National Human Genome Research Institute . NIH. Linfocito [Internet]. 2020. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Linfocito>

25.

Vega B. Inmunología para el médico general: Anticuerpos. Medicgraphic-Inmunología para el médico Gen. 2009;1:136–8.

26.

Balloux F, van Dorp L. Q&A: What are pathogens, and what have they done to and for us? BMC Biol. 2017;15(1):4–9.

27.

Ratajczak W, Niedźwiedzka-Rystwej P, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Immunological memory cells. Cent Eur J Immunol. 2018;43(2):194–203.

28.

O'Brien SF, Yi QL. How do I interpret a confidence interval? Transfusion. 2016 Jul;56(7):1680–3.