

La falsa promesa de inmunidad de manada para COVID-19



Christie Aschwanden

The false promise of herd immunity for COVID-19, Nature, 21/10/2020

Translation: Enrique A. Bour

En mayo, la ciudad brasileña de Manaus fue devastada por un gran brote de COVID-19. Los hospitales estaban desbordados y la ciudad estaba cavando nuevas tumbas en el bosque circundante. Pero para agosto, algo había cambiado. A pesar de la relajación de los requisitos de distanciamiento social a principios de junio, la ciudad de 2 millones de personas había reducido su número de muertes en exceso de alrededor de 120 por día a casi cero.

En septiembre, dos grupos de investigadores publicaron preimpresiones que sugerían que la desaceleración de Manaus a finales del verano en los casos de COVID-19 se había producido, al menos en parte, porque una gran proporción de la población de la comunidad ya había estado expuesta al virus y ahora era inmune. La inmunóloga Ester Sabino, de la Universidad de São Paulo (Brasil), y sus colegas analizaron más de 6.000 muestras de los bancos de sangre de Manaus en busca de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

"Mostramos que el número de personas que se infectaron era realmente alto, llegando al 66% al final de la primera oleada", dice Sabino. Su grupo llegó a la conclusión de que esta gran tasa de infección significaba que el número de personas que todavía eran vulnerables al virus era demasiado pequeño para sostener nuevos brotes - un fenómeno llamado inmunidad de grupo. Otro grupo en Brasil llegó a conclusiones similares.

Esos informes de Manaus, junto con argumentos comparables sobre partes de Italia que fueron duramente afectadas al principio de la pandemia, ayudaron a envalentonar las propuestas para conseguir la inmunidad de manada. Los planes sugerían dejar que la mayor parte de la sociedad volviera a la normalidad, al tiempo que se tomaban algunas medidas para proteger a los que corren mayor riesgo de padecer una enfermedad grave. Eso permitiría esencialmente que el coronavirus siguiera su curso, dijeron los proponentes.

Pero los epidemiólogos han rechazado repetidamente estas ideas. "Rendirse ante el virus" no es un plan defendible, dice Kristian Andersen, inmunólogo del Instituto de Investigación Scripps en La Jolla, California. Tal enfoque llevaría a una pérdida catastrófica de vidas humanas sin acelerar necesariamente el retorno de

la sociedad a la normalidad, dice. "Nunca hemos podido hacerlo con éxito antes, y conducirá a muertes y sufrimiento humano inaceptable e innecesario."

A pesar de las críticas generalizadas, la idea sigue apareciendo entre políticos y encargados de formular políticas en numerosos países, entre ellos Suecia, el Reino Unido y los Estados Unidos. El presidente de los Estados Unidos, Donald Trump, habló positivamente de ella en septiembre, utilizando la "mentalidad de manada" del malapropismo. E incluso unos pocos científicos han impulsado la agenda. A principios de octubre, un grupo de expertos liberales y un pequeño grupo de científicos publicaron un documento llamado la Gran Declaración de Barrington. En él, piden el regreso a la vida normal de personas con menor riesgo de sufrir un grave COVID-19, para permitir que el SARS-CoV-2 se extienda a un nivel suficiente para dar inmunidad a la manada. Las personas de alto riesgo, como los ancianos, dice, podrían ser protegidos a través de medidas que en gran parte no están especificadas. Los redactores de la declaración recibieron una audiencia en la Casa Blanca y dieron lugar a un contra memorando de otro grupo de científicos de The Lancet, en el que se calificaba el enfoque de inmunidad de rebaño como una "falacia peligrosa no respaldada por pruebas científicas".

Los argumentos a favor de permitir que el virus siga su curso en gran medida sin control comparten un malentendido sobre lo que es la inmunidad de manada, y la mejor manera de conseguirla. Aquí, Nature responde a cinco preguntas sobre la polémica idea.

¿Qué es la inmunidad de manada?

La inmunidad de manada ocurre cuando un virus no puede propagarse porque sigue encontrándose con personas que están protegidas contra la infección. Una vez que una proporción suficiente de la población ya no es susceptible, cualquier nuevo brote se reduce. "No es necesario que todos los miembros de la población sean inmunes, sólo es necesario que haya suficientes personas que sean inmunes", dice Caroline Buckee, epidemióloga de la Escuela de Salud Pública T.H. Chan de Harvard en Boston, Massachusetts.

Normalmente, la inmunidad de manada se considera un resultado deseable de programas de vacunación a gran escala. Los altos niveles de inmunidad inducida por la vacunación en la población benefician a aquellos que no pueden recibir o no responden suficientemente a una vacuna, como las personas con sistemas inmunológicos comprometidos. Muchos profesionales médicos odian el término inmunidad de manada y prefieren llamarlo "protección de manada", dice Buckee. Esto se debe a que el fenómeno no confiere realmente inmunidad al virus en sí mismo, sino que sólo reduce el riesgo de que las personas vulnerables entren en contacto con el patógeno.

Pero los expertos en salud pública no suelen hablar de la inmunidad de manada como una herramienta en ausencia de vacunas. "Me desconcierta un poco que

ahora se utilice para decir cuántas personas deben infectarse antes de que esto se detenga", dice Marcel Salathé, epidemiólogo de la Escuela Politécnica Federal de Lausana.

¿Cómo se logra?

Los epidemiólogos pueden estimar la proporción de una población que necesita ser inmune antes de que la inmunidad de la manada haga efecto. Este umbral depende del número básico de reproducción, R_0 - el número de casos, en promedio, engendrados por un individuo infectado en una población completamente susceptible y bien mezclada, dice Kin On Kwok, un epidemiólogo de enfermedades infecciosas y modelador matemático de la Universidad China de Hong Kong. La fórmula para calcular el umbral de inmunidad de manada es $1-1/R_0$, lo que significa que cuantas más personas se infecten por cada individuo que tenga el virus, mayor será la proporción de la población que necesita ser inmune para alcanzar la inmunidad de manada. Por ejemplo, el sarampión es extremadamente infeccioso, con una R_0 típicamente entre 12 y 18, lo que resulta en un umbral de inmunidad de rebaño de 92-94% de la población. Para un virus que es menos infeccioso (con un número de reproducción más bajo), el umbral sería más bajo. El R_0 presupone que todo el mundo es susceptible al virus, pero eso cambia a medida que la epidemia avanza, porque algunas personas se infectan y ganan inmunidad. Por esa razón, una variación de R_0 llamada la R efectiva (abreviada R_t o R_e) es a veces utilizada en estos cálculos, porque toma en consideración los cambios en la susceptibilidad de la población.

Aunque al introducir números en la fórmula se escupe un número teórico para la inmunidad de manada, en realidad, no se logra en un punto exacto. En su lugar, es mejor pensar en ello como un gradiente, dice Gypsyamber D'Souza, un epidemiólogo de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland. Y debido a que las variables pueden cambiar, incluyendo la R_0 y el número de personas susceptibles a un virus, la inmunidad de manada no es un estado estable.

Incluso una vez que se alcanza inmunidad de manada en una población, sigue siendo posible tener grandes brotes, como en zonas donde hay bajas tasas de vacunación. "Hemos visto que eso ocurre en ciertos países donde se ha extendido la desinformación sobre la seguridad de las vacunas", dice Salathé. "En focos locales, empiezas a ver una caída en las vacunaciones, y entonces puedes tener brotes locales que pueden ser muy grandes, aunque técnicamente has alcanzado la inmunidad de manada según los cálculos". El objetivo final es evitar que la gente se enferme, más que alcanzar un número en un modelo.

¿Qué tan alto es el umbral del SARS-CoV-2?

Alcanzar inmunidad de manada depende en parte de lo que ocurre en la población. Los cálculos del umbral son muy sensibles a los valores de R , dice Kwok. En junio, él y sus colegas publicaron una carta al editor en el Journal of Infection que

demuestra esto. Kwok y su equipo estimaron R_t en más de 30 países, utilizando datos sobre el número diario de nuevos casos de COVID-19 a partir de marzo. Luego usaron estos valores para calcular un umbral de inmunidad de manada en la población de cada país. Los números variaron desde un 85% en Bahrein, con su entonces R_t de 6,64, hasta un 5,66% en Kuwait, donde la R_t era de 1,06. Las bajas cifras de Kuwait reflejaban el hecho de que estaba poniendo en práctica muchas medidas para controlar el virus, como el establecimiento de toques de queda locales y la prohibición de vuelos comerciales desde muchos países. Si el país dejaba de aplicar esas medidas, dice Kwok, el umbral de inmunidad de manada aumentaría.

Los cálculos de inmunidad de manada como los del ejemplo de Kwok se basan en suposiciones que podrían no reflejar la vida real, dice Samuel Scarpino, un científico de la red que estudia enfermedades infecciosas en la Universidad Northeastern de Boston, Massachusetts. "La mayoría de los cálculos de inmunidad de manada no tienen nada que decir sobre el comportamiento en absoluto. Asumen que no hay intervenciones, ni cambios de comportamiento ni nada de eso", dice. Esto significa que si un cambio transitorio en el comportamiento de las personas (como el distanciamiento físico) hace que R_t disminuya, entonces "tan pronto como ese comportamiento vuelva a la normalidad, el umbral de inmunidad de manada cambiará".

Las estimaciones del umbral del SARS-CoV-2 oscilan entre el 10% y el 70% o incluso más. Pero los modelos que calculan los números en el extremo inferior de ese rango se basan en supuestos sobre cómo interactúan las personas en las redes sociales que podrían no ser ciertos, dice Scarpino. Los cálculos del extremo inferior imaginan que las personas con muchos contactos se infectarán primero, y que debido a que tienen un gran número de contactos, propagarán el virus a más personas. A medida que estos "superdifusores" ganan inmunidad al virus, las cadenas de transmisión entre los que aún son susceptibles se reducen en gran medida. Y "como resultado de ello, se llega muy rápidamente al umbral de inmunidad de manada", dice Scarpino. Pero si resulta que alguien puede convertirse en un superdifusor, entonces "esos supuestos en los que la gente confía para reducir las estimaciones a alrededor del 20% o 30% no son exactos", explica Scarpino. El resultado es que el umbral de inmunidad de manada estará más cerca del 60-70%, que es lo que muestran la mayoría de los modelos (ver, por ejemplo, M. Gabriela M. Gomes, Rodrigo M. Corder, Jessica G. King, Kate E. Langwig, Caetano Souto-Maior, Jorge Carneiro, Guilherme Gonçalves, Carlos Penha-Gonçalves, Marcelo U. Ferreira, and Ricardo Aguas, *Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold*, 2020).

Si observamos eventos conocidos de superdifusión en prisiones y en cruceros, parece claro que COVID-19 se propaga ampliamente al principio, antes de disminuir en una población cautiva y no vacunada, dice Andersen. En la Prisión Estatal de San Quintín, en California, más del 60% de la población se infectó finalmente

antes de que el brote se detuviera, por lo que no fue como si se detuviera por arte de magia después de que el 30% de la gente se contagiara del virus, dice Andersen. "No hay ninguna materia oscura misteriosa que proteja a la gente", dice.

Y aunque los científicos pueden estimar umbrales de inmunidad de manada, no sabrán las cifras reales en tiempo real, dice Caitlin Rivers, epidemióloga del Centro Johns Hopkins para la Seguridad de la Salud en Baltimore. En lugar de ello, la inmunidad de manada es algo que sólo puede observarse con certeza analizando estos datos en retrospectiva, tal vez hasta diez años después, dice.

¿Funcionará la inmunidad de manada?

Muchos investigadores dicen que perseguir la inmunidad de manada es una mala idea. "Intentar alcanzar la inmunidad de manada a través de infecciones específicas es simplemente ridículo", dice Andersen. "En los EE.UU., probablemente de uno a dos millones de personas morirían".

En Manaus, las tasas de mortalidad durante la primera semana de mayo se elevaron a cuatro veces y media lo que habían sido el año anterior (ver Jessem Douglas, Yamall Orellana, Geraldo Marcelo da Cunha, Lihsieh Marrero, Bernardo Lessa Horta y Iuri da Costa Leite, *Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic 19*). Y a pesar de la subsiguiente excitación por la disminución de casos en agosto, los números parecen estar aumentando de nuevo. Este aumento muestra que la especulación de que la población de Manaus ha alcanzado la inmunidad de manada "no es verdad", dice Andersen.

Los fallecimientos son sólo una parte de la ecuación. Los individuos que se enferman con la enfermedad pueden experimentar serias consecuencias médicas y financieras, y muchas personas que se han recuperado del virus reportan efectos persistentes en la salud. Más de 58.000 personas fueron infectadas con el SARS-CoV-2 en Manaus, lo que se traduce en mucho sufrimiento humano.

Anteriormente, durante la pandemia, los medios de comunicación afirmaban que Suecia seguía una estrategia de inmunidad de manada dejando que la gente viviera su vida con normalidad, pero esa idea es un "malentendido", según la ministra de Sanidad y Asuntos Sociales del país, Lena Hallengren. La inmunidad de manada "es una consecuencia potencial de la forma en que se desarrolla la propagación del virus, en Suecia o en cualquier otro país", dijo a Nature en una declaración escrita, pero "no es parte de nuestra estrategia". El enfoque de Suecia, dijo, utiliza herramientas similares a la mayoría de los otros países: "Promover el distanciamiento social, proteger a las personas vulnerables, realizar pruebas y rastreo de contactos, y reforzar nuestro sistema de salud para hacer frente a la pandemia". A pesar de ello, Suecia no es un modelo de éxito: las estadísticas de la Universidad Johns Hopkins muestran que el país ha visto más de diez veces el número de muertes por COVID-19 por cada 100.000 personas que se han visto en la vecina Noruega (58,12 por cada 100.000, en comparación con 5,23 por cada

100.000 en Noruega). La tasa de letalidad de Suecia, que se basa en el número de infecciones conocidas, también es al menos tres veces mayor que la de Noruega y la vecina Dinamarca.

¿Qué más se interpone en el camino de la inmunidad de manada?

El concepto de lograr la inmunidad de manada a través de la propagación comunitaria de un patógeno se basa en el supuesto no probado de que las personas que sobrevivan a una infección se convertirán en inmunes. En el caso del SARS-CoV-2, algún tipo de inmunidad funcional parece seguir a la infección, pero "para entender la duración y los efectos de la respuesta inmunológica tenemos que seguir a las personas longitudinalmente, y todavía es pronto", dice Buckee.

Tampoco hay aún una forma infalible de medir la inmunidad al virus, dice Rivers. Los investigadores pueden probar si las personas tienen anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2, pero aún no saben cuánto tiempo puede durar la inmunidad. Los coronavirus estacionales que causan resfriados comunes provocan una disminución de la inmunidad que parece durar aproximadamente un año, dice Buckee. "Parece razonable como hipótesis asumir que este será similar".

En los últimos meses, ha habido informes de personas que se han reinfectado con el SARS-CoV-2 después de una infección inicial, pero la frecuencia con la que estas reinfecciones ocurren y si resultan en enfermedades menos graves siguen siendo cuestiones abiertas, dice Andersen. "Si las personas infectadas se vuelven susceptibles de nuevo en un año, entonces básicamente nunca se alcanzará la inmunidad de manada" a través de la transmisión natural, dice Rivers.

"No hay una varita mágica que podamos usar aquí", dice Andersen. "Tenemos que enfrentar la realidad - nunca hemos alcanzado la inmunidad de manada a través de una infección natural con un nuevo virus, y el SARS-CoV-2, por desgracia, no es diferente." La vacunación es el único camino ético para la inmunidad de manada, dice. Cuántas personas necesitarán ser vacunadas - y con qué frecuencia - dependerá de muchos factores, incluyendo la eficacia de la vacuna y el tiempo que dure su protección.

Es comprensible que la gente esté cansada y frustrada por las medidas impuestas, como el distanciamiento social y los cierres para controlar la propagación de COVID-19, pero hasta que no haya una vacuna, éstas son algunas de las mejores herramientas que existen. "No es inevitable que todos tengamos que contraer esta infección", dice D'Souza. "Hay muchas razones para estar muy esperanzados. Si podemos continuar con los enfoques de mitigación de riesgos hasta que tengamos una vacuna efectiva, podemos absolutamente salvar vidas."