

Conferencia magistral: “La epidemia de COVID-19 en el Perú del Bicentenario”

AA Dr. Claudio Lanata de las Casas ¹

Muchas gracias por la invitación. Un gusto estar con ustedes a pesar de la distancia. Muy lindos recuerdos de Arequipa de muchos años de atrás en que evaluamos en 92 mil personas de Arequipa la eficacia de la vacuna del cólera. Así es que trabajamos mucho y muy intensamente en ese entonces en la ciudad.

Gracias de nuevo a la Academia por la invitación. Vamos a tratar este tema de la epidemiología del Covid en la época del bicentenario. Este es un tema que cambia día a día: qué novedades han aparecido en la epidemiología del SARS-Cov-2 en el mundo, cómo está la pandemia tanto en el mundo como en el Perú. Un poco de repaso rápido sobre las vacunas; pero, sobre todo, qué información está saliendo de nuevo sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en el mundo; posible impacto de las mutantes, lo que es un tema de mucha discusión en la actualidad; por último, los retos que, por lo tanto, tienen que encarar las vacunas. Contestaré finalmente a sus preguntas.

Vamos a presentar con el primer tema -creo que ya ustedes la conocen muy bien- la figura del virus con sus espigas proteicas. Es lo que más ha atraído la atención científica para luchar contra este virus. ¿Por qué? Porque estas espigas que ven acá en esta diapositiva son –digamos- la llave que va a permitir abrir la puerta del ingreso a la célula, y esa chapa –digamos- es la llave que le abre su puerta, es el receptor ACE2 en la superficie de células solamente epiteliales, tanto las respiratorias como las células del tracto intestinal. No ingresan a la piel, por eso no infectan a la piel ni a otros tejidos. Una vez que ingresa el virus se abre, saca su material genético y hace que nuestro sistema citoplasmático lo reproduzca y, una vez que está reproducido, se vuelve a configurar y sale.

Este virus tiene una particularidad bien única: que este gen, aquí mostrado en azul, es un detector de calidad de cómo se está haciendo la copia y va chequeando si nuestro sistema está reproduciendo bien o mal su

¹ Médico internista con posgrado en enfermedades infecciosas en la Universidad de Maryland de Baltimore; magister en salud pública con mención en epidemiología en la Universidad de John Hopkins; Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina; investigador titular del Instituto de Investigación Nutricional desde 1983; consultor de la Organización Mundial de la Salud; profesor adjunto en el departamento de pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Vanderbilt, en Nashville; profesor honorario de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres.

virus. Si sale mal, corrige el orden de los aminoácidos para evitar que salga una copia defectuosa. Eso ha hecho que muchos antivirales no funcionen, porque este virus tiene su propio sistema de codificación. Al inicio, habrán recordado que había mucha discusión sobre la transmisión mediante contactos, contactos de mano, superficies físicas; pero creo que el grueso ya está claro: la principal -quizás casi exclusiva- ruta de transmisión es la vía respiratoria. Contagia al hablar, estornudar y, ahora con las nuevas variantes, inclusive mediante el simple respirar contagia. Esta es una foto de cultivo de células humanas que han sido infectadas por el virus. Cada una de estas pelotitas amarillas ya es un virus listo para saltar reproducido en la célula. Pueden ver que acá son 5 células, y esto es en Wuhan el virus original. Si hiciéramos esta foto con el Delta creo que no habría un espacio que no estuviera cubierto por amarillo. Es un virus que tiene cubierto, con mucha mayor capacidad de infectar y de propagarse en nuestras células. Y esto lo que se está viendo acá. Qué fácil de transmitir. Este es un estudio: Se trata de una persona que entró a un gimnasio infectada, sin saber, y miren a todo el personal que agarró Covid en ese gimnasio, aunque no estuvieron hablando ni estaban cerca de esta persona infectada. Básicamente tenemos que prevenir todo el tiempo. Creo que vamos a mirar más cómo la pandemia nos está exigiendo, a pesar de que todos estamos hartos de atender las mismas medidas para evitar contagios, pues este nuevo virus Delta nos pone en aprietos.

Yo acabo de regresar de Estados Unidos y quería compartir con ustedes estas observaciones recientes. Es casi alarmante. Hemos estado viajando, en aeropuertos, en Washington y zonas aledañas a Washington, en Baltimore. Es casi alarmante la ausencia en el uso de mascarillas por buena parte de la población americana en lugares públicos. Pero lo que más me impactó es que nadie usa una mascarilla que no sea de tela. No existe el concepto de la NK-95. En ningún sitio la puedes comprar en farmacias, la tienes que pedir por Amazon y hay una espera como de 10 días para que te la puedan enviar en paquetitos de pocas copias. No existe ese concepto de la NK-95. He estado hablando hasta con médicos y con virólogos, y están usando máscaras de tela. O sea, hay una disociación entre lo que sabes de ciencia con lo que prácticas. El ser humano es así de complejo, ¿no? Nadie usa doble mascarilla por supuesto y yo he sido la única persona,

con mi señora, que de pronto, algunas veces cuando estábamos en público, usábamos el protector facial. Y nos miraban como si... "oye, eres un astronauta. ¿Qué te has puesto?". Entonces, me parece dramático cómo esta percepción cambia y se ponen prácticas que atentan contra la misma población facilitando la transmisión. Y ustedes pueden ver -en Estados Unidos, más tarde- cómo están sufriendo del Delta.

Es super conocido cómo se responde a la infección del virus. Hubo discusiones sobre la carga viral, que es muy alta al inicio antes de que haya síntomas; pero ya está claro que es el día del inicio de síntomas cuando más carga viral tienes, y que eso dura bastante tiempo. Vamos a ver un poco cuáles son los resultados. También rompió libros de inmunología, porque el primer anticuerpo que se forma no es el IgM, como en la mayoría de otras entidades, sino el IgG y está en las heces. Hay lindos estudios ahora que hacen vigilancia en ciudades. Buscan el virus en desagües, y están buscando variantes en los desagües como un método rápido para detectar nuevos virus que están emergiendo en la población. También está en la saliva, lo cual es interesante y vamos a conversar un poco sobre esto.

La otra cosa que salió muy rápido de los estudios fue que la mitad de las personas que han tenido con PCR positivo una infección del Covid, a los 3 meses, perdió la cero prevalencia, la cero positividad. No quiere decir que no están inmunes, pero pierden los anticuerpos. Esto es algo interesante y vamos a volver sobre ello.

Y el otro tema que ha salido es cómo predices que vas a ir bien o mal. No es al inicio de la infección, al inicio de la enfermedad donde tienes más virus en tu cuerpo; es el día de 6 a 8 ó de 6 a 10 el que determina que te va a ir bien o te va a ir mal. Allí es donde pasas a esta enfermedad más severa. Es importante este tipo de estudios y deberíamos seguir profundizando en ellos. ¿Qué es lo que hace que te vayas a una enfermedad severa? Tiene mucho que ver con este sistema. Yo siempre en las charlas repito que admiro tremendamente esta célula dendrítica que es la que detecta nuevos antígenos y hace ver si en tu cuerpo hay algo que conoces o hay algo desconocido. Todo el tiempo está muestreando, la tenemos en todas las superficies, en la garganta, en respiratorios, no sé, y dice: "¡Uy, acá viene una shigella conocida! Abajo hay un poco más de IgG

secretoria o una alarma, hay algo que no conozco". Y allí activas obviamente los anticuerpos en las células B, pero también hay activa para enfermedades virales. Es muy importante la inmunidad celular con diferentes tipos de linfocitos, y eso es crítico para las personas.

Lo que el Covid nos ha mostrado es que, si va por el camino bien, vas por el lado derecho de esta gráfica y tienes un cuadro respiratorio con alguna sintomatología, pero no te complicas y te curas. Pero, si vas por el lado izquierdo, haces una reacción inflamatoria aumentada tremenda que te complica; haces cuadros de coagulación, cuadros de infartos, haces daño renal, daño hepático y mueres.

Dentro de eso, este es un estudio publicado en Estados Unidos sobre cómo el sobrepeso, y particularmente la obesidad, tiene serio pronóstico contra esta enfermedad. Y esto es antes del Delta, esto es en Wuhan. Podrían ustedes ver acá, por ejemplo, cómo la admisión en UCI aumenta ligeramente la masa corporal de tu cuerpo, pero la necesidad de ventilación mecánica, miren, cómo hace espectacular el crecimiento conforme a tu índice de masa corporal. Va aumentando y dice que, cuando llegas a más de 40 o 45, existe altísimo riesgo de que tengas que ser entubado y, por lo tanto, viene el riesgo de muerte. El delgadito tiene también un riesgo, y el que está mejor es el que tiene una buena masa corporal. Esto es interesante, y vamos a ver esta enfermedad porque el obeso ya tiene activado un sistema inflamatorio en los adipocitos. Entonces, cuando viene, este virus encuentra pan caliente, y hace que la inflamación sea más severa y rápidamente pase a un cuadro severo dentro de un cuadro clínico.

Y también estamos viendo, y es interesante porque todavía no está todo descrito bien, que este síndrome post Covid te da fatiga, disnea, trastornos mentales, sueño, palpitaciones, algunas enfermedades crónicas renales y otras que persisten por varios meses post Covid y que requieren de mucha atención.

Se habló al inicio de la pandemia de que los asintomáticos eran el problema porque transmitían el virus sin que nadie lo supiera y, por lo tanto, era difícil detectarlos y controlar la pandemia. Es este un interesante metaanálisis recientemente publicado donde te das cuenta de que la cantidad de gente que realmente es asintomática en todos estos estudios está

alrededor del 18%; el grueso tiene síntomas, y esto lo hemos ratificado en un estudio reciente. Entonces, esta idea del asintomático puro que no tiene ninguna molestia respiratoria es muy rara.

Esa es una empresa que hace un estudio de tu genoma. Se llama "23&me" y opera en California. Yo me he hecho el genoma con ellos, y tiene dos opciones: te puede decir de dónde viene tu familia, pero también te puede preguntar si quieres, si aceptas y firmas 80 consentimientos. A partir de tu genoma explica tu estado de salud y, además, contribuyes a hacer ciencia. Como tienen ya millones de millones de personas que han secuenciado, comenzaron a mirar y han hecho encuestas sobre quiénes de sus secuenciados han hecho un Covid severo y qué han encontrado. Miren cómo hay –digamos- mayor asociación a un cromosoma, a un gen, cromosoma 4 con Covid severo. Y también han encontrado el grupo sanguíneo que protege y otros, cromosoma 3 con otros genes que se asocian con síntomas respiratorios de mayor severidad. Y acá está cómo el que tiene un grupo sanguíneo 'O' tiene menos riesgo de tener enfermedad severa que los de otros grupos sanguíneos. Se ha visto en otras enfermedades. Pero empiezas a tener un correlato genómico, tu susceptibilidad para progresar o no en la enfermedad.

Ha habido enorme discusión, y me da muchísima pena que Perú todavía no abra sus escuelas. Creo que vamos a ser el país más retardado en permitir que los alumnos regresen a los colegios. Es interesante que allí hay temas de salud mental. Acabo de ver un estudio de como la obesidad y el sobrepeso de niños entre 5 a 16 años ha aumentado drásticamente en Estados Unidos, producto del cierre de colegios y que están en la casa. Entonces se preguntó mucho si el niño trasmite y por lo tanto no debería ir allá, porque se infecta con los otros niños y lleva el virus a su casa. Se han hecho estudios, y este es uno publicado en Science hace pocos meses, que muestran cómo el riesgo de enfermedad o síntomas respiratorios es bien bajo en los niños y sólo lo hay en los de 9 a 12 años, donde más síntomas tienen, ya sea en niños que tienen instrucción a tiempo completo o semipresencial en los colegios. Dichos estudios muestran también que, a mayor cantidad de intervenciones, menos riesgo hay de tener brotes en los colegios. Entonces, el mensaje es que debes cuidarte, el profesor y todos deben usar máscara, tienes que

controlar espacios y atender a una serie de cosas. Mientras más hagas en tu colegio menos transmisión habrá o menos riesgo de brote.

Pero lo más interesante es quién trae esos virus. Y este es un trabajo publicado en Lancet sobre el riesgo de colegios en Inglaterra, en donde se muestra que, de los estudiantes tempranos o en educación secundaria, el número de casos de Covid es mayor y el de brotes es mayor en los alumnos de mayor edad que en los niños; asimismo, que quienes más traen el Covid son los profesores o los adultos que cuidan a estos niños. Entonces, ellos dicen que, si bien es raro que haya brotes en colegios, esto ocurre como producto de la transmisión de los adultos a los niños y no de los niños a los adultos. Por lo tanto, es obvio que hay que vacunar y proteger a todos los adultos que van a estar en contacto con estos niños.

Y hay otro bonito estudio, también publicado hace poco tiempo, acerca de cómo los niños menores de 10 años son en su mayoría asintomáticos y, si tienen el virus, tienen muy baja carga viral en comparación con el adulto que es sintomático y tiene alta carga viral. Acá tenemos el *cycle value* que es cuántos ciclos el PCR tiene que hacer para detectar el virus; muy rápido lo detecta en el adulto y demora mucho tiempo en los niños menores de 10 años, porque hay pocos virus en su superficie.

Me parece muy importante recapitular los factores de riesgo. Hay un tema de género, vamos a ver de nuevo los genes y la obesidad. Los niños generalmente son asintomáticos y con poca carga viral. Los adultos, y no los niños, son los que transmiten y causan brotes. Los colegios deberían reiniciar sus clases vacunando a todos los adultos: profesores, porteros, los que limpian, los cocineros, los que trabajan en el colegio, principalmente aquellos que trabajan con niños pequeños, porque tienen un acercamiento más estrecho y frecuente con el niño que con alumnos de primaria y secundaria.

Okey, pasemos entonces a ver dónde está la pandemia. Esta es la foto de ayer en el mundo: ya estamos en 226 millones de casos con casi 5 millones de muertes. Es claramente una súper epidemia mundial que ya desplazó a todas las conocidas. Sigue Estados Unidos siendo el número 1, que aporta casos tanto en los

últimos 28 días como en el total de la pandemia. Le está siguiendo ahora India, el Reino Unido, Irán, Brasil, permanentemente Brasil, Turquía, Malasia, Rusia y otros países. Miren acá a la derecha cómo están los brotes y cómo una tercera ola general del mundo se está dando por el Delta. Abajo está la gente que ya está siendo vacunada. Y vean estas cifras en verde. Van a tener que dar un Nóbel a alguien, porque nunca se ha visto en la historia de la humanidad que, con ocasión de un virus que apareció por primera vez y cuyo genoma fue descubierto en enero de 2020, a setiembre de 2021 ya han sido vacunados 5 mil 773 millones de personas. Se están impartiendo casi un millón de dosis por mes en el mundo. Es impresionante. Perdón, son casi 941 millones de dosis las administradas mensualmente en el mundo. Esto para mí es una revolución. No sólo se ha visto producir la vacuna, sino demostrar que funciona y administrarla. A todos aquellos que son antivacunas les digo: ¡miren estas cifras! Si acaso hubiera un problema masivo de estas vacunas ya lo sabríamos. Tantos millones de millones de gente vacunada, ya se sabría que tenemos problemas, pero lo que estamos viendo son más bien beneficios.

Acá están las curvas. Esta línea verde es Estados Unidos con su primera ola, segunda ola. Y actualmente en el mundo EE UU es el que tiene más Covid. En el 99% de Estados Unidos circula el virus del Delta, y esto se debe básicamente a lo que hablamos antes, esta increíble dicotomización de lo que la ciencia dice y lo que la población americana hace. Es para que mis amigos de Salud Mental algún día lo expliquen, porque la verdad es que no se entiende muy fácilmente.

India me preocupó mucho. Después de Estados Unidos en setiembre, en octubre hubo allí un brote muy grande del virus Delta que salió de la India. Yo pensé que se iba a ir al cielo por la población que es allí tan grande. Vamos a regresar a ese tema, porqué bajó muy rápido. No es que India haya vacunado a toda la población, ni tampoco fue que los indios se encerraran en sus casas y no salieran ni a la esquina porque la orden del país fue "quédate en tu casa". No ocurre eso en la India. Regresaremos a ese tema.

Veamos lo que está pasando también con Covid Delta y en estos últimos meses cuando se está viendo un aumento de hospitalizaciones y de UCI en niños y en

adolescentes. Eso es nuevo y retomaremos este tema. Aun cuando la muerte aparentemente no aparece con cifras muy altas, hay una carga muy alta en personas que se infectan, y ellas son las que están pagando los platos rotos con esta variedad de virus.

Acá está lo que estábamos hablando: el porcentaje de población completamente vacunada y cuántos millones de personas se están vacunando. En porcentaje de cobertura e inmunizaciones gana Malta, que es una isla chiquita, Portugal, Emiratos Árabes Unidos, Singapur y Qatar. Interesante este país Qatar. España, muy alto ¿no? Islandia, Dinamarca, y allí aparece Uruguay y Chile con casi 80% de su población completamente vacunada con dos dosis. Es para alabar el esfuerzo de estos dos países que han logrado una cobertura muy, muy alta. Perú está recién alcanzando los veintitantos a 30% de coberturas de una o dos dosis. A pesar de que, en el número de dosis, estamos por acá acercándonos a otros países, en cobertura estamos bajos.

Y esta es la situación de lo que el MINSA reporta: ya tenemos 2 millones de infectados y 198 mil muertes. Casi está parado el país. Acá figura esta ola que hemos tenido este año, ya está en una caída abismal.

Este gráfico compara el año 2020 con el 2021. Estos son casos de Covid, en el lado celeste los hombres y en el lado naranja las mujeres. Vieron que en el año 2020 había un poquito más de incidencia en hombres que en mujeres. A partir del año 21 quedaron bastante parejos. Básicamente ha sido la variante Lambda que salió del Perú la que homogeniza un poco esta curva. En niños -es interesante- la incidencia era mayor de la que estamos viendo este año con Lambda no con Delta. Delta va a cambiar esto.

Estas son las muertes, y es al revés. Miren una pirámide completamente al revés tanto en 2020 como en 2021. Aquí hay algo mágico ¿no? ¿Qué pasa cuando llegas a estas edades de los cochitos como yo? Y allí está toda la mortalidad. Nadie está explicando, nadie, no he leído nada, ningún artículo que presente una hipótesis sobre el porqué está ocurriendo que el daño sea correlativo con la edad. ¿Qué está pasando con tu sistema de defensa contra los virus que en un instante fuiste, creaste esta respuesta inflamatoria y vas a morir? Y allí de nuevo es más en hombres que en mujeres, y es el sexo débil. El hombre es el sexo débil en muchas

enfermedades, no es el sexo fuerte. La fortaleza física no le ayuda en nada a luchar contra enfermedades; y las mujeres creo que tienen varias ventajas que evitan esta enfermedad severa en ellas.

Y aquí está lo último con Luis Yribarren que viene siempre mirando los datos de SINADEF, que es este registro de certificados de defunción nacional. Miren cómo ya estamos casi, casi en el basal antes de que iniciara la pandemia. ¿Por qué? Vamos a regresar a este tema, tengo mis hipótesis. Yo siento que esto es una retirada, pero no que se haya ganado la guerra. Regresaremos a este tema. Ese es el momento de la calma para prepararnos a la embestida siguiente. No es para hacer victoria, para que nos relajemos: ¡que viva la vida, ya pasó todo! No. va a regresar, estoy convencido de que la tercera ola nos va a agarrar fuerte. Vamos a retomar ese tema más tarde.

Ahora esto es interesante. En 2020 el grueso fue diagnóstico serológico, aquí mirando en rojo. En 2021 se ha cambiado a un criterio biológico, ya sea por PCR o por prueba molecular positiva rápida. Interesante ese cambio en el país, es bien importante.

Y esta es otra gran pregunta que me hago. Acá tienen la tasa de incidencia en 2020 y en 2021. De nuevo Moquegua. ¿Por qué Moquegua? Nadie me explica por qué Moquegua tiene la tasa más alta de Covid del país. Reportan más, están buscando más casos. Hay un montón de datos epidemiológicos que en el Perú deberían estar evaluándose, cosa que no se hace. ¿Y por qué Puno tiene la tasa más baja de incidencia? Cajamarca, Puno, Apurímac, Cuzco. Y cuando comparamos porcentajes de mortalidad es Callao, Ica, Lima y Moquegua de nuevo, Lima Región y Lambayeque es donde están las mortalidades altas. Debajo, de nuevo Cajamarca y otras zonas. Puno sigue con baja tasa de mortalidad. ¿Por qué? Nadie está estudiando esto, nadie está generando respuestas críticas para entender nuestra enfermedad.

Y aquí está la gráfica de la pandemia en varias partes del Perú. Pueden ver en estas figuras que no hay homogeneidad en la manera como se han venido dando estas olas. El Sur y el Centro parecen más equiparados que Lima y el Norte, que tienen otro comportamiento. En el Oriente hay algo raro. De nuevo, ¿por qué?

Acá hay otra linda gráfica, el caso de personas fallecidas por grupo etario. Y pueden mirar acá abajo los menores de 60 años en esta línea gris, la cual casi no se ha movido. Entonces entendemos por qué los chicos, adolescentes o jóvenes serían los irresponsables, porque se van a infectar, pero no mueren. Ya dijeron: “¿Para qué tanta bulla, tanta restricción? Ya estoy harto; yo me voy a jugar mi partido, me voy al bar, a reunirme con mis amigos”. Porque, claro, si les agarra una infección, la probabilidad de morir es bajísima. Todavía no ha llegado Delta. Allí van a cambiar un poco las curvas. Obviamente los cochitos somos los más afectados por la enfermedad tanto en la primera como en esta segunda ola de Lambda en el Perú.

Todo esto me sorprendió. Y otra gran cuestión que nadie está investigando: ¿Por qué la mortalidad es tan alta en territorio urbano y tan baja en zona rural? Esto es dramático, y explica un poco los resultados que estábamos mirando en las otras gráficas. Mi hipótesis es que en las zonas rurales están más dispersos mientras que, en las urbanas, están todos apachugados, lo cual está facilitando tanto la transmisión como la fuerza de la infección. En las zonas rurales posiblemente es más fácil que te aisles y vas a tener una menor – digamos- carga viral para infectarte de repente, pues de alguna manera te estás protegiendo. No sé, es una hipótesis. Me encantaría que en el Perú los académicos investiguemos estas hipótesis para entender mejor qué está pasando con esta pandemia en nuestro país.

Allí está la foto de Arequipa de nuevo, donde se concentra en el Majes y en la zona central de Arequipa, y muy bajo en el resto de las provincias. ¿Por qué? ¿Qué cosa ayuda a esta transmisión y, por lo tanto, qué podemos hacer para evitar que se siga extendiendo? Y acá vamos a mencionar -y es la primera vez que lo hacemos en un evento- un estudio, en cuya plena ejecución nos encontramos ya saliendo del análisis que hemos realizado en un conjunto de hogares en San Juan de Lurigancho. Allí hemos enrolado a 44 hogares; poco, pero es tan intenso el estudio que no pudimos hacer más por el límite de presupuesto, para hacer una vigilancia dos veces por semana de mirar síntomas y signos respiratorios. Y esas familias tenían que tener un niño menor de 5 años, un adulto de 18 a 50 y una persona de 50 a más años que aceptaran participar. Y allí ya comienzas a seleccionar un tipo de familia un poco más numerosa. Y ellos tenían que

aceptar que les tomáramos un hisopado nasofaríngeo cada semana, ya tuvieran o no síntomas. Un hisopado nasal y una muestra de saliva simultáneos, dos veces por semana, con o sin síntomas. Miles de muestras, y todas para analizarlas por PCR. También les hemos tomado una muestra de sangre venosa al inicio y al final del estudio para relacionar serología con estos estudios moleculares. Hemos hecho análisis de PCR y de determinación de la carga viral validando el método contra. Gracias al INS se nos proveyó de muestras con exacto número de virus detectado por cultivo de células. Así pudimos validar la curva y sacar bien la carga viral que tenían estas personas que se han infectado. Luego, y en convenio con el laboratorio de genómica en la Cayetano Heredia, hemos secuenciado los positivos. Entonces, este estudio fascinante se ha hecho de diciembre 2020 a marzo de 2021, y coincidió -fue una suerte que coincidiera- con este segundo pico de la epidemia Lambda en el Perú.

¿Qué hemos encontrado? Ya estamos redactando las publicaciones, y sólo puedo decir a estas alturas que la tasa de incidencia de infecciones ha sido tremendamente alta, mucho más alta de lo que se ha venido describiendo, porque no se han hecho estudios sobre incidencia entre otros grupos humanos en otras partes del mundo. La tasa de incidencia mostró ser más alta de lo que se esperaba, más alta de lo que esperábamos nosotros. Los niños son mayormente asintomáticos, lo que recupera la data presentada en colegios de Estados Unidos y en Europa, mientras que todos los adultos mayores tienen síntomas. Bien interesante que aquellos que tenían IgG positivo al inicio de la cohorte no se infectaron en estos dos o tres meses de seguimiento. Y lo más importante: de todos los infectados que hemos encontrado, menos del 10% han sido detectados por el MINSA, ¿Cómo fue esto? Nosotros estas muestras no las analizamos ni bien se tomaban, porque íbamos a sesgar el estudio. Entonces, todas las muestras se congelaron en -80°, las hemos recién analizado cuando terminó la cohorte, de tal manera que los datos sobre el Covid no los hemos conocido ni informado porque, si no, estaríamos obligados de hacerlo con las familias, y queríamos ver cuántos de los infectados llegaron o no a detectarse en el MINSA. Sólo menos del 10% llegaron a ser detectados. Quiere decir que todas las infecciones que hemos encontrado no las mira el Ministerio de Salud, transmiten y se están dando. Y la otra importantísima noticia es

que el hisopado nasal es igualmente sensible que el hisopado nasofaríngeo, y la verdad es que a la gente no le gusta el hisopado nasofaríngeo. Lo que quisiéramos decirle al MINSA y a los laboratorios es que deberían saltar, como ya está ocurriendo en Estados Unidos, a tomar nasal y no nasofaríngeo. No pierde sensibilidad y es muchísimo más aceptable por la población.

¿Y por qué bajó la epidemia? Pensamos que esta variante Lambda cayó no por programas, no por vacunas (porque recién en febrero-marzo empezaba Perú a vacunar), sino porque ha habido tanta gente infectada que finalmente ya no tiene susceptibles para seguir transmitiendo. Y esta debe de ser la historia de India, donde cayó la epidemia como ustedes vieron en la gráfica. Debe de ser porque todos se infectaron, todos los susceptibles por lo menos, para evitar que siga transmitiéndose el virus. Y allí viene la pregunta: si ya todos estamos vacunados, ¿por qué vamos a tener Delta? Es que los virus son virus ¿ah? y son vivos y encuentran cómo sobrevivir; lo que quieren ellos es reproducirse y van a encontrar una fórmula para poder romper esta inmunidad y así seguir existiendo.

Y allí vemos la vacuna. El talón de Aquiles sigue siendo esta espiga y este receptor importante que está mutando el virus, pero no lo muta con este receptor. Si lo mutara con este receptor no podría tener llave para abrir la chapa. Entonces todas las mutaciones se dan alrededor de la espiga, pero la chapa en sí parece que no, salvo que ya haya encontrado otra llave que abra otra chapa. Y esa es otra gran pregunta sobre las nuevas variantes que puedan estar surgiendo. Nadie que yo sepa está investigando -o al menos nadie lo ha publicado- acerca de si las nuevas variantes están encontrando un nuevo receptor en el humano que haga que el virus tenga mayor facilidad de infectar de modo que la inmunidad obtenida con las espigas anteriores ya no se cubra con estas nuevas variantes.

Las vacunas se siguen desarrollando. La foto es del 14 de setiembre. Son 117 "candidatos a vacuna" en estudios clínicos, casi 40 en fase III y sigue habiendo 185 en desarrollo. Yo creo que es un sueño, pues va a ser imposible que todas estas vacunas entren al mercado, incluyendo las 117. Ya ahora en el Perú me han venido a buscar al Instituto, a nuestro grupo, para ensayar nuevas vacunas. ¿Y cómo vas a ensayar si estamos vacunando ya a todo el mundo con vacunas

del Ministerio? Ya no quedan, no es ético. Vacunar es poner a alguien en un ensayo clínico contra placebo doble ciego si ya te toca vacunarte. Entonces, estamos quedando sin poder evaluar las vacunas, y van a tener muchas de ellas que irse al África o al Sudeste asiático para probarlas antes de que tengan acceso a vacunas -digamos "seguras"- que se puedan dar a la población.

Entonces, vamos a hablar -rápidamente y por tipo de vacunas, y empecemos por las mRNAs. Mucha gente decía: "Oye, esto se ha hecho tan rápido que no son seguras, han improvisado". Eso es mentira. Esta tecnología existía muchos años atrás y muchos laboratorios ya han venido trabajando con diferentes vacunas contra otras enfermedades usando mRNAs para ver cómo se trabajaba. Entonces, cuando apareció el Covid, al toque cambiaron y desarrollaron estas vacunas muy rápidamente contra el Covid usando esta metodología que ya estaba probada. Poca financiación al inicio, y el Covid ha dado mucho auge a financiar todas estas nuevas líneas. Y lo que hacen es que tú codificas un código genético que quieres que entre al cuerpo con un mensaje para que nuestra célula responda haciendo lo que tú le has dicho que haga. Puedes hacer muchas cosas con este código, no sólo espigas del virus; puedes hacer anticuerpos, puedes hacer diversas cosas. Se está abriendo un campo enorme para producir factores que sean útiles a la salud mediante esta tecnología. Pero cómo la metes a la célula es fascinante, porque la metes en una pelotita de grasa. A mí me encanta la mantequilla, y parece que a las células les encanta la mantequilla y se la tragan. Si te están metiendo algo dentro de la pelotita de grasa, un polizonte, no lo ven. Entonces, tú puedes meter en esa pelotita de grasa lo que quieras, porque la célula se la traga sin pensar qué hay adentro, no tiene ningún criterio para mirar el antígeno o no antígeno. Está camuflado, es un polizonte y, una vez que está dentro y empieza a digerir la grasa, aparece lo que le has metido. Pueden ser enzimas, puede ser el mRNA mensajero y, a partir de allí, empiezan a ser leídos esos mensajes. Acá está la gráfica. Esta es la pelotita de grasa. Se la traga la célula y entra en el ribosoma y hace lo que tú quieres.

En este caso, "por favor, ribosomas, hagan espigas" ... Y producen millones de espigas en la superficie que estimulan al cuerpo. Ahora bien, tú dirías que una proteína debería estimular anticuerpos. Es

impresionante esta vacuna, y lo hemos visto en los ensayos clínicos de nuestro Instituto. Es tan fuerte la inyección en los deltoides que caen los linfocitos en la sangre. Tienes una linfopenia, transitoria por supuesto. No es porque mueran los linfocitos, es porque se secuestran. Es enorme la respuesta linfocitaria que se mete al lugar de la inyección. Es algo que no lo hemos visto -yo al menos nunca lo he visto con otras vacunas-, y esto estimula enormemente el sistema inmune; no sólo para los anticuerpos, sino también para la respuesta de inmunidad celular. La respuesta a las vacunas supera la respuesta inmunológica al virus natural. Primera vez que vemos una vacuna que genera mejor respuesta inmune que la enfermedad natural. Y eso lo vamos a ver.

Esta fue una de las vacunas que entró muy rápidamente a Estados Unidos, la Moderna. Ya la hemos visto, la fase III ayudó, ha sido 95% de eficaz, ha tenido poquísimos eventos negativos. Entró después la Pfizer con esta Biotec, asociada a un grupo en China que producía parte del ingrediente. Igualito, estudios muy buenos, altamente eficaz, fue la primera vacuna que el FDA autorizó e Inglaterra fue el primer país que la usó. Increíble el privilegio de haberla traído al Perú, donde seguimos usándola. Es un privilegio, poquísimos países del mundo tienen esta calidad de vacuna. Pero empiezan a haber discusiones sobre si sólo el ensayo clínico funcionó; pero funciona cuando la pones en práctica, te estas librando de una enfermedad.

Acá hacen un estudio sobre esta vacuna mirando casos, hospitalizaciones y muertes en Israel. Entonces, se ve que brinda una protección alta contra infección, contra infecciones asintomáticas, y mayor contra las sintomáticas; logró evitar hospitalizaciones y muertes, todo por encima del 90%, 97% de muertes. Impresionante.

En Escocia igual. Miraron a 35 mil trabajadores de Salud con un PCR semanal antes que entraran a su centro de trabajo, y hacían alta cantidad de estudios moleculares. Allí miraron dos vacunas, Moderna contra AstraZeneca, y de nuevo vieron que, después de la segunda dosis, hay una eficacia muy alta para prevenir infecciones y enfermedad. Este es otro estudio, hecho en Inglaterra y de nuevo multicéntrico, con esta vacuna. El resultado es el mismo: la segunda dosis, no tanto la primera, es de enorme eficacia. En Estados Unidos

lo mismo. Lo miraron, de enero a marzo de 2021, en personas adultas y antes de que apareciera el Delta. Y vieron cómo era altísima la protección de estas vacunas, sobre todo en los completamente vacunados. Y no sólo previene enfermedad sino también infección. Con vacunas de Pfizer y Moderna hay un 10% de chance para poder infectarte y no tener síntomas, pero igualmente te protegen contra enfermedad.

Y comienzan a entrar las variantes del virus. Acá hay otro estudio de la vacuna Pfizer contra la variante inglesa y la variante sudafricana. Lo presento porque la variante sudafricana empezó siendo de preocupación seria y algunas vacunas fallaron drásticamente en su efectividad en un inicio. Y en este otro estudio hecho en Qatar se confirma cómo la vacuna Pfizer de nuevo no funciona tan bien para estas variantes: tuvo una efectividad de 89 % para proteger contra infecciones con la variante inglesa (la Alpha) pero fue menos eficaz para la variante sudafricana (la Beta) con una efectividad de 75%. Sin embargo, cuando se vio la efectividad contra enfermedad, y sobre todo contra aquella considerada severa, la vacuna tuvo 100% de eficacia para ambas variantes. De esto se desprende que la vacuna es menos efectiva en evitar que uno se infecte, pero sigue siendo altamente eficaz para evitar enfermedad y sobre todo aquella considerada severa.

En adolescentes está aumentando la enfermedad. Y la vacuna ha funcionado, ya se ha introducido para personas de 12 a más años en Estados Unidos. La eficacia de las dos vacunas, Moderna y Pfizer, es similar y ambas están autorizadas en Estados Unidos. Uruguay fue el primer país en América Latina que las ha introducido, ya Chile ha empezado a vacunar, Perú las tiene para personas de alto riesgo y la Digemid dio su autorización. Este evento de miocarditis en jóvenes llamó la atención. Es una enfermedad rara, mayormente en hombres, y no ha detenido el uso de estas vacunas. Se empezaron estudios en niños de 5 a 12 años y de 6 meses a 5 años. Ya la Pfizer esta semana ha presentado su requerimiento al FDA para que autorice la vacuna de 5 a 12 años. Se espera que para noviembre el FDA autorice el uso de la vacuna en niños de 6 meses a 5 años. Así es que se nos viene el vacunar a niños. ¿Para qué, si estamos diciendo que no son los niños los principales transmisores o tienen pocos síntomas? Pero es que, al inmunizar niños, de repente creamos una plataforma inmune de una población que

de alguna manera va a contribuir no sólo a protegerlos del Delta que está aumentando su enfermedad en ellos, sino también, teniendo a los niños inmunizados, a finalmente conseguir la ilusión -ahorita sería casi una ilusión- de que este virus no siga transmitiéndose.

Al observar a todos los que hacen Covid a pesar de estar vacunados, vean que, de 87 millones, el CDC ha detectado 7 mil infecciones en personas vacunadas, la mayoría asintomáticas o con leves síntomas; sólo unas pocas fallecidas, mayormente por tener una patología de base que las hacen más susceptibles. Este es un tributo a este niño con cara medio triste con su chompa amarilla, que es un migrante de Irán a Alemania. Lo trajo su familia. No sabían mucho de su futuro y gracias a Dios fueron recibidos en Alemania. Bueno, este fue el señor que descubrió esta vacuna Pfizer y es el que promulgó este desarrollo de la vacuna que ahora está salvando tantas vidas en el mundo. Así es que no hay que ser muy contrarios a los migrantes, pues nunca sabes qué persona puede ayudarnos a salvar el mundo. Acá quiero compartir la otra mRNA que hemos venido probando en Perú, la vacuna CureVac, que es también una nanopartícula lípida con el mRNA mensajero. Hubo buenos resultados en fase I y fase II, en las que hemos participado nosotros en el Perú. La fase III empezó y ya va a culminar. Esta vacuna quiere entrar al mercado a 5°C y todavía no sabemos si va a entrar. Recientemente se acaba de presentar el expediente a la EMA, la agencia europea para licencia de medicamentos, y vamos a ver qué pasa.

Este es un ensayo para el análisis del estudio de eficacia. En los países que han participado, tanto en América como en Europa, hay cuarentaitantas mil personas enroladas. Perú ha sido el que más participó en este ensayo clínico enrolando participantes de entre los 7,400 del Instituto de Investigación y 3,050 niños, una proporción bastante alta de enrolados. Tuvieron muy pocos sujetos de 60 a más años como para poder saber si funcionó o no la vacuna en ellos. ¿Resultados? Comenzaron a ser vacunadas con las vacunas ya disponibles personas de 18 a 60 años. La eficacia general no fue como la de Pfizer o Moderna; sólo en un 52%, con las justas encima del límite de 50 de la OMS, 77% contra enfermedades moderadas y casi 80% frente a enfermedades severas. No hubo muchas muertes como para poder hablar de impacto de mortalidad. Es posible que le den licencia porque

hay tanta falta de vacunas que obviamente cualquier vacuna es buena mientras tenga una alta eficacia para prevenir enfermedad severa. Quizás cuando se use masivamente van a salir datos de personas de mayor edad y del impacto de mortalidad. ¿Pero por qué no funcionó igual que las otras? Mi hipótesis es algo que no está escrito en ningún sitio, pero se sabe que ellos tomaron dos decisiones. La primera fue no pagar a una empresa que vendía una patente de estabilizar el mRNA mensajero, pues era un costo alto de la patente y usaron un mRNA entre comillas "natural". ¿Cuál era la ventaja? Que tenías necesidad de menos dosis. La dosis de esta vacuna era de 12 microgramos contra 35 microgramos de una vacuna y 100 de la otra, sea Pfizer o Moderna; o sea, podías con 12 microgramos generar la misma respuesta inmune. Por lo tanto, podías producir más viables de vacuna con menos cantidad de microgramos y ella era más estable en temperatura. Por eso es que querían entrar sin un requerimiento de -70°, -60°. Esto empezó Pfizer a hacerlo necesario para introducir su vacuna. Entonces, apostaron, fue una apuesta y no les ha ligado. Aparentemente ese mRNA a algunos estabiliza y no logra tener la respuesta de inmunidad humoral. Porque su inmunidad serológica es idéntica, produce los mismos anticuerpos -incluyendo anticuerpos neutralizantes- que las otras vacunas. Y allí se caen todos estos que dicen que los anticuerpos es lo que hay que medir para saber si la vacuna te funcionó bien o no, si se prendió o no se prendió. Es algo que no se correlaciona con eficacia. Es la inmunidad celular la que no podemos medir en laboratorios y es lo más importante. El mejor ejemplo es el de la vacuna CureVac, que te da la misma respuesta serológica y no protege como las otras vacunas.

Ahora, ¿qué está pasando con estas vacunas y por qué funcionan mejor que otras? Acá salió un estudio que explicaba cómo estas vacunas mRNA tienen una capacidad mejor de poder unirse a los receptores que la inmunidad natural inclusive; por esta razón, estamos recomendando a personas que han tenido Covid tener un bústero con una vacuna, idealmente Pfizer o Moderna, porque te va a ampliar tremendamente tu respuesta inmune, cosa que no genera la inmunidad natural como este estudio lo demuestra. Esto se debe a una mejor afinidad en ellos de respuesta tanto humoral como celular.

Este es un trabajo que ya ha salido y que enseña lo adecuado que es, por supuesto, vacunar a gestantes y a lactantes. Había un temor grande en Estados Unidos de que podían tal vez inducir un aborto. Acá tienen, en curva naranja, series históricas de la prevalencia de abortos espontáneos en gestantes conforme avanzaba la edad gestacional. Los reportes de seguridad en Estados Unidos muestran que las personas vacunadas están perfectamente dentro de lo que se espera naturalmente en mujeres gestantes. No hay ningún indicio de que la vacuna genere algún tipo de patología en el feto a la hora que se vacuna a la mujer gestante, cosa importantísima.

Entonces, pensamos que las mRNA pertenecen a la tecnología del futuro para muchas infecciones; inclusive yo sé que se están haciendo vacunas para HIV y para otras patologías, para malaria. Creo que tenemos un nuevo instrumento para inmunizar que no existía antes y que va a ser muy interesante utilizar. Previenes infecciones idealmente. Tienes que llegar a muchos de tu población vacunada para que puedas interrumpir – ojalá- la transmisión viral. Ya está claro y vamos a ver más tarde que vamos a tener *busters* posiblemente anuales para evitar nuevas epidemias. Y creo que la vacuna va a tener que entrar a una población pediátrica, y quizá hasta a poblaciones menores de un año, para poder bloquear todo este efecto. Esto es otra pregunta: ¿por qué ha habido gente que se vacuna y está incubando el virus? Ha habido una sugerencia: que las vacunas podrían tener un efecto terapéutico. Nadie lo ha analizado ni buscado, pero es otra invitación, señores, para aquellos que tienen la suerte de estar en un hospital: ver si, a los dos días de haberse vacunado, una persona genera Covid o realmente lo estaba incubando; ver si los vacunados tienen un efecto diferente, si tienen un efecto terapéutico en un no vacunado en etapa tan temprana en donde la vacuna todavía no ha generado la inmunidad completa.

Allí vienen los vectores virales. La vacuna AstraZeneca agarra un adenovirus de chimpancé, le introduce dentro de su mecanismo genético el código para generar. A la hora que se reproducen estos virus son vivos y se tienen que reproducir en las células humanas y, a la hora que se están reproduciendo, generan la espiga viral que te inmuniza. La de AstraZeneca trabaja muy bien esto, salió muy bien, se ha evaluado en nuestro país una eficacia de 90% a 60% asociada a la dosis.

Se aprobó en el Reino Unido; tuvieron un problema de coagulación, pero al final terminó siendo bajísimo, de 7 casos por millón de mujeres jóvenes que se puede monitorear y tratar. Pero de la fase III sólo resalto que no protegía contra la infección, sólo contra enfermedad. Allí te das cuenta de que estos vectores virales no van a comportarse igual que las mRNA; sólo evitan enfermedad severa particularmente, pero no evitan que te infectes y por lo tanto transmitas.

De allí surgió otro adenovirus. Este es humano del grupo 5. Esta vacuna no caminó porque tuvieron un problema de que la inmunidad previa es bastante frecuente en humanos contra el adenovirus 5. Bloqueó la vacuna y hubo efectos adversos un poco fastidiosos. Lo menciono porque voy a regresar con esa vacuna más tarde.

De allí entró Janssen y Johnson & Johnson. Janssen y Johnson & Johnson escogieron otro adenovirus 26, que casi no circula en humanos, lo venían también evaluando con otras vacunas. Se trabajó en Perú, se vacunaron varios centros. En diciembre se anunció la reducción de 60 mil, que fue el protocolo original, a 40 mil voluntarios. Suspendieron enrolar a más participantes. Empezaron otro estudio de fase III con dos dosis y me ha llamado la atención que hasta ahora no lo publiquen. Empezó en diciembre, ya va a hacer un año y entraron con fuerza. ¿Qué ha pasado con esas dos dosis de estudios de Janssen? ¿Por qué no hay ni un resultado en ningún sitio? ¿Qué está pasando con ese ensayo clínico? Perú no entró a las dos dosis, pero se ha hecho en otras partes, en Estados Unidos en Europa, y no sabemos nada de qué ha pasado con ese estudio.

Disculpen por la nitidez del gráfico, pero informo que este adenovirus 26 se mete al núcleo, no se queda en el citoplasma. Entonces, este virus entra al núcleo humano dentro de nuestro ADN, se incorpora, genera un mRNA mensajero que lo va a hacer copia del virus, pero a la hora que está haciendo copia de su virus también genera las espigas virales que tú quieres que salgan como un producto que -de paso, digamos- te da la inmunidad. Eso es un poco el mecanismo por el cual ellos trabajan.

Y allí aparecieron los rusos, a los que se les ocurrió mezclar estos dos adenovirus, el 26 y el 5. Lo hicieron,

no sé cómo ocurrió, y fue fantástica su idea. Igualito el mismo mecanismo, pero te dan el 26 en primera dosis y el adenovirus 5 al día 21°. Esta mezcla parece que ha logrado romper ese resultado negativo del adenovirus 5, potenció el 26. Ha tenido 92% de eficacia en un estudio de fase III publicado en Lancet. No hay datos sobre su efectividad y yo me pregunto: se está usando en Argentina un montón. ¿Por qué no hay datos? ¿Qué está pasando con esta vacuna en Argentina? No hay ni un estudio (que yo haya sabido) que esté mirando la efectividad de esta vacuna en Argentina. Tienen capacidad de investigación, tienen buenos centros, tienen molecular, tienen genotipificación. ¿Por qué no están publicando datos de esta vacuna? ¿Qué ocurre en Argentina? Es otra pregunta que la dejo al auditorio para pensar, porque se está diciendo que se va a traer esta vacuna, inclusive que se va a hacer producción nacional de ella, cosa que dudo. Argentina la está produciendo y está teniendo problemas importantes para hacerlo bien.

Esta efectividad en estudios de vacunas está generando varias cosas. Acá hay otro estudio donde Pfizer y Moderna aparecen muy eficaces contra hospitalización y admisión a UCI y a emergencia. Sin embargo, la vacuna de Janssen y Johnson & Johnson tuvo menor eficacia (68%) para hospitalización y 73% para visitas a emergencia en comparación con el nivel mucho mayor de las vacunas de Pfizer y Moderna. Otra vez más la de Johnson & Johnson adenovirus 26 no es lo mismo.

Y allí entramos a la de las proteínas sintéticas que es lo más común de las vacunas en desarrollo. Novavax es la marca desarrollada, y es muy interesante esa vacuna. La han probado en varios sitios y está por sacar ya su licencia. De nuevo, miren la eficacia por protocolo en jóvenes, en adultos, en diferentes razas con la variante digamos inglesa. Ha tenido una aplicación reciente con la variante sudafricana, ha tenido eficacia. A diferencia de la AstraZeneca que falló, tuvo casi sólo 10% de eficacia en Sudáfrica con la cepa inglesa. Estas proteínas creo que van a dar que hablar, todavía hay que esperar a ver qué pasa.

Y llegamos a los inactivados. Hemos conocido mucho la primera Sinovac, que fue un cóctel de 11 cepas, que se ha probado en varios países incluyendo Brasil y Chile, con una eficacia general de 50% y 80% contra el Covid más severo. Está por producirse en Butantan.

Y acá salió un lindo artículo. Me felicito de ver a nuestros amigos del Sur. Sacaron en Lancet un excelente artículo de efectividad que ha hecho el Ministerio mostrando igualito una efectividad de 64% contra todo Covid, 86% contra hospitalización, 90% contra admisión a UCI y 86% contra casos de muerte. Entonces, no es agua, está ayudando; no se compara con las mRNAs, pero no es agua.

Y esta es la inauguración de la vacuna en el Perú. Ya conocen el resultado preliminar. Lo que me llama la atención es que seguimos sólo con esta información que salió de la Cayetano, no ha salido de San Marcos nada. ¿Qué ha pasado con esta vacuna? Funcionó muy poco en general, pero con poco tamaño de muestra como para hablar de su efecto contra enfermedad severa. Y no funcionó la misma vacuna hecha en dos laboratorios, no funcionó. Y este es otro tema que quiero rápidamente mencionar. Hay muchos problemas de calidad de fábricas. Por ejemplo, la AstraZeneca, fabricada en Inglaterra, todavía no tiene calificación de la OMS, mientras que, cuando lo hizo India y lo hizo Corea, al toque precalificaron esa producción. Hay muchos temas de producción de estas vacunas que todavía no están del todo claros. ¿Por qué una fábrica en Pekín y otra fábrica en Wuhan con el mismo producto tienen dos eficacias diferentes? Y te hablan de que es esencial tener una supervisión y una enorme calidad en las fábricas para asegurar que su eficacia sea buena.

Esta es la data que, con muy pocos casos, presenta Sinopharm a la OMS para su autorización. En general una eficacia no muy alta de nuevo, y miren los casos severos; 2 contra cero. ¿Qué vas a hablar de 2 contra cero casos? No se puede hablar sobre eficacia contra enfermedad severa con esa data.

Allí, lo poco que salió del Perú sobre efectividad de esta vacuna. Esto es un primer análisis que se presentó en un evento de la Academia con Percy Mayta, quien mostraba después de la segunda dosis cómo comenzó a caer en médicos vacunados. Había muertes en médicos vacunados con Sinopharm, pero muchas menos que en los no vacunados.

Y este ha sido un manuscrito que ya lo hemos visto publicado. Circuló este manuscrito del INS donde se ratifica lo mismo: 50% de eficacia general de Sinopharm, mortalidad por todos los casos 90% y mortalidad contra

Covid 94%. No es agua ¿no? La gente que está recibiendo Sinopharm no está recibiendo agua. No compite con las otras vacunas, pero evidentemente hay que vacunarse con esta vacuna porque tiene un buen resultado. Y este es otro artículo que también ratifica lo mismo.

Sólo quiero hablar de esta otra inactivada CoronaVac, presentada en Turquía en fase III. Tiene un poco más de eficacia contra enfermedades sintomáticas. Vamos a ver qué pasa con esa vacuna.

Entonces, en general prevalece la eficacia intermedia contra enfermedad sintomática y un poco mayor en lo referente a severidad y muertes. No hay datos sobre infección, nadie ha publicado la eficacia de las inactivadas para evitar que te infectes, probablemente no la haya. No hay tampoco datos sobre variantes, no tenemos datos. Intuimos que los datos del Perú son contra Lambda, pero no sabemos cómo está funcionando en otros países contra otras variantes, aunque hay una señal. Algunos países que empezaron usando esta vacuna mayoritariamente en su población han decidido ya. Por ejemplo, Emiratos Árabes Unidos ha comenzado a dar un buster con una mRNA para poder defenderse de la variante Delta. Entonces, creo que con la Delta posiblemente no funcione esta vacuna como ha funcionado con otras variantes. Y me sigo preguntando ¿por qué? No se han publicado todavía los datos del estudio de fase III hecho en el Perú con esta vacuna Sinopharm. Me parece -y llamo la atención sobre esto- que algo está pasando; no hay transparencia sobre qué está ocurriendo con el ensayo de esta vacuna y por qué no se publican resultados. Ojalá que pronto tengamos información al respecto.

Termino rápidamente mencionando otro grupo de vacunas. Ya no son meterte un mRNA mensajero, un vector viral, sino darte un código de frente que va a tu piel en este aparato electrónico, que no requiere cadena masiva de frío. Es un interesante posible estudio de las vacunas para Perú, pero yo ya tengo mis dudas de que podamos evaluarlas en nuestro país, porque ya casi no hay personas con las que vayamos a poder evaluarlas y hacer estudios de fase III. Perú está llegando a vacunar a las personas de veintitantos años a través del Sistema de Salud. En consecuencia, no vamos a poder evaluar estas vacunas.

Entonces, hay estas vacunas DNA, RNA, Proteína, Vector Viral, y virus, este virus inactivado. Hay también virus inactivados de SAR-Cov-2. No han ido muy lejos, había mucha ilusión de virus inactivados del mismo SAR como vacuna. Vamos a ver qué pasa con ellos, pero no se han movido mucho.

Y lo último de vacunas que está saliendo es ver qué pasa si cambias de vacuna. Te vacunaste con un primer tipo de vacuna y de repente recibes la segunda dosis de otra vacuna. Y este es un estudio publicado recientemente comparando la vacuna de AstraZeneca con la vacuna Pfizer como *busters* y acerca de qué han aprendido mirando tanto una respuesta inmune celular. Es enorme el *boosting* que hace esta mezcla. Genera muy fuerte respuesta, tanto de anticuerpos como inmunidad celular, mejorando drásticamente la protección a tu cuerpo. Entonces, la mezcla de vacunas comienza a emerger como una estrategia. Creo va a ser la que se viene, para poder combatir Delta y otras que van a ir emergiendo. En España también han demostrado lo mismo. Lo que adelanto es que, cuando das esa nueva vacuna, particularmente una Pfizer, una Moderna o una inactivada, agárrate porque tienes muchas mayores reacciones adversas iniciales, más fiebre, más malestar, te duele el hombro como loco; pero pasa, a las 48 horas se fue. Pero te toca, o sea, justamente genera una respuesta inmune superior, y tu cuerpo la siente. Si acaso van a hacer esa mezcla de vacunas, aguanten, no programen ir a ver pacientes al día siguiente u operar; van a estar en cama con fiebre o malestar, pero con Panadol pasa. Y creo que es una buena estrategia para considerar frente a esta enfermedad que está siendo tan horrible, ¿no?

Entremos rápidamente a las variantes. Ya conocemos que, cuando entran estas variantes, se mueven rápidamente y desplazan a las otras. Allí está la variante inglesa que sacó a todas las anteriores de Inglaterra y se volvió la predominante. Hay una revisión, que está por salir en Diagnóstico, de todos los diferentes tipos de estas variantes. Hay unas que son de interés y hay un montón que van a ir creciendo. Hay otras de cierta mayor preocupación que ya tienen nombres. La OMS, en vez de darles todos estos números y letras que confundían a todo el mundo, ya comenzó a usar letras griegas para llamarlas. La Lambda, la C37 de Perú que detectó Pablo Tsukayama en un excelente trabajo. Hay varias otras que van emergiendo y, finalmente, las

que ya son claramente de preocupación, donde está la Delta que empezó con este segundo tipo de Delta. Había 3 en la India, y el segundo tipo que ya se ratificó era el más preocupante; ahora ya no sólo es la punto 2, hay punto 1, 2, 3 y 4. O sea, ya están creando subtipos; los virus son virus, se van mutando. Y hay diferencia entre estos subtipos de Delta. Y yo me estaba haciendo una pregunta: incluyendo el Perú, ya tenemos la Delta, pero no tenemos la tercera ola. ¿Por qué? Entonces les pregunto a mis colegas en Estados Unidos, y ellos también vieron que había Delta y estaba allí dando vueltas, como que no despierta, hasta que despierta y se vuelve recontraepidémica, desplaza a todas las otras y provoca la tercera ola. ¿Qué es lo que produce ese cambio? No está comprobado. Mi hipótesis es que te metes una de esas variantes, y algunas de esas sutiles variantes de esta cepa son las tremendamente infecciosas y logran infectar a gente que inclusive ya tiene inmunidad previa, ya sea vacunal o por las infecciones que ya hemos tenido por la Lambda. Así es como prende la tercera ola. Creo que eso es lo que se va a venir y estamos en la espera. Ahora Perú ya comenzó a abrir más vuelos, ya viene gente de Europa, ya les estamos pidiendo, no PCR sino simplemente vacunas, y sabemos que algunas vacunas no protegen de que te infectes. Entonces, va a llegar gente infectada que nos va a traer estas variantes y allí va a prender y vamos a tener la tercera ola. Eso es lo que predigo que va a ocurrir, y les pido a todos prepararnos.

Siguen surgiendo variantes. Ayer bajé la última tabla de la OMS. Allí se menciona esta última variante, la sudafricana C1.2. Es una súper variante que vuelve a emerger de Sudáfrica y está ya dando que hablar, porque tiene una configuración enorme que está haciendo que la gente levante las cejas desde ahora como que se viene algo. Ya la OMS está diciendo que África va a ser el banco de generación de nuevas variantes porque es la más baja en cobertura de inmunizaciones y allí sigue habiendo circulación fuerte de virus.

Como ingresó en Sudáfrica la cepa 351, la variante africana, aquí hemos tenido el trabajo importante de Pablo Tsukayama, quien sacó la C37 ahora llamada Lambda. Claramente se distinguió al inicio. Hubo reportes de que toda la epidemia de este año era producto de la variante brasilera P1. Pero no es así sino bien diferente, es una nueva variante que afecta más a niños y a gente joven que la variante anterior. Todo este

trabajo ha sido bien interesante. Un estudio en Escocia sobre la Delta. Miren como la Delta estaba dando vueltas. El 1° de mayo había, pero poco. Y de pronto, al 27 de mayo, se volvió la predominante y después ya se volvió la única. Eso es lo que está pasando cuando la Delta viene, que se vuelva infecciosa. Y acá están comparando la Pfizer contra la AstraZeneca, y la AstraZeneca tiene menos eficacia contra la Alfa, pero la Delta de 87% cae a 70%. No es agua, ¿no? pero tiene menor protección.

Este es otro estudio que también se acaba de publicar en San Francisco. No había casi Delta; estaba en Estados Unidos, pero algo pasó en junio que se volvió el único virus que circulaba. Han mirado la eficacia y cae. Miren la eficacia en marzo de Pfizer o Moderna: efectividad 93% casi 94%, 96%, 95%, 94%. Llegó julio ...y 65%. Prepárense, aún con coberturas altas de Moderna y Pfizer, se te cae, porque este virus es diferente.

Este es otro estudio de Delta en entrada de emergencia. De nuevo, comparando la Pfizer con Moderna -y allí ya comparan Janssen-, para hospitalización por Covid en esta nueva variante Delta, 80% de Pfizer, Moderna mejor. Moderna está mostrando en varios sitios que, contra la ley, parece que es superior a la Pfizer. Esta es otra conclusión que hoy día comparto con ustedes. Hay gente que me pregunta: "Oye, tengo posibilidad de vacunarme con alguna de ellas. ¿Con cuál me pongo un refuerzo? Mi comentario hoy día es "pónganse la Moderna", porque queremos protegernos contra esta variante Delta y es la que mejor funciona. Miren cómo cae la eficacia de la Janssen a 60% para hospitalización y manejo de emergencia, y también para UCI: 65% contra 92% de Moderna. Y cae Pfizer también un poco, de 80% a 77%. Entonces, ya comienzan a aparecer, y esto va en crescendo porque recién está entrando esta maligna Beta a Estados Unidos para ver qué va a pasar con el tiempo.

Y miren este estudio. Son tendencias de casos de hospitalización sin muerte, y ya saben que en julio se volvió predominante. Miren (allí, en azul) cómo en julio aumentan los casos inclusive en vacunados. Aumentan las hospitalizaciones en no vacunados, ligeramente en vacunados, y muertes aumentan en no vacunados y muy poco en vacunados. Entonces, hay que vacunarse. No duden en vacunarse, si pueden, con mRNAs y, si pueden, con la Moderna; no tenemos, pero como que

nos va a ayudar a protegernos mejor. Acá hay otro estudio de efectividad, ya no de las mRNAs sino de una vacuna inactivada en China. Ella tuvo efectividad de 59% contra la Delta y de 70% contra enfermedades moderadas. No tenía muertes ni casos muy severos; ligeramente mayor en mujeres que en hombres de nuevo, pero no es alta la eficacia con la Delta de las inactivadas.

¿Y qué está pasando en Israel? Todos acá han escuchado que Israel ha tenido un incremento de su pandemia con Delta y decidieron vacunar con una tercera dosis. Aquí hay un estudio sobre los de 60 a más años, a los que comenzaron a dar el *booster*. Vean la cantidad de personas que están evaluándose, 1 millón. Miraron la tasa y encontraron que, 12 días después de la dosis de *booster*, se redujo en 11 veces la tasa de riesgo de enfermedad, de infección y de enfermedad severa tremendamente en comparación a los que no les dieron el *booster*. Y también funciona en infección. Entonces, parece que este *booster* en Israel está dando resultados bien promisorios para controlar la variante Delta.

Y acá tuve la suerte. Yo pertenezco a un comité de la OMS que está mirando la efectividad de vacunas en el mundo e invita a investigadores que presenten datos. Este martes pasado, un representante de Qatar (un pequeño país de 3 millones de habitantes, muy rico) presentó resultados. No presento la data porque pidió que no se compartiera hasta que no la publiquen. ¿Qué hace Qatar? Todas las semanas selecciona un 5% de su población y les hace PCR. Hace 1 millón de PCR semanales en una muestra al azar del país. Increíble. Y por supuesto que es positiva. Aíslan a todo el mundo para que no haya contagios. Han tenido éxito. El número de casos que están teniendo es bien bajo comparado con otros países, pero es una inversión enorme del esfuerzo del sistema de Salud para poder muestrear a todo el mundo, sano o enfermo. Vienen a tu casa y te hisopan, tengas o no síntomas. Y hubo un incremento de casos Delta en vacunados y allí comenzaron a mirar quiénes estaban teniendo estos Delta. De nuevo, al igual que en Estados Unidos, descubrieron más con Pfizer que con Moderna. Ellos han vacunado muy agresivamente ya muchos meses atrás. Comienzan a emerger más casos que rompen la barrera de la inmunidad que la vacuna ha dado. En 7 - 8 meses cae a 20% la efectividad, y ¿qué han hecho? Ya están por dar el *booster*, van a

empezar la próxima semana a dar *boosters*. No te queda otra, así es que –creo- ese es un mensaje que va a salir y obviamente va a haber una discusión, porque van a consumir más vacunas en estos países que ya están vacunados, y van a dejar a países de África y el Sudeste asiático de nuevo con más dificultad para encontrar vacunas buenas para que les lleguen a ellos. Esto ha hecho que este comité de la OMS no lo haya publicado formalmente como OMS. Alejandro Cravioto es el *chairman* del grupo que determina las políticas de vacunas de la OMS. Ana María Restrepo, coordinadora del programa de inmunizaciones de la OMS, y todos los equipos técnicos que conforman ese grupo, han publicado una opinión. Con estas gráficas muestran, en la parte del eje X, la eficacia contra infección de las vacunas y, en el eje Y, la eficacia contra la enfermedad severa. Interesante ¿no? Hay una diferencia general en todas las vacunas para la Alfa, Beta, Delta, Gamma. Es interesante que, con respecto a la Gamma, en la revisión de siete estudios es menor la eficacia de las vacunas que contra Delta o Alfa y un poco Beta que pierde eficacia para la infección. Pero, en la gráfica C, se agrupan las vacunas y se vuelve a decir que las mRNAs son superiores en general; le sigue la proteína, la única vacuna que hay, el vector y las últimas, que son las inactivas. Yo creo que está clarísimo esto. Ellos obviamente no recomiendan todavía dar un *booster* porque entran en conflicto con esta poca disponibilidad de vacunas para el resto del mundo, lo que es un tema ético importante.

Entonces, terminando, las variantes son adaptaciones del virus, que es promiscuo. No sé si ustedes saben, pero casi el 6% de nuestro cromosoma es viral. De años que los virus están en nuestro sistema, y los virus se meten y buscan siempre reproducirse. Esa es su lucha y van a seguir buscando cómo luchar contra la respuesta inmune del huésped por vacuna o por enfermedad. Van a seguir apareciendo. Hay una nueva variante Mu, que se originó en Colombia y está siendo aparentemente menos protegida por vacuna en Estados Unidos. No parece ser más infecciosa. Van a seguir saliendo otras. Hablé sobre los subtipos de Delta. Hay una mutación que acaba de aparecer dentro de Delta con este factor 484 que está empezando a mostrarse en Estados Unidos. Falla el tratamiento de anticuerpos monoclonales. Entonces, los virus van a continuar buscando salidas para seguir reproduciéndose y encontrando solución

contra lo que hagamos, ya sea con monoclonales o con tu propia inmunidad o con vacunas. Yo sí creo que va a llegar la tercera ola, es cuestión de que nos llegue ese subtipo Delta que va a ser la que prenda. Algunas vacunas no van a funcionar. Sabemos que están haciendo, tanto Moderna con Pfizer, sus nuevos prototipos; también CureVac, para tener vacunas con espigas mejoradas. Vamos a ver cómo camina. Yo creo que se vienen dosis de refuerzo. Ya está ocurriendo en Israel, en Reino Unido y en Qatar. En otros países ya empiezan oficialmente a darlas. Yo sí creo que es bueno reforzar con Moderna versus otras vacunas por esos importantes resultados que estamos viendo.

Y eso es lo que preocupa a la OMS. Acá miren el gráfico del PBI per cápita contra cobertura. Está clarísima esa gráfica: o sea, si tienes más dinero en tu país, tienes más alta cobertura e inmunizaciones actuales. Así sucede en el Reino Unido, Israel, Estados Unidos, China, Brasil, Japón... ¡qué sé yo! Y los que están hasta las cachangas no tienen, pues, producto para comprar y hacer la oferta. ¿Qué ha hecho el gobierno del presidente Sagasti para lograr traer la Pfizer? Deben de haber pagado un precio importante para que las empresas digan “no, me voy a Perú y no te atiende tu pedido” Al final, como en todo mercado, a quien me da más le doy la vacuna. Y los países que no tienen capacidad adquisitiva no tienen vacuna, tienen muy baja cobertura. ¿Cuánto dura la eficacia? ¿Estas dosis de refuerzo van a ser anuales?, ¿cada cuánto tiempo?, ¿cómo evalúas las vacunas, que ya no puedes evaluar con fase III salvo que te vayas todavía al África? ¿Perderá la eficacia la vacuna, como en influenza que hay que vacunar cada cierto tiempo y se queda permanentemente con nosotros? Esto de coberturas altas para hacer una “inmunidad de rebaño” que evite interrumpir la transmisión todavía es una pregunta, así como la seguridad de largo plazo que siempre va a tener que estar. Yo estoy ya tranquilo con los millones de gente vacunados, no creo que vayamos a tener problemas de seguridad con estas vacunas y ojalá que el virus dejara de transmitirse en humano, ojalá. No hay dudas de que las vacunas son buenas, hay varios ejemplos. Lo que para mí un tema crítico y no aceptable es que un padre diga, o una persona diga, “yo no creo en vacunas, yo no me vacuno o yo no vacuno a mis hijos”.

En Francia, muchos padres no vacunan contra el sarampión, porque piensan que no es bueno para sus hijos y hay casi 6 mil muertes por sarampión. Yo pondría en la cárcel a esos padres, es un delito penal porque estás matando a tu hijo por lo que crees. Y aplaudo a Macron que dijo: “En la tierra de Pasteur, ¿cómo podemos tolerar a alguien que duda de la vacuna?”. Pueden decirle: “¿Tú no crees en la vacuna? No hay problema, no cambies, pero quédate en tu casa. No vas a ir a los trenes, no vas a ir a viajar, no vas a ir al restorán, no vas al teatro, no vas a nada. Quédate en tu casa, no expongas al resto del país”. Yo creo que ese derecho individual no pasa por encima del derecho público, universal que va por encima y hay que respetarlo. Ya está haciéndolo Francia, Estados Unidos ya lo está haciendo, Italia lo ha hecho, y creo que va a venir. Va a tener todo el mundo que vacunarse para trabajar, para viajar, ir a lugares públicos y creo que se viene el que, para viajar internacionalmente, será como el carné que antes lo pedían para fiebre amarilla y otros. Vamos a tener vacunas Covid y ¿qué vacunas Covid? Empecemos con una e iremos seleccionando qué vacunas son las aceptables para que puedas viajar sin riesgo de transmitir.

Creo que hay una luz. Las vacunas son la solución de este problema. Hay que vacunar mucho. Siento lo que ha hecho el Perú hasta ahora. He dicho ya más de una vez que estamos en gran falta con el personal de primera línea al que hasta este momento sólo se le han ofrecido vacunas Sinopharm. Yo pienso que deberían darle un *booster*, aunque sea con la Pfizer si no pueden traerse Moderna, a todo el personal de primera línea de Salud, enfermeras, policías, militares, bomberos y profesores. Esto es algo realmente urgente para volver a la normalidad de alguna manera.

Hay que seguir mirando las mutantes. Ya se vienen estas vacunas, tenemos que seguir invirtiendo. No creo que llegemos como un Qatar a hacer un millón de PCRs semanal en todo el país, pero tenemos que facilitar las pruebas moleculares para enfrentar la pandemia. Mientras tanto, proteger a los adultos mayores como nosotros y no infectarlos. Acuérdense de que, aun vacunados, este virus se trasmite. Así, pues, no hay que dejar de usar la N-95 y la quirúrgica encima y, si estas en un lugar donde no sabes con

quién estas, ponte el protector facial, porque eso va a hacer que el camino que el virus tiene para entrar por tu nariz se complique más.

¿Por qué la mortalidad aumenta a partir de los 50 años?, ¿por qué el sexo débil?, ¿por qué la Delta infecta igual de carga viral a vacunados y no vacunados?, ¿más espigas, nuevo receptor? Estos estudios de hogares hay que hacerlos más detallados, hay que evaluar lo que ha hecho Qatar, a ver si hay costo/beneficio al hacer esa inversión en molecular para evitar el gasto público de hospitalizar a tanta gente, nivel de "inmunidad de rebaño" y estas espigas nuevas que van a venir.

El Perú debe contestar todas esas preguntas. ¿Por qué Puno, en zonas rurales, tiene menor incidencia y menor mortalidad? ¿Qué efectividad están teniendo las vacunas que estamos usando? Ya debería haber protocolos bien escritos que estén evaluando esto. Y en el tiempo, una cosa es recién vacunados y otra cosa es varios meses después. ¿Qué está pasando? Delta contra Lambda: apenas llegue Delta hay que

compararlas. Pienso que habría que hacer un piloto para hacer este estudio de detección rápida masiva y aislar gente temprana en algún lugar, no en Lima por supuesto. Habría que buscar alguna parte del país que haga un piloto para ver esa eficacia, como lo ha hecho Qatar. Mirar el impacto en niños. Métodos de prevención para confirmar que es crítico usar doble mascarilla y todo esto. Yo pienso que el carné verde debe venir al Perú y mirar bien los colegios ¿no?

Y acá termino. Disculpen el tiempo que me ha tomado. Son temas apasionantes, cambian diariamente. Muchos de los gráficos presentados son de ayer, algunos con fecha de publicación mañana. Seguiremos en esta pandemia. Este es el Instituto, allí me encuentran con mi correo para cualquier pregunta. Un honor al fundador del Instituto, el cual cumple 50 años ya de fundado como Instituto, 60 años investigando. Empezamos en la Clínica Anglo Americana. El Dr. John Graham lo funda y estamos a sus órdenes. Muchísimas gracias. Un gusto estar con ustedes en este Congreso Bienal de la Academia Nacional de Medicina.