



“EL VALOR DE LA CIENCIA NO TIENE LÍMITES”

Jorge Luis Borges escribía en su *Historia Universal de la Infamia* que "el valor de la ciencia no tiene límites". En uno de los cuentos de ese libro nos recuerda la existencia de un Imperio en donde "el arte de la Cartografía era perfecto". Allí el mapa de una provincia llegó a ocupar una vez toda una ciudad y en un momento, los Cartógrafos, no satisfechos con ello, levantaron el mapa del Imperio con el tamaño de todo el Imperio; es más: "coincidente puntualmente con él", afirma Borges.¹

Aquella ficción podría ser una metáfora de nuestra realidad pandémica... la cual para muchos tal vez es la peor crisis económica, social y médica desde la segunda guerra mundial, mientras que otros se encargan de señalar con acierto que somos espectadores del mayor avance científico en el más corto tiempo en la historia de la Medicina. No obstante esta verdad, Covid 19 parece albergar aún no pocas incertidumbres, habiendo muchos aspectos que restan por aclararse al amparo de las evidencias científicas, para dar una respuesta concluyente a la comunidad científica sobre cómo comenzó la pandemia.

Las vacunas

La ciencia ha podido desarrollar y aprobar varias vacunas contra una misma enfermedad en poco menos de un año. Nunca antes se invirtió tanto y se obtuvo semejante participación estratégica para el desarrollo de vacunas entre entidades públicas, privadas, centros de investigación, universidades, empresas farmacéuticas y ONGs.

Un año atrás se conoció el genoma viral y comenzaron desde entonces a desarrollarse en tiempo *record* los primeros proyectos de vacunas contra SARSCoV-2.

Con fecha de 29 de marzo de 2021 se habían registrado para ensayos clínicos más de 300 vacunas can-

didatas a prevenir el coronavirus a nivel mundial. De éstas, cinco vacunas basadas en el virus inactivado, cuatro en vectores virales no replicantes, dos en ARN y una en subunidades proteicas se encuentran ya en uso. Existen hasta páginas interactivas en la red que en tiempo real nos informan de dichos proyectos.² Además, no se reconoce antecedente alguno de tamaña fruición por la información científica por parte de los medios de comunicación y la población en general.

Las vacunas utilizan variadas tecnologías (RNA mensajero, vectores virales recombinantes, virus vivos atenuados, virus inactivados, subunidades de proteínas, etc.). En su mayoría se han desarrollado basándose en conocimientos existentes y bien probados, están constituidas por plataformas previamente conocidas, adaptadas al SARS CoV 2. Por ejemplo: la tecnología de virus inactivos ya existe desde hace un siglo en las vacunas contra hepatitis A, polio –inyectable Salk– y rabia; la de subunidades proteicas también se ha estado utilizando por muchos años, por primera vez en la vacuna contra hepatitis B. Aquéllas de vectores virales, como Sputnik, Johnson&Johnson y AstraZeneca/Oxford, utilizan una tecnología probada en ensayos clínicos durante 20 años, principalmente en inmunizaciones contra el ébola. Y aunque parezca que las vacunas de ARNm (como las de Pfizer/BioNTech y Moderna) constituyen la gran novedad, ésta no es la primera vez que se utiliza dicha tecnología, y se ha estado trabajando en el desarrollo de productos similares desde hace casi 30 años: ya antes de la Covid-19 había vacunas en ensayos clínicos que usaban tecnología de ARNm contra enfermedades como sida, zika y rabia.

Todas las disponibles parecen prevenir enfermedad Covid 19 grave y la muerte en la mayoría de sus receptores, y tal vez también prevengan la transmisión

del virus una vez que las personas están vacunadas, de acuerdo a un reciente estudio que puso en evidencia que aquellas personas que habían sido vacunadas durante al menos durante 21 días aún podían dar positivo en la pruebas del virus, pero la transmisión viral de estos individuos a otros en sus hogares fue entre un 40% y un 50% menor que en un grupo de personas no vacunadas y que adquirieron Covid 19.³

Con el inicio de vacunación existió consternación en la población por la posible ocurrencia de efectos adversos particularmente serios; hoy nadie debería dudar que, comparado con las secuelas que deja Covid 19 y el número de fallecimientos por esta enfermedad, el beneficio de las vacunas supera ampliamente los posibles riesgos, y permite afirmar, de momento, que las vacunas Covid son seguras.

Las nuevas variantes y las vacunas

Si bien la mayoría de las mutaciones del SARS CoV 2, al no alterar las principales proteínas involucradas en la infección, no afectan la capacidad de propagación del virus ni causan enfermedad más severa, pueden ocasionalmente modificar el gen que codifica la proteína que interacciona con el receptor celular ACE2 –la proteína S, *spike* o espiga– dando origen a las variantes de preocupación o de interés. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen dos categorías de nuevas variantes de SARS-CoV-2: a) Variante de interés (VOI, del inglés *Variant of Interest*) y b) Variante de preocupación (VOC, del inglés *Variant of Concern*).

La OMS anunció recientemente una nueva denominación para las nuevas variantes en forma fácil de recordar, simple y no estigmatizante, identificándolas a través de letras del alfabeto griego. Las VOC son actualmente 4, la B.1.1.7 (Alpha o del Reino Unido según la nueva denominación); la B.1.351 (Beta o de Sudáfrica); la P.1 (Gamma o de Manaos, Brasil) y la B.1.617.2 (Delta o de la India).

La última y más reciente nueva variante incorporada por la OMS como VOI es Lambda, que se encontró por primera vez en agosto del 2020 en Perú, denominándose entonces C.37 o “variante andina”. Según un último informe, Lambda se asocia con “tasas sustanciales de transmisión comunitaria en varios países”, entre ellos, Perú, Chile, Argentina y Ecuador, y debe ser debidamente investigada por los científicos para medir su real impacto.

El problema de las nuevas variantes virales se hizo

prominente en la primavera inglesa de 2020 con la cepa B.1.1.7 también llamada entonces Británica. Se estima que es aproximadamente un 50% más contagiosa que las variantes anteriores del coronavirus y está emergiendo como una variante cada vez más común en todo el mundo. Las personas infectadas con la B.1.1.7 tienen infección más duradera y mayores concentraciones máximas del virus en sus secreciones que personas no infectadas con ella. Estos hallazgos parecen explicar que B.1.1.7 (ahora Alpha) se transmite más fácilmente porque las personas que lo contraen están infectadas durante un tiempo relativamente más largo (en promedio 13 días en comparación con los 8,2 días de las personas con otras variantes) y, por lo tanto, logran infectar a un mayor número de contactos. Los autores de estos hallazgos aseguran que ello podría justificar períodos de cuarentena más prolongados para las personas infectadas con la variante inglesa, datos no revisados por pares.³ La variante B.1.351, Beta o Sudafricana es menos fácil de neutralizar con plasma de convalecencia obtenido de pacientes infectados con variantes anteriores y por suero obtenido de vacunados que el virus original en el que se basan los antígenos de las vacunas,⁴ y la evidencia preliminar sugiere una eficacia reducida de algunas vacunas contra enfermedades leves o moderadas causadas por esta variante. La variante P.1, Gamma o de Manaos, que ha azotado a Brasil y actualmente prevalece también en Argentina y otros países sudamericanos, puede causar una enfermedad grave incluso en personas que han sido previamente infectadas, aunque se carece de información definitiva.

La OMS determina a una variante como VOC si se demuestra que está asociada con una mayor transmisibilidad y/o virulencia, o a un cambio perjudicial en la epidemiología y/o presentación clínica de la Covid-19; también ante una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los diagnósticos, vacunas y terapias disponibles. Por su impacto en la salud pública, es fundamental el monitoreo en tiempo real de la evolución genómica del virus. Los esfuerzos deben dirigirse a la identificación temprana y la evaluación del impacto de las nuevas variantes de SARS-COV-2, lográndose así una mejor caracterización de la situación epidemiológica.

Así como una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes suprimirá la replicación del virus, una respuesta débil puede que haga muy poco para detenerla. La combinación de una alta tasa de replicación del virus

dentro de un individuo con una alta carga viral y un nivel subóptimo de anticuerpos neutralizantes parece una explicación más que literal para que los virus resistentes surjan y se propaguen.⁵ En huéspedes inmunocomprometidos se han demostrado variantes inusuales luego de que el virus se replicó durante períodos prolongados.⁵ También se ha establecido que cuando las personas se infectan entre la primera y segunda dosis de la vacuna, el virus se replica en un contexto subóptimo del nivel de anticuerpos neutralizantes, y esta situación, según algunos, tal vez contribuya y haga crecer la percepción del surgimiento de variantes resistentes.⁵ La replicación viral prolongada y rápida de altos títulos de virus en circunstancias como hacinamiento, o de eficacia limitada o no demostrada de los tratamientos utilizados (anticuerpos monoclonales, plasma de convaleciente, etc.) también podrían contribuir al desarrollo de virus resistentes.⁶ Si bien hasta el momento no hay pruebas contundentes de que las VOC eviten el efecto más importante de la vacuna —el de la prevención de enfermedades graves—, los escenarios antes mencionados deberían evitarse en la comunidad para tratar de controlar el surgimiento y diseminación de nuevas variantes. Los intensos programas de vacunación Covid 19, el cumplimiento de medidas de distanciamiento, el uso de barbijos y las altas tasas de tests parecen ser las claves de dicho control.

En Perú, el 81% de los casos de Covid-19 son ocasionados actualmente por Lambda. Mientras que Argentina informa una prevalencia creciente de Lambda, la variante representó el 37% de los casos de Covid-19 secuenciados.⁷ Esta variante porta una serie de mutaciones que se sospecha podrían tener “implicaciones fenotípicas”, como un posible “aumento de la transmisibilidad” o de la “resistencia a los anticuerpos neutralizantes”. Según el último informe elaborado por el Consorcio Argentino de Genómica

de SARS-CoV-2,⁷ en nuestro país se encuentran circulando las variantes Alpha, Gamma y Lambda.

El debate está centrado en si los cambios genéticos del virus podrían afectar la efectividad de las distintas vacunas. Si así ocurriera podrían impactar negativamente en los programas de vacunación, con una mayor evolución y propagación de variantes virales resistentes a los anticuerpos neutralizantes inducidos por las vacunas.

Datos recientes del Reino Unido pueden ser tenidos en cuenta para brindar luces a este panorama. Allí, luego de meses de buenas noticias por el confinamiento y el éxito de su campaña de vacunación, han resurgido

casos a expensas de la variante Delta, la cual ya se ha establecido como dominante y ahora representa el 90% de los casos de Covid en ese país.

La mayoría de las vacunas disponibles se ensayaron el año pasado, antes de que surgieran las nuevas variantes, ello podría explicar que sus tasas de eficacia sean altas en los estudios publicados. Aun así, la evaluación de su efectividad en el mundo real solo cae moderadamente ante las nuevas variantes. Recientemente el Ministerio de Salud Pública de Inglaterra realizó un estudio en 14.019 casos sintomáticos de variante Delta atendidos en Emergencias durante un período de tiempo. Sus resultados se informan en un *preprint*⁸ en donde evalúan la efectividad de sus vacunas (EV) frente a la enfermedad sintomática ocasionada por Delta. Después de un ciclo completo con Pfizer se alcanzó el 88% de EV, siendo el mismo del 67% con la vacuna AstraZeneca. La hospitalización entre los pacientes con infección Delta vacunados también descendieron con respecto a los no vacunados, particularmente entre quienes habían recibido las dos dosis: 0,37 (0,22-0,63) después de 1 dosis y 0,29 (0,11-0,72) después de dos. Publican que fue posible disminuir las hospitalizaciones: con Pfizer en un 94% con primera dosis y en un 96% con la segunda, y con Astra Zeneca en un 71% con primera dosis y en un 92% con la segunda.⁸ Estos hallazgos proporcionan evidencia importante sobre la efectividad de las vacunas ante nuevas variantes, ya que a pesar de reducciones en la protección, siguen siendo efectivas contra Delta y además también parecerían reflejar lo imperioso de realizar la vacunación con esquema completo de dos dosis, en vacunas que así lo demanden.

La mayoría de los científicos son razonablemente optimistas y opinan que la eficacia de la actual generación de vacunas no se verá sustancialmente comprometida por las nuevas variantes. Como se desconoce cuándo y qué variantes adicionales podrían surgir en el futuro, existe una clara necesidad de programas de investigación a nivel mundial para determinar las propiedades de las nuevas vacunas contra las mismas, y del desarrollo de otras. Tal vez nos aguarde un futuro de revacunaciones contra Covid 19 similar a la gripe. Las principales empresas de vacunas están rediseñando sus componentes de proteína S para contrarrestar nuevas variantes.

Por razones de seguridad o de disposición de determinadas vacunas, varios países europeos están realizando estudios combinando distintas vacunas: por ejemplo el ensayo español CombivacS; fue liderado por el Instituto

de Salud Carlos III de Madrid donde se seleccionaron entre 663 personas que ya habían recibido una primera dosis de la vacuna Oxford-AstraZeneca, que utiliza un "adenovirus" de chimpancé, dos tercios para recibir la vacuna basada en ARNm fabricada por Pfizer, al menos ocho semanas después de su primera dosis. Un estudio de características similares se lleva a cabo en el Reino Unido; llamado Com-COV; el cual consiste en analizar combinaciones de las mismas dos vacunas. Com-COV encontró que las personas en los grupos combinación experimentaron tasas más altas de efectos secundarios comunes relacionados con las vacunas (como fiebre), que las personas que recibieron dos dosis de la misma vacuna. La expectativa con éstos y otros regímenes de refuerzos heterólogos es que se obtenga una respuesta inmunológica más robusta que con las vacunas de componentes homólogos.⁹

¿Cuándo y cómo terminará la pandemia de Covid-19?

Si bien nadie puede suponer con certeza la respuesta a dicha pregunta, la masividad de vacunación de la población mundial parece el camino que conducirá a la erradicación de la pandemia. La comunidad debería tratar de comprender que contamos con un tesoro inapreciable: la evolución científica y tecnológica, que tarde o temprano llevará hacia ese ansiado destino. Hasta entonces debería acompañar con el cumplimiento de las

medidas sanitarias que se le recomiendan. No obstante, debería atemperarse un exagerado optimismo sobre su final, y los sistemas de salud deberían planificar la posibilidad de que Covid-19 persista y se convierta en una enfermedad estacional recurrente.

Según Borges, de aquellos pioneros Cartógrafos devinieron jóvenes generaciones de eximios Cartógrafos, que entendieron la importancia de la evolución científica puesto que demostraron cuán inútiles eran aquellos "inmensos mapas" de sus antepasados; y con impiedad, los jóvenes profesionales del Imperio entregaron los mapas a las inclemencias del sol y los inviernos, sobreviniendo los nuevos, entre otras cosas por la practicidad de su tamaño pequeño. Tal vez algo parecido esté trascurriendo con la investigación: las publicaciones, las opiniones en torno a Covid 19, quizá necesiten de maduración y el paso del tiempo, pero siempre al amparo de la medicina de evidencias y el rigor de los estudios aleatorizados. Así seguirán arribando los "nuevos mapas" representados por las vacunas, medicamentos específicos efectivos contra coronavirus, etc., confirmando aquella frase de nuestro genial escritor; "la ciencia no tiene límites".

OSVALDO F. TEGLIA

Médico Especialista en Clínica Médica e Infectología
Correo electrónico: ofteglia@gmail.com

Bibliografía

1. Borges JL. *Historia Universal de la Infamia*. EMECE, Buenos Aires, 1954.
2. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccinetracker.html>
3. Kissler S, y col. *Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2*. <https://www.semergen.es/files/docs/COVID-19/Documentos/variantebritanica-infeccion.pdf>. <https://nrs.harvard.edu/URN-3:HUL.INSTREPOS:37366884>; 2021.
4. Wang P, Nair MS, Liu L, y col. *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. *Nature* 593: 130-5, 2021.
5. Moore JP. *Approaches for optimal use of different COVID-19 vaccines. Issues of viral variants and vaccine efficacy*. *JAMA* 325: 1251-2, 2021.
6. Krause PR, y col. *SARS-CoV-2 Variants and Vaccines*. *NEJM* 2021. doi: 10.1056/NEJMsr2105280.
7. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/SNVS_integracion-de-lavigilanciagenomica_de_SARS-CoV-2.pdf
8. Stowe J, y col. *Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant*. *PublicHealthEngland*; London, 2021.
9. Callaway E. *Latest results put Oxford-AstraZeneca COVID vaccine back on track*. *Nature* 2021. <https://doi.org/10.1038/d41586-02101359-3>.