

## Evolución de las variantes de SARS-COV-2 en el Perú

Dr. Pablo Tsukayama Cisneros<sup>1</sup>

Buenas noches. Mucho gusto de saludar a esta audiencia. Primera vez que me dirijo a la Academia Nacional de Medicina. Muchas gracias por la invitación. Vamos a ver algo de genomas, de evolución, de variantes y de la situación actual en el Perú. A mí me encanta empezar siempre con esta frase, que habla mucho sobre la simpleza de los virus como organismos, pero de las enormes consecuencias que tiene. Un virus son siempre malas noticias envueltas en proteína, y las malas noticias a las que se refiere es esto. Es básicamente un pedazo muy pequeño de código genético basado en ARN cubierto por una capa de lipídica, decorada con algunas proteínas. Notablemente esta proteína es *spike*, se ha vuelto muy famosa, forma unos trímeros que dan esta estructura de corona que es

el nombre de la familia. Pero esencialmente son malas noticias envueltas en proteína que pueden someter a la humanidad entera. El genoma del SARS-CoV-2 es un genoma de 30 mil bases más o menos de ARN. Para ponerlo en perspectiva, estos codifican unos 30 genes, y los seres humanos tenemos unos 20 mil genes y un genoma que es casi un millón de veces más grande. Los genomas bacterianos tienen aproximadamente 3 mil, 4 mil genes. Entonces, es bastante simple un virus, y esto le da ventajas desde el punto de vista evolutivo, puede mutar más rápidamente, sus tiempos de regeneración son más cortos y su capacidad de adaptarse es mayor que cualquier organismo superior. Pero ¿qué sabemos del genoma?

---

<sup>1</sup> Investigador principal en el Laboratorio de Genómica Microbiana, profesor auxiliar en el Departamento de Ciencias Moleculares de La Facultad de Ciencias y Filosofía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; PhD en Microbiología Molecular en la Washington University en Saint Louis Missouri en Estados Unidos; master en Ciencias en Salud Pública en Países en Desarrollo el London School, Reino Unido

Apareció en la escena el primer genoma, una secuencia del código genético de este nuevo virus temprano, el 7 de enero de 2020, producto de un muestreo de un paciente del primer brote en Wuhan hospitalizado el 12 de diciembre de 2019. Se tomó la muestra el 26 y el genoma ya estaba disponible para el 7 de enero. Puede que no parezca mucho pero, para ponerlo en perspectiva, obtener el genoma del SARS-1 en 2003 tardó como 7 meses. Pasar de virus patógeno desconocido a identificar el virus, al tener su código genético, 7 meses, y esta vez se redujo a 3 semanas. Ese es un avance notable, porque eso va de la mano con avances notables con la tecnología de secuenciación del ADN, y China tenía estas capacidades. Esto se consigue mediante una técnica que llamamos ahora metagenómica, secuenciación masiva de ADN. Entonces, a partir de una muestra de un paciente con una enfermedad 'x' desconocida, que no sabemos qué hay allí, se toma una muestra, se extrae material genético, se extrae ADN, se preparan librerías de ADN, y se preparan librerías de ARN. En vez de seleccionar, hacer PCR, nada: simplemente se secuencia todo el material genético que hay disponible que en su gran mayoría es material genético humano. Se pueden imaginar solamente que los secuenciadores que hay ahora tienen tal capacidad de secuenciación, que se lee a una profundidad realmente enorme. Entonces, con bastantes trucos informáticos, uno puede alinear todas estas secuencias que se generan, elimina el 99,99% de las secuencias que son humanas y esto nos deja con secuencias de ADN o ARN de un organismo 'x', del cual tratamos de reconstruir, pegar los distintos pedacitos y, de esta manera, podemos reconstruir información genética a partir de un organismo que no conocíamos.

Esto es complicado, pero ha revolucionado la identificación de nuevos patógenos y se ha puesto esto en acción para esta pandemia. Es así que se llegó a identificar el primer genoma del virus. ¿Y por qué es tan importante? Porque el primer genoma del virus ya nos empieza a decir un montón de cosas. Una es que esto era un coronavirus; se tenía la sospecha, pero al haberlo secuenciado por completo vemos que la organización del genoma fue similar a otros coronavirus que ya habíamos visto antes, principalmente SARS-1. También sabíamos que los murciélagos son reservorio importante de coronavirus, lo que ya se había caracterizado dos años antes. La organización es muy simple, claramente es un coronavirus, pero

no es un coronavirus que hayamos visto; no es que el SARS o el MERZ estén saltando nuevamente al humano o reaparecen, es un coronavirus nuevo que probablemente acaba de hacer un salto del animal al humano, pero muy recientemente. Entonces, a partir de una sola secuencia, ya podemos saber eso. No se trata de un organismo antiguo sino es un patógeno nuevo, y esto nos pone en alerta a todo el mundo.

El segundo punto es que, el origen probablemente de todo esto, por la ubicación, porque habíamos identificado virus similares en reservorios animales, el origen más probable es una zoonosis. Un salto de la población animal a un humano muy probablemente a través de un organismo intermedio, como el popular pangolín. Hubo otros candidatos que todavía no sabemos exactamente cuáles, aunque todavía quedan ciertas teorías de accidentes de laboratorio o de liberación accidental o de un uso mal intencionado de liberación de virus quedados en laboratorios, aunque es muy poco probable que eso realmente ocurra si uno mira la secuencia del genoma.

La identificación del genoma permite muy rápidamente el diseño de *primers* y sondas para diagnóstico. O sea, de no tener un organismo conocido, una vez identificado uno, ya se puede empezar a diseñar los PCR. Esto ha abierto las puertas a todos los PCR de diagnóstico que se hacen en el mundo hoy en día, que ya están en millones. Entonces, al par de días de tener esta secuencia ya se podían diseñar sondas de *primers* para hacer estos ensayos y empezar a ver posibles brotes de este nuevo virus en otras partes de China y del mundo.

Tercero, a unos días nomás, esta compañía BioNTech de Alemania -que venía lanzando esta tecnología de vacunas basadas en mRNA, sabiendo que la proteína espiga de los otros coronavirus es altamente inmunogénica, y sabiendo la secuencia de la espiga de este nuevo coronavirus- rápidamente empezó a diseñar los primeros candidatos de vacuna y, a las semanas, ya estaba diseñando los primeros ensayos en animales. Todo esto posible gracias a este primer genoma secuenciado en Wuhan.

Y siempre me refiero al genoma como un manual de instrucciones, como un libro que contiene toda la información necesaria para que un organismo, una

máquina, funcione como debe funcionar. Y en este caso la máquina es de 29 proteínas, el genoma genera varios polipéptidos grandes que luego son cortados a proteínas más pequeñas ya en su estado maduro, 29 proteínas que forman lo que al final va a ser un virión maduro, 29 proteínas que son encargadas de mediar todo el ciclo de vida del virus; desde el reconocimiento inicial, la proteína espiga, en el sector ACE2, pasa a la internalización, liberación del genoma viral, traducción temprana de proteínas, proteólisis, replicamiento del ARN, empaquetamiento y salida. Todo esto mediado por este manual de instrucciones que es el genoma, bastante simple además.

Y solamente para darles una visión rápida de las funciones que ejercen estas proteínas, solamente para ver cómo manipulan el virus a la célula hospedera, esta proteína NSP1 que está acá, NSP1, lo que hace es reducir la producción de proteínas de hospedero para favorecer la producción de proteínas del virus ¿no?, es como que altera la maquinaria de proteínas para que no se desperdicien recursos en producir proteínas que el virus no necesita y que se vuelva prácticamente en una fábrica de virus ¿no? NSP5 es esta proteasa que lo que hace es recortar polipéptidos más grandes para generar proteínas maduras en su momento. NSP2 es la ARN polimerasa ¿no? es básicamente una fotocopidora que genera copias, copias, copias imperfectas del genoma de ARN, imperfectas porque tarde o temprano empiezan a producir mutaciones al azar, empiezan a producir errores que son muy importantes para la evolución y la selección natural. El rojo ha demostrado su importancia, esta proteína el 'espía' famosa, altamente inmunogénica la que se presenta ante el sistema inmune y se presenta ante los linfocitos y se puede imaginar que es esta región ¿no? esta región que se une al sector ACE2 sumamente importante en la biología de este virus.

Aquí es donde vamos a ver cambios interesantes con la aparición de variantes. Hay proteínas que simplemente no sabemos qué hacen, que están allí pero no se ha descifrado su función todavía porque no tienen mayor homología con otras proteínas que conozcamos. Ya se está trabajando en esto, pero algo tiene que hacer. Tarde o temprano se llega pues al final del genoma y allí se acaba y se genera una copia y se repite el proceso miles de millones de veces, conforme este virus que genera nuevas copias de sí mismo y en cada proceso

de copiado se pueden introducir esas mutaciones y esos errores.

Ya, entonces esa fue la historia muy rápida del primer genoma de Wuhan que se lo expliqué, allí está tomado el 26 de diciembre de uno de los primeros pacientes asociados a este primer brote en Wuhan del ya famoso mercado de Huanan, donde vendían toda una serie de animales salvajes y vivos. A las pocas semanas apareció otro genoma en otro paciente tomado el 8 de enero, otro paciente en Wuhan donde se secuenció el genoma completo y miren, ya aparece un primer cambio, una mutación de 'a' a 'u', en la posición 186, observación super simple, son lo mismo cambia solamente una posición. Pero que podemos inferir a partir de eso, que los casos están relacionados, que no se trata de zoonosis independiente, que un murciélago por aquí infectó a un humano y otro por el otro lado. Que estos dos casos están relacionados y que posiblemente a estas alturas donde no conocíamos nada de esta enfermedad, posiblemente, estamos hablando ya de transmisión de humano a humano. Y solamente la idea de esto en enero 2020 pues pone en estado de emergencia a todo el mundo. Esa es la información simple que se puede inferir a partir de este segundo genoma.

Y ahora sí van a ir apareciendo nuevos genomas. Y en febrero de 2020 apareció un par más, ya no en Wuhan sino como en 300 kms al sur. En este caso vemos dos mutaciones adicionales, vemos que la secuencia de aminoácidos ya empieza a cambiar a partir de estas mutaciones, pero claramente están relacionados al caso anterior: Son como el de Wuhan y han empezado ya a salir a otras provincias de China, y esto ya es visible a nivel de las mutaciones. Entonces, uno puede utilizar las mutaciones para empezar a rastrear de dónde viene, hacia dónde va, por dónde está cambiando el virus. Una vez que sale el virus de China se empieza a reportar el primer caso del virus en Estados Unidos identificado en Seattle, en un paciente que visitó Wuhan. Recordar que la costa este de China tiene mucho contacto, intercambio comercial con la costa oeste de Norteamérica, y ese genoma era idéntico al de otro paciente que apareció esta vez al sur de China. Entonces, claramente ha habido un evento de exportación fuera de China hacia Estados Unidos, y no se trata de que un virus aparece también nuevamente al otro lado del Continente. Ya en febrero aparecieron los primeros casos en California.

Apareció el primer caso al norte de California. Se temía que este primer caso de Seattle ya se había salido, había transmisión comunitaria y había llegado al norte de California 500 kms al sur. El genoma era diferente, era el producto de una exportación independiente fuera de China y llegó hasta Estados Unidos. No se trata que de Seattle pasó a California, sino que fueron introducciones independientes. Además, por ejemplo, la persona que cubrió a este enfermo también se contagió y su genoma se secuenció y comenzó a aparecer una mutación adicional. Lo que estamos viendo es que, conforme el virus va pasando de persona en persona, va acumulando mutaciones. Ahora ya sabemos con precisión que el virus acumula una mutación cada dos semanas de transmisión activa en promedio; entonces, al mes aparecen dos mutaciones nuevas y estamos hablando de genomas del 27 de febrero de 2020, pero ya ahora, en agosto de 2021, estamos hablando de genomas que presentan 30, 40, 50 mutaciones en su código genético.

Esto ha sido una historia muy rápida de 5 genomas. Para abril de 2020 ya había 4400 de estas secuencias de varios países del mundo y ya empezamos a ver que las mutaciones se acumulaban a lo largo de todo el genoma, pero se acumulan en unas partes más que en otras. En algunas partes como aquí, cuanto más larga la línea es mayor la frecuencia de mutación. Esto quiere decir que probablemente estos sitios toleran bastante variabilidad, la proteína puede cambiar y no pasa mucho. Pero hay partes, por ejemplo, en que no observamos mutaciones; esas son probablemente partes del código genético de la proteína del organismo al que no le va muy bien cambiar. Si lo cambias entonces resulta mortal para el virus, y no vemos ese tipo de mutaciones.

Avancemos en el tiempo. Esta foto es de hoy, como también esta base internacional de datos GISAID, donde todos los países del mundo se ponen de acuerdo para subir sus secuencias. Tenemos ya 3 millones de genomas del virus. Tres millones es algo de lejos, muy de lejos, el mayor número de genomas observados para cualquier organismo en la historia de la ciencia. Nunca antes se había estudiado tanto en tan poco tiempo un organismo, y 3 millones de secuencias nos permiten hacer cosas super interesantes desde el punto de vista de análisis de datos, porque básicamente lo que estamos empezando a ver es evolución en el tiempo

real. O sea, si analizamos todo lo que conocemos de pandemias anteriores, es conocimiento a posteriori, ¿no? En retrospectiva, ahora estamos viendo en el tiempo hacia dónde se está moviendo el virus, cómo está cambiando su código genético. Entonces, desde el punto de vista de la evolución es super interesante, al margen de lo terrible de la pandemia en los últimos casi dos años ya. Pero bueno, 3 millones compartidos por casi todos los países del mundo son algo que nos permite, como les digo, evolución y transmisión casi en tiempo real. Todavía no estamos en tiempo real porque hay un gap de 2, 3 semanas en la generación de datos, pero estamos cerca de hacerlo en tiempo real. Y esto va a tener muchísimas aplicaciones para el monitoreo de brotes infecciosos en el futuro. Esta herramienta va a servir mucho cuando la pandemia acabe. Pero no todo es bonito, bueno claramente Europa y Norteamérica son los que hacen más de esto. Entonces, la gran mayoría de estos 3 millones de secuencias son de Norteamérica, de Europa Occidental, menos del 2% son de Sudamérica. Y esto es un problema, porque quiere decir que nuestra capacidad de observar variantes, de detectar algo que está pasando, si están entrando variantes nuevas de fuera o si se están generando variantes de adentro, es muy, muy limitada y es claramente algo en lo que tendremos que trabajar como Región. África está un poco peor que nosotros, pero digamos que son puntos oscuros en estos mapas de vigilancia, tenemos información sobre lo más abundante, pero debería ser mucho más.

Y esto es para reforzar ese punto en que estamos secuenciando menos del 0,1% de casos totales. En la charla anterior hemos escuchado lo mal que le ha ido a Latinoamérica como Región en exceso de casos de fallecidos, pero estamos monitoreando muy poco estos casos. En el lado opuesto, el caso extremo tal vez, Australia, Nueva Zelanda, países que han tenido muy pocos casos, que tienen mucho dinero para secuenciar, secuenciaban hasta el 70% de los casos. Eso es un extremo. Un punto interesante de éxito ha sido el Reino Unido que ha generado casi 40% de todas las secuencias a nivel mundial. Allí están alrededor del 20-30% de todos los casos hoy en día. Nosotros estamos muy lejos de eso, deberíamos apuntar al 1%. Yo creo que es factible si nos ponemos de acuerdo, pero requiere coordinación y requiere financiamiento. Pero 1% nos ayudaría a tomar decisiones más informadas por el avance de la pandemia.

Les voy a mostrar un video rapidito -dura 50 segundos, pero resume 5 meses y casi 40 mil genomas- para mostrarles lo que se puede hacer con este tipo de información. Acá tenemos una proyección del mundo un poco distinta. Eso es Asia, Europa, África, Oceanía, Norteamérica, Sudamérica y acá un zoom del oeste de Europa y Norteamérica. Acá van a ver un árbol filogenético, básicamente es un árbol de parentesco entre la secuencia de los virus. Y esto ocurre a partir de diciembre de 2019. Los primeros casos empiezan a sonar fuera de China, realmente China empieza a exportar casos en enero. Los primeros casos van a llegar a Europa, Medio Oriente y allí es cuando empiezan a incubar, allí empieza la transmisión comunitaria en Europa y en algún momento explota la primera ola en Europa. Miren lo que empieza a pasar sobre todo en Italia, España, y estamos en marzo. Estados Unidos está también en transmisión por todos lados, por todo el país. Miren lo que está pasando en Sudamérica. Europa empieza exportar casos a todo el planeta y, en algún momento, los países de todo el mundo cierran sus fronteras. Todo se calma, la transmisión internacional del virus cesa, parece. El virus ya había llegado a casi todo el planeta y no es que allí para la transmisión -¡bueno hubiera sido!-, allí inician los tipos de transmisión local del virus y allí el virus comienza a mutar y a evolucionar dentro de cada país, y estos países se hallan en su mayoría cerrados. Empiezan ciclos de evolución dentro de cada país. Nuevamente, desde el punto de vista del estudio de la evolución, es super interesante y eso justamente es lo que queremos hacer ahora: una vez que pase esta fase, ver cómo evoluciona, cómo cambia el virus en el Perú y si podemos utilizar esta información para seguir el rastro, para saber más o menos en qué dirección se va a mover el virus. Entonces, lo que estamos tratando de replicar es esto, pero hacia adentro.

En diciembre de 2020 empieza a aparecer esta palabra "variante" que ya se ha vuelto parte del léxico diario. Lo que pasa es que el virus, conforme pasan los meses, aproximadamente cada mes, acumula 2 mutaciones. En diciembre todos tenían que aparezcan versiones del virus que tengan un comportamiento distinto, que producto de estas dos mutaciones algunas se empiecen a volver más transmisibles. Fue justamente lo que pasa con nuestra variante Alfa o B.1.1.7 que empieza a sonar en diciembre 2020 desde Inglaterra, algo que apareció al sur, en Kent o por allí, rápidamente, crece hasta

volverse la forma dominante en todo el Reino Unido. El Reino Unido muy conectado por vuelos con todo el resto de Europa, con todo el planeta, rápidamente el Reino Unido empieza a exportar Alfa, llega a Dinamarca en diciembre de 2020 al par de meses de haber aparecido en el Reino Unido y rápidamente, en 10, 12 semanas, se come a Dinamarca, se vuelve la forma dominante en este país y la historia se repite en casi todo el planeta. Alfa llega a casi todo el mundo realmente.

Y este es el genoma de Alfa. Como les expliqué, las mutaciones se empiezan a acumular a lo largo del genoma. Pero algo interesante empieza a pasar aquí, hay como una concentración de mutaciones en la proteína 'espiga'. La proteína espiga está muy expuesta, antigénica; por lo tanto, estos cambios pueden afectar al virus que se une con el receptor, se une con los anticuerpos que supuestamente tiene que neutralizar. Entonces, empezamos a ver este tipo de mutaciones, como en la posición 501, que ahora ya sabemos que le da una mayor agilidad a la espiga por el receptor ACE2 y, por lo tanto, lo vuelve más transmisible. Entonces, era algo que ya se sabía que podía pasar, la teoría evolutiva dice que el virus con el tiempo va a buscar volverse más transmisible conforme se va adaptando a los hospederos humanos. Se va a transmitir entre tantas personas que tarde o temprano esas mutaciones lo hacen más transmisible entonces, empiezan a aparecer aquí. Esa es la evidencia de todo esto. Y hoy ya Alfa ha llegado a 150 países en todo el mundo, ya está presente en todas las regiones que están mirando. Y ese fue el primer caso.

El segundo, y eso fue unos días después, en Sudáfrica, esta vez la variante B.1.351, ahora conocida como Beta: mutación aquí, mutación allá sobre todo en la proteína del gen de la espiga. Y miren qué interesante: aparece la mutación 501 nuevamente, que es la de Alfa. No es que esta Beta de Sudáfrica haya sido importada del Reino Unido, es una que ha aparecido en forma independiente. Que el virus vaya encontrando soluciones similares en distintas partes del mundo lo llamamos convergencia evolutiva. Llega a la misma solución de manera independiente y es una indicación muy fuerte de que estas mutaciones tienen efecto, le son útiles al virus, le ayudan a transmitirse más. Además, empiezan a aparecer mutaciones, como esta posición 417 y 484 a las que más o menos sabíamos se pegan los anticuerpos, los anticuerpos neutralizantes. Muta,

cambia un poco la carga, cambia un poco la forma de la proteína y los anticuerpos ya no se unen tan fuertemente; por lo tanto, la capacidad de reinfección en teoría empieza a aumentar, la capacidad de burlar el sistema inmune a partir de infecciones previas empieza a aumentar y eso es el temor con el Beta que empieza a aparecer allí. Beta ha llegado a menos países, no se ha exportado tanto, pero también ha causado muchísimos problemas en toda África.

Y vamos llegando más cerca de casa. Tenemos la variante Gamma P.1. Esto es en enero 2020 desde Brasil, caracterizado por unos colegas que ha sido un excelente trabajo, un consorcio de grupos en Brasil y el Reino Unido que justamente hacen estudios evolutivos en arbovirus y en virus emergentes. Yo soy admirador de su trabajo. La historia es similar en Gamma, nuevamente un mutante que aparece esta vez en América: mutación aquí, mutación aquí, mutación allá, pero sobre todo mutaciones en la proteína espiga. Miren cómo aparece nuevamente la mutación 501, la mutación 417 y 484. Estas 3 están acá, y en Sudáfrica también, convergencia evolutiva. Ayudan a mejorar al virus y, por lo tanto, empiezan a funcionar estas distintas mutaciones. Interesante la historia aquí, porque aparece primero en la ciudad de Manaus. Manaus es en la Amazonía de Brasil, lugar muy golpeado por la primera ola del virus. Se estima que tres cuartos de la población de Manaus resultaron infectados en la primera ola que duró, a partir de mayo 2020, un par de meses. Si en algún lugar tiene que existir y aparecer este concepto de inmunidad rebaño, probablemente sea en Manaus. Pero lamentablemente la cosa se complicó muchísimo porque la gente pensaba que ya había inmunidad rebaño, pero no, en diciembre los casos suben, suben, suben, suben; y genera un pico de infecciones inclusive mayor que el primero, con un colapso absoluto del sistema de salud de Manaus. Nosotros miramos con mucha preocupación esto, porque Manaus no es muy distinto a Iquitos, hasta no es muy lejos de Iquitos.

En diciembre de 2020 empieza a observarse la aparición de esta variante Gamma, y para este punto todos los casos ya eran Gamma. Entonces, rápidamente es algo que ha ayudado de alguna manera a burlar la inmunidad previa, nos ha causado muchas reflexiones y olas más severas por ser más transmisible. Esto es el efecto de las nuevas variantes de 2021, y este efecto se replicó en todo Brasil; por eso Brasil ha tenido la emergencia

tan triste que ha tenido, además, Brasil preocupa y se ha ido a otros titulares por la magnitud de su país y de su población. Pero si estimamos la situación del Covid conforme al tamaño de la población, como en el caso del Perú, vemos que la situación en emergencia se ha replicado en muchos países de la Región, por consiguiente Brasil no es el único lugar en que pueden aparecer variantes de interés. Pero bueno, me estoy adelantando a esa parte. Gamma ha llegado a más de 60 países, y sobre todo hay mucha transmisión en la Región. Gamma –miren- se ha vuelto rápidamente la variante dominante en Brasil, ha sido exportada a países como Chile, Colombia, Argentina. Ya después vamos a retornar estas diapositivas.

Y, por último, la última que suena y que pone en peligro a todos es Delta, que aparece en la India. Delta ya está en más de 120 países. No tengo el diagrama circular, pero la historia se repite. Mutaciones múltiples por aquí y por allá, sobre todo en la proteína espiga. La proteína espiga está mutando, está probando distintas configuraciones en todo el mundo, para ver qué lo hace más transmisible. Lo que caracteriza a Delta es que es la variante más transmisible que se conoce hasta ahora, que es casi el doble de lo que era la variante original de Wuhan. Es algo mucho más transmisible, y lo que es mucho más transmisible rápidamente genera más casos, genera más hospitalizaciones y más muertes inevitablemente, sin ser de por sí más mortal. Ese es el problema con la mayor transmisibilidad de las variantes. Historia similar a la de Brasil apareció a fines de 2020 y rápidamente se convirtió en la forma dominante en toda la India. La India entró en un colapso absoluto por la magnitud también de la línea. Ha sido trágico lo que allí ha ocurrido, han llegado a tener 350 mil nuevos casos por día. Nosotros estamos muy por debajo de eso por el tamaño del país. Delta ya está en todo el Reino Unido. Regresando miren la foto de Europa, qué rápidamente dominó Delta, llegó y desplazó por completo a Alfa por su mayor transmisibilidad justamente. Ese es la evidencia de que es más transmisible y de que, por lo tanto, le gana cuando llega a un país.

La situación ya se está repitiendo en casi todos los países del mundo, está en otros continentes. Sudáfrica, que había sido el origen de Beta, ahora está lleno de Delta. Y en muchos países de África y de Asia muchos brotes se están teniendo, sobre todo en Asia. Asia ha tenido una ola gigantesca en las últimas semanas

motivada por Delta. Y el efecto de Delta es algo super interesante, que ya más o menos se conversó en la charla anterior, y es que está generando un rápido aumento de casos sobre todo en países que creían que ya lo tenían controlado. Por eso surge la preocupación de Delta, porque parece que ya estaba empezando a salir, que era la final de la Eurocopa, pero todo empieza a tener brotes de Delta; sin embargo, al ser países altamente vacunados, no se traduce en picos altos de muertes. Miren esta comparación de la segunda ola del Reino Unido con la tercera, un aumento rápido de casos en todos los grupos; sin embargo, muy pocas muertes en la tercera ola, sobre todo producto de la vacunación masiva que ha experimentado el Reino Unido. Pero no es tan bonito en todo el mundo. En países que no están vacunados como Indonesia, la situación no es para nada como la del Reino Unido. Hubo un rápido aumento de casos producto de Delta en Indonesia, se han disparado las muertes. Estos resultados son una de las pruebas más grandes de que las vacunas son efectivas, que realmente funcionan.

Esperemos que en los siguientes meses, a la espera de una tercera ola, nuestra experiencia se parezca más a la del Reino Unido y no a la de Indonesia. Ese es el principal motivo por el que se exige, se pide que se acelere todo lo que se pueda la vacunación, mientras los casos están bajos. Bueno y sale esta discusión: ¿Qué pasa ahora? ¿Las variantes van a seguir cambiando y van a burlarse por completo de las vacunas? No, probablemente no escapen por completo en algún momento, eso es lo que se cree. El sistema inmune tiene varias capas y varios sistemas de redundancia para combatir patógenos. Sin embargo, la verdad es que sí se está empezando a ver pérdidas de eficiencia en las vacunas en el mundo real y varios estudios están empezando a salir, sobre todo con estas 3 vacunas más usadas en la mayoría de los países que las estudian, donde la conclusión es que las vacunas siguen funcionando, pero ya está empezando a haber pérdidas en eficacia, además de la disminución en los niveles de anticuerpo; son naturales, pero mucha gente también se está agarrando de esta información para mover el tema de la tercera dosis, que es super, super controversial. Yo soy uno de los que dicen que la tercera dosis debe aguantarse hasta después de las segundas dosis para todo el planeta.

Claramente las vacunas siguen funcionando, pero Delta no es el fin de las vacunas para nada, ninguna

variante lo es hoy en día. Sin embargo, esto sí puede ser signo de una trayectoria: si el virus sigue cambiando, sigue transmitiéndose, sigue acumulando mutaciones, entonces esto puede empezar a caer, a caer y caer, hasta que en algún momento hablemos ya de pérdida de eficacia en el mundo real del virus. Entonces ya sí, definitivamente se requiere boosters o nuevas versiones de las vacunas que estén diseñadas contra las versiones de variantes que están circulando en ese momento.

Y esta es mi explicación sobre las variantes. Solamente para ponerles un último mapa. Este es otro filogenético, un portal que usamos para analizar los datos de distintos países y nos permite ver muy rápidamente cuáles son las variantes que dominan en distintas partes del mundo. Delta domina casi en todo el mundo. Pero vamos a volver a este punto en un rato, pues la situación de Sudamérica es un tanto distinta.

Vamos a correr un poquito para hablarles -ya rapidito- sobre el proyecto que tenemos específicamente aquí en Perú. Este proyecto que inició con el Laboratorio en Cayetano, financiado en Fondecyt por la primera ronda de proyectos de Covid en abril 2020. La verdad es que Fondecyt y Concytec se movieron muy rápido en esto, con la Pontificia Universidad Católica del Perú y Mariana Leguía, el Instituto Nacional de Salud, financiamiento y ayuda técnica del Instituto Sanger del cual soy miembro, la Universidad de Antwerp en Bélgica, y estamos también creando, tratando de crear una red de universidades fuera de Lima para empezar a tener puntos de vigilancia genómica. Inicialmente, teníamos muestras de todo el Perú que llegan a través de la conexión del INS. El INS nos pasa una cajita super simple con 200 muestras al mes; procesamos éstas en Cayetano, donde teníamos ya habilitado, hace un año, un laboratorio solamente para ARN, lo llevábamos hasta otro laboratorio y hacíamos las librerías genómicas. Veníamos de hacer genomas bacterianos antes de la pandemia. Podíamos, fácilmente hacer transferencia a genomas de virus. Teníamos esos instrumentos de la marca Illumina y generamos aproximadamente 48 genomas por corrida. Tenemos una serie de análisis bioinformáticos que nos llevan de millones de secuencias chiquitas a un genoma reconstruido grande, y tratamos de analizar todas estas en contexto y compararlas con otras secuencias a nivel mundial en esta base de datos pública. De ahí la importancia de

que los datos sean públicos, y que quienes generan los datos los compartan rápidamente porque en otras partes del mundo pueden ver lo que se está haciendo aquí. ¿Qué sabemos de los primeros genomas? Miren algo rápido de los primeros 2 o 3 meses de genomas. De donde vino, teníamos información epidemiológica que principalmente venía de Europa y ahora nos dan esa información genómica. Efectivamente el virus llegó por Europa. Las secuencias que observamos aquí de los primeros casos reportados en Perú son muy parecidas, son idénticas a las secuencias que estaban en circulación en Europa por esos días. Recuerden que se cerraron las fronteras de China, los vuelos de China, los vuelos aéreos entraron en pánico, pero eso no ayudó en nada porque para eso el virus ya estaba en toda Europa, Europa ya estaba exportando casos y nadie, ninguno de nosotros pensó mucho en cerrar vuelos de Europa tampoco. Eso pasó mucho después cuando el virus ya había llegado a todas partes de incógnito. Entonces, claramente el virus ya se había adelantado a todo esto.

Confirmamos claramente que el origen de la pandemia, la mayor diversidad genética del virus la vemos en Lima y Callao. Claramente el virus había llegado en aviones. Por eso se ve la biodiversidad, pero a la semana ya empezamos a ver cómo el virus se va exportando a distintas regiones del país, y tenemos esta información confirmada a nivel de secuencias genéticas. Para marzo 2021 ya teníamos como 1200 y empezamos a ver aquí en Lima y en algunas otras regiones las variantes Alfa y Gamma, sobre todo Gamma porque llegaba de nuestro vecino Brasil. Y como parte del proyecto Concytec también estamos tratando de expandir la capacidad de secuenciación. Les expliqué que en Cayetano tenemos un par de instrumentos, en Arequipa tenemos instrumentos, y estamos trabajando con la universidad de Rodríguez de Mendoza en Chachapoyas. Así queremos tener varios puntos en el país que básicamente nos sirvan de ojos y oídos para secuenciar el virus. Entonces, hemos entrenado a estos grupos colaboradores en Lima. Hace poco, la semana pasada estuvimos en la UNSA de Arequipa estandarizando todo esto en sus laboratorios para que la Región Arequipa tenga su propia capacidad de secuenciación y que no tenga que mandar muestras a Lima.

En general en Perú vamos un poco lento, me parece que podría hacerse mucho más en Perú, pero no

nos ponemos de acuerdo. Tenemos 3300 secuencias ya en GISAID para agosto 2021, ya eso nos permite estudiar casi todas las Regiones. Estamos muy bien caracterizando, el INS está aumentando mucho su capacidad y eso es muy bueno. En diciembre de 2020 empezamos a ver la principal variante, que ha sido aquí en Perú en los últimos meses. Esta variante C37 es algo que no conocíamos en ninguna de las Alfas, Betas, Gammas, sino que era algo nuevo, y ahora sabemos que desciende, es como una evolución de esta variable B.1.1.1 que ya circulaba en todo Sudamérica. Situación similar acumula sobre todo mutaciones en la proteína espiga, mutaciones que le permiten dominar por completo el Perú en un par de meses, de diciembre hasta marzo. Desplazó casi todas las otras que había y se volvió la forma dominante. Son datos del INS de la semana pasada, y miren: en azul son otras, en naranja es lo que ahora conocemos como Lambda OC37, que rápidamente llegó a ser el 80% de todos los casos en abril, se mantuvo así y ha ido bajando a costa de Delta y de Gamma. Eso lo vamos a discutir en un ratito. Para junio ya era Lambda la variante dominante en casi todo el país, excepto justo en las regiones limítrofes con Brasil. Eso tiene mucho sentido porque por aquí está llegando mucha variante Gamma, solamente que no terminan de salir de estas regiones, no llegan todavía a la capital, pero es interesante lo que está pasando en la Región.

Entonces, múltiples mutaciones, y no voy a dar detalles sobre las mutaciones. Ya está en más de 30 países Lambda, sobre todo en la Región Andina, y a mediados de junio Lambda fue designada como variante interés por la OMS; sin embargo, por ahora sabemos muy poco todavía, no hay información epidemiológica que ayude, que soporte su mayor transmisibilidad, no hay estudios de laboratorio, no hay estudios en modelos animales, básicamente porque estamos en Sudamérica, porque no tenemos la capacidad de laboratorio de los otros países que caracterizan tan rápido. Pero más o menos esta es la situación de transmisión: ya ha sido exportada a Europa y ha llegado a muchos otros países, aunque realmente es un problema localizado en la Región. En las otras Regiones no ha llegado a dominar, el mundo entero claramente está dominado hoy en día por la variante Delta. Sin embargo, sigue siendo la variante predominante en nuestro país hasta hace unas semanas y muchas cosas pueden pasar.



Solamente como último comentario. Delta queda claro, Delta se está comiendo el planeta, pero no a todo el planeta. En Sudamérica nunca llegó a entrar del todo Alfa, porque Sudamérica creo sus propias variantes. Apareció Gamma por Brasil, apareció Lambda en Perú y han aparecido un par de variantes locales que no han permitido que Delta ingrese y desplace a las otras. Entonces Sudamérica desde ese punto tiene un comportamiento distinto, sus epidemias han sido muy grandes y su mortalidad ha sido muy alta. Y lo que estamos viendo es que había muchas variantes, pero ya está empezando a entrar Delta en Brasil, Chile tiene una mezcla de variantes, y en Perú también estamos empezando a ver el aumento de Gamma y de Delta. México sigue el patrón de otros países, de Estados Unidos, aunque la variante Delta es la que claramente domina. Colombia tiene su propia variante que ni siquiera tiene letra griega y también ya ha sido exportada a otros países. Entonces, la situación en Sudamérica es variable, cada país tiene su propia combinación de variables. Nadie sabe exactamente qué va a hacer cada país. Lo que sí se sabe es que todas en general son muy malas noticias, todas ya han causado segundas olas muy destructivas y muy mortales en toda la Región. Entonces, preocuparlos sobre Delta versus Alfa y sobre cuál va a ser la dominante está bien desde el punto de vista de monitoreo, pero desde el punto de vista de las consecuencias clínicas todo es catastrófico, y debemos hacer todo lo posible para evitar una subida de casos que va muy de la mano de la vacunación por supuesto.

Estas proyecciones, que no son nada buenas para la Región, nos dicen que nos va a tardar al menos un año el tener a la mayoría de la población vacunada. Van a seguir habiendo brotes locales que van a seguir generando variantes de forma inevitable, sobre todo en Latinoamérica, en gran parte de África, en buena parte de Asia. Entonces, el virus va a seguir circulando y el virus en alguno de estos puntos puede generar variantes que empiecen a poner en peligro a los países ya vacunados y, en la peor situación, que nos regresen a un punto cero de la pandemia, donde las vacunas ya no tengan mucho efecto. Es un escenario posible y hay que hacer lo mejor por evitarlo. Es otro motivo para un acceso global a vacunas. Hay países que ya están alcanzando altos niveles de vacunación. Pues que empiecen a

hacer vacunas (mucho más sencillo en el papel, por supuesto...). Nosotros tenemos mucha población por vacunar todavía, una tercera ola nuevamente se hace inevitable, no sabemos exactamente cuál va a ser la que va a dominar... Todas son malas noticias.

Eso es todo, y allí me quedo. Un agradecimiento siempre a mi grupo. Este es mi grupo de laboratorio. Hay un grupo informático que trabaja desde casa dirigido por el biólogo Dr. Pedro Romero, un grupo excelente. Y eso es todo. Nos pueden seguir y hacer preguntas, con eso cerramos. Muchas gracias.

### **Preguntas de los asistentes**

#### **Moderador AA Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Vamos a dar paso a las preguntas. Tenemos algunas preguntas ya en el chat. Un primer comentario de María Sjogren. Me parece importante hacer las distinciones entre infectados por SARS-Cov-2 y Covid-2. No son intercambiables, ese es un comentario. Y tengo otro comentario del Dr. Alejandro Llanos. La tasa de mortalidad en el Perú no es comparable con otros países, se han utilizado criterios diferentes. En todo caso deberían presentar mortalidad directamente relacionada e indirecta. ¿Algún comentario, Dr. Pachas, a estas preguntas sobre mortalidad?

#### **Dr. Paúl Pachas Chávez**

Sí, gracias por la pregunta al Dr. Llanos. Los criterios que se utilizan para tener, entre comillas, un caso "confirmado" de Covid cuando han fallecido son demasiado sensibles. Es por eso que yo manifesté, en el análisis que he presentado, tasas de mortalidad por todas las causas, y no la tasa de mortalidad por Covid. De acuerdo con el Dr. Llanos.

#### **Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Muy bien, Dr. Piedra, adelante por favor con sus preguntas. Aquí tenemos la pregunta de María Sjogren: ¿Por qué la diferencia epidemiológica de la infección produce muerte en las distintas regiones del Perú? ¿Alguna hipótesis? Para el Dr. Pachas también. Y también, continuando, una segunda pregunta al mismo doctor: La pobreza puede explicar la misma infección, pero ¿Por qué la mortalidad es más alta en este grupo?

### **Dr. Paúl Pachas Chávez**

Gracias por las preguntas. La tasa de mortalidad, como sabemos, tiene muchos factores que pueden influenciar. Algunos de ellos voy a mencionar, no todos. Por ejemplo, la accesibilidad a los servicios de salud, el nivel de costumbres-creencias que tiene la población. Hace poco estuve, por ejemplo, en Cajamarca. Conversando con los colegas de Cajamarca, ellos me decían que los pacientes que llegaban, llegaban ya con una insuficiencia respiratoria bastante avanzada, los cuales solamente llegaban al hospital a morir. Eso porque, como sabemos, Cajamarca tiene casi 40% de su población en zona rural. También va a depender de la capacidad de respuesta que tengan los servicios de salud, la disponibilidad de camas, la disponibilidad de camas UCI, la disponibilidad de especialistas que puedan manejar los casos severos. Entonces hay una serie de factores que influyen en la tasa de mortalidad por parte de la población y por parte de los servicios de salud.

### **Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Bien, muchas gracias. El Dr. Pedro Mendoza solicita un comentario desde ambas perspectivas, tanto del Dr. Pachas como del Dr. Tsukayama, acerca del comportamiento de la segunda ola de tener una mayor amplitud con aparente menor nivel. Damos la oportunidad al Dr. Tsukayama y, luego, al Dr. Pachas para responder a esta pregunta.

### **Dr. Pablo Tsukayama Cisneros**

Hay mucha especulación allí. Claramente el comportamiento de las olas es producto del virus. La severidad de lo que ha pasado en 2021 es directamente la causa del virus, pero también de factores humanos y factores del sistema. Todo se combina para darle forma a esta curva. Entonces, eso es todo lo que puedo decir, que ha sido multifactorial. Comparar una persona y tratar de buscar explicaciones concisas es muy complicado, hay muchos factores confusos de por medio.

### **Dr. Paúl Pachas Chávez**

Sí, efectivamente. Como había comentado allí, hay múltiples factores, incluyendo obviamente las variantes del virus. Pero lo que está sucediendo en Perú es algo que nosotros tenemos que aprender y que es diferente de lo que está pasando en otros países. Por

ejemplo, lo que les había mostrado que había sucedido en Loreto. En Loreto, hace algunas semanas atrás, el 100% de las muestras que se están secuenciando corresponde a la variante Gamma. La variante Gamma produjo un tremendo impacto en la población de Brasil, pero nosotros esperábamos un impacto similar cuando identificamos las primeras variantes en Iquitos. Pero observamos que la segunda ola fue menor que la primera ola. Ahora, ¿cuál es la causa? Como dice el Dr. Tsukayama, hay múltiples hipótesis, pero nada confirmatorio.

### **Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Bien, tenemos una pregunta del Dr. Carlos Seas que no está presente, la voy a leer. ¿La variante Lambda es bloqueada por anticuerpos monoclonales? ¿Cuál es la eficacia de las vacunas activas contra Lambda y Delta? Felicita al Dr. Pablo Tsukayama por su presentación.

### **Dr. Pablo Tsukayama Cisneros**

Dr. Seas, buenas noches, y muchas gracias por el comentario. Hay muy poca información, ciertamente en Perú en nuestro laboratorio no tenemos la capacidad de hacer esos estudios de si son neutralizadas por anticuerpos monoclonales. Han empezado a salir *preprints*, recién no ha llegado todo. Recién de Chile, Japón, Estados Unidos han llegado un par de estudios, y ni siquiera son de anticuerpos monoclonales. Lo que se sabe sobre Lambda es que hay una reducción en la capacidad de ser neutralizada por anticuerpos generados por infecciones naturales, pero también en sueros vacunados con las vacunas de Sputnik. Hay un estudio de Argentina sobre la vacuna de ARN de Pfizer, un estudio de Estados Unidos y la de Sinovac en Chile. En general, los tres estudios sugieren que hay una reducción de la unión de los anticuerpos neutralizantes hacia Lambda, probablemente está asociada a unas deleciones de aminoácidos en espiga, como que se borra el pedazo donde se unían los anticuerpos y ya la unión no es tan buena. Nuevamente, si esto se traduce en una pérdida de la eficacia de las vacunas en el mundo real, es muy temprano para saberlo. No tenemos ni los datos epidemiológicos ni los de laboratorio para poder hacer inferencias sobre Lambda. Sin embargo, sí hay que decir que -igual que como Gamma en Brasil- es claramente una variante que ha aparecido en presencia de niveles muy altos de cero prevalencias, producto de las infecciones de la primera

ola del año 2020. Perú es uno de los países con mayor transmisión en todo el mundo; por lo tanto, es factible que sea posible que haya evolucionado para evadir ya algo de esta inmunidad que presenta un desafío para la transmisión del virus. Pero todo es especulación por el momento. La información ya debería estar saliendo a partir de la designación de C37 como una variante de interés por la OMS. Ya varios laboratorios empiezan a añadirla a su lista de experimentos y empezarán a salir las publicaciones más definitivas.

#### **Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Bien, tenemos una pregunta adicional. El Dr. Eduardo Penny nos pregunta: ¿La probable tercera ola será por la Lambda o podrá la Delta predominar en corto tiempo?

#### **Dr. Pablo Tsukayama Cisneros**

No sabemos, no sabemos. En todo el mundo estamos viendo que Delta entra y se vuelve rápidamente la dominante. Esto pasó también con Alfa, y no ha pasado en Sudamérica. Delta estamos empezando a verla recién, pero no sabemos si va a volverse dominante o si las que están acá van a dar la pelea. Parece que Gamma está ganando terreno en varios países de la Región y habrá que ver si Gamma le gana a Delta o Delta le gana a Gamma. No necesariamente tienen que desplazar una a otra por completo, pueden llegar a algún tipo de equilibrio en ciertas regiones y predominar en otras. La situación es muy compleja. Pero nuevamente diré que todas son realmente muy malas noticias, no hay una que sea mejor que otra. Todas van a causar un exceso de infecciones y, por lo tanto, no importa mucho, en términos de consecuencias de la pandemia, cuál va a ser la que domine. Claro que sí importa desde el punto de vista evolutivo, porque claramente la Región se comporta distinto al resto de Regiones, desde el punto de vista epidemiológico.

#### **Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Bien, ¿alguno de los presentes tiene alguna pregunta? Bueno, yo tengo una pregunta para el Dr. Pachas. Ha sido muy interesante ver el ajuste por niveles de pobreza de la mortalidad y ver los niveles de los quintiles de pobreza. ¿Cómo se ajusta eso? ¿Solamente por ingresos socio-económicos o también tiene ajuste por lugar, ya que hay una diseminación nacional de

áreas geográficas de mayor pobreza? ¿Qué factores intervienen para ajustar esos niveles de pobreza en las curvas que ha mostrado?

#### **Dr. Paúl Pachas Chávez**

Si, lo que hemos hecho es utilizar los niveles de pobreza establecidos por el INEI. La última publicación los ha actualizado, pero nosotros lo hicimos con los niveles de pobreza del año 2019. Entonces, está establecido ya el nivel de pobreza para cada uno de los distritos de Lima. Simplemente clasificamos los distritos en 5 grupos, estableciendo los 5 quintiles de pobreza, y lo que encontramos fue que los más pobres son los que tuvieron la mayor tasa de mortalidad. Sobre la pregunta anterior -es decir, la relación que hay entre las variantes, específicamente la que nosotros tenemos, la Lambda, y las vacunas- nosotros hicimos un estudio de efectividad de la vacuna Sinopharm. Entonces, este estudio lo realizamos en trabajadores de salud desde febrero hasta el 26 de junio de este año. En esta gráfica vemos 3 curvas. El efecto de la vacuna Sinopharm en la mortalidad acumulada por Covid en personal de Salud. La línea roja es la tasa de mortalidad en personal de Salud que había recibido 2 dosis, dos semanas después obviamente de haber sido aplicada la segunda dosis. Vemos aquí que la tasa de mortalidad de este grupo de trabajadores es prácticamente plana. En los trabajadores de Salud, la tasa de mortalidad de los que recibían una sola dosis incluso era mayor de la de aquellos que no eran vacunados. Esto se ha visto en diferentes estudios: la tasa de mortalidad de quienes reciben una sola dosis es mayor que la de los no vacunados. En realidad, esto se explica por un sesgo de selección. Los que se aplican la primera dosis y están en período de incubación, o empiezan los síntomas pocos días después de la aplicación de la primera dosis, ya no se aplican la segunda dosis y forman parte de este grupo. Entonces, no es comparable. Es un sesgo de selección, pero sí permite comparar el efecto de la vacuna y esto ha sido realizado en el período donde la predominante era la variante Lambda. Y vemos aquí el efecto de la vacuna entre los que tienen dos dosis y los no vacunados, que es una diferencia bastante marcada. Entonces, aparentemente sí, la vacuna Sinopharm estaría protegiendo contra esta variante Lambda.

**Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Bien, gracias Dr. Pachas. El Dr. Alonso Soto tiene una pregunta. Si está acá presente, le doy la palabra.

**Dr. Alonso Soto**

Sí, muchas gracias por las excelentes presentaciones. Más que una pregunta era un comentario. El efecto de la vacunación está haciendo que se empiecen a relajar las cosas. Estamos viendo entre vacunados un relajamiento de las medidas de distanciamiento y del uso de mascarillas. Entonces, creo que es importante resaltar el que, incluso en estos países que han tenido un gran incremento de transmisión, mucho de lo que subyace a esto ha sido el confiarse en que la vacuna permitía relajar las medidas de distanciamiento. Entonces, creo que es importante que nosotros, que tenemos todavía una vacunación subóptima, demos un mensaje a la población para que, en el contexto de la llegada de variantes más transmisibles, no se relajen las medidas de distanciamiento y el uso apropiado de mascarillas. De repente un comentario de los expositores con respecto a eso.

**Dr. Pablo Tsukayama Cisneros**

Sí, un comentario. Totalmente de acuerdo, y un comentario adicional a eso. A partir de la llegada de variantes más transmisibles, el umbral, el corte teórico, que era 70% para esta inmunidad de rebaño, sube mucho más y ahora lo que se pensaba que era 70% -que Manaos nos demuestra que realmente no era 70%-, ahora teóricamente está en 90, noventa y tanto por ciento y eso hace que prácticamente sea imposible llegar a extinguir este virus a punta de vacunas. Esa es la conclusión; o sea, el virus se va a mantener en circulación a pesar de tener a buena parte de las personas vacunadas y nuevamente la protección personal de un adulto vacunado es alta. Pero va a haber eventos de transmisión a pesar de tener muchos vacunados y, por lo tanto, se van a requerir medidas adicionales para controlar el virus en 2021 y 2022. No vamos a llegar mágicamente a un punto donde el virus desaparezca porque ya se vacunaron todos, o que el virus deje de transmitirse. Ahora el escenario es que esto se va a volver endémico y, bueno, la transmisión se va a mantener, pero ya no va a haber muchas enfermedades ni muertes. Todo esto es producto de las variantes y nos obliga a no relajarnos solamente porque ya estamos vacunados.

**Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Bien, tenemos dos preguntas más antes de terminar. El Dr. Álvaro Rodríguez y después el Dr. Llanos. Dr. Rodríguez, tiene la palabra.

**Dr. Álvaro Rodríguez**

Gracias, Dr. Sergio Recuenco. Le agradezco mucho a la Academia Nacional de Medicina del Perú por esta invitación. Felicito a los Dres. Paúl Pachas y Pablo Tsukayama por estas intervenciones tan eruditas e interesantes. Yo simplemente quiero manifestar que existe incertidumbre mundial sobre todos estos temas. Realmente, hay preocupación por la desigualdad en la vacunación. Hay países europeos que hemos visto que sobre pasan el 60% de su población vacunada. Aquí en Sudamérica varios sobrepasan el 20%. Pero, por ejemplo, en todo el continente africano apenas se llega al 2% Y las preguntas, que además ya las han respondido muy ilustradamente los conferencistas, son, por ejemplo, ¿cuál es la duración de los anticuerpos que ya ha comenzado a disminuir? En segundo lugar, la efectividad. Ha causado mucha preocupación que, hace 48 horas, Pfizer y AstraZeneca bajaron su información de efectividad del 92% al 66%, lo cual significa una extraordinaria preocupación clínica y epidemiológica. También hay mucha preocupación en el mundo sobre si se justifica la tercera dosis o no. Como hay tantos intereses económicos descomunales, todo esto hace que sea aún más difícil precisar estos aspectos. Y otra pregunta que ha salido al ruedo es la de que desde qué edad hay que vacunar a las personas. Y el otro problema es la inmensa cantidad de personas en el mundo que están rechazando las vacunas, lo cual muestra desconfianza en nuestras instituciones, desconfianza en la industria farmacéutica, desconfianza también en algunos sistemas de salud. Por lo tanto estamos atravesando unas semanas muy difíciles. Pero, ya lo mencionó el Dr. Tsukayama: también hay campo para la ilusión. De todas maneras, está disminuyendo el nivel de contagios y de muertos en todo el mundo y esperaríamos que la ola que venga, en cualquiera de estas variantes, no sea tan letal y finalmente podamos controlar de manera razonable esta pandemia. Muchas gracias, Dr. Sergio Recuenco, por darme la oportunidad de participar.

**Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

Muchas gracias, doctor. Tenemos el Dr. Piedra que había pedido la palabra al comienzo y se ha podido conectar. Adelante, Dr. Piedra; después, el Dr. Llanos.

**Dr. Armando Piedra**

Gracias, Dr. Acevedo, Dr. Recuenco. Bueno, la preocupación era sobre el comportamiento de la variante Delta en Perú. Para el Dr. Tsukayama, la variante Delta ya tiene en Perú más o menos 10 semanas o tal vez un poco más, y su desenvolvimiento ha sido bastante diferente al mostrado en otros países. En un reporte que hay del Instituto Nacional de Salud del 13 de julio, más o menos la variante Lambda y la variante Gamma tenían la mayor influencia en la población, mientras que solamente teníamos 12 casos de la variante Delta. Hace 5 días más o menos, otra publicación del INS informa que había 144 casos de variante Delta y dominaban la variante Gamma y la variante Lambda. Anoche, en una conferencia también con el Dr. Castalino, se le hizo una pregunta al respecto acerca de si, pasadas todas estas semanas, se esperaría que la variante Delta hubiese tenido una mayor proyección en el Perú. Entonces, él dijo que podía haber una especie de pelea, de guerra en las mutaciones que haga mucho más fuertes a las variantes Gamma y Lambda sobre la variante Delta. Entonces, la pregunta es si podríamos nosotros esperar, o ya tenemos un tiempo suficiente como para decir, que la variante Delta va a ser más suave o quizás ya no va a tener ese ritmo en el Perú. Esa sería la pregunta para el Dr. Tsukayama.

**Dr. Pablo Tsukayama Cisneros**

Gracias por la pregunta. Nuevamente es muy difícil predecir estas cosas. No me atrevo a hacer predicciones sobre cuál va a ser la que domine, pero algo hay de especulación de por qué Delta no está entrando con tanta fuerza. Demoró en llegar, eso es cierto, porque no teníamos tanta conexión con la India al comienzo, pero ahora que ya está en todo el mundo, claramente ya está en otros países de Europa, de Norteamérica y de la Región, claramente nos están mandando casos de Delta. Lo que yo creo –y es una hipótesis que no está demostrada– es que las variantes que ya estaban en circulación aquí, que son sobre todo Lambda y Gamma, son variantes que ya eran más transmisibles que la Alfa, que era la otra que predominaba en todo

el mundo. Entonces, ante la llegada de Delta, puede que Delta sea un poco más transmisible pero no mucho más y, por lo tanto, que le cueste más desplazar a las otras. Claramente pueden haber otros factores involucrados, quién sabe, factores hasta genéticos de la población latinoamericana; todo es posible, pero es poco probable. Pero sí algo tienen que ver los niveles altos de inmunidad previa. Tal vez Lambda y Gamma tienen mayor capacidad de escapar de alguna inmunidad natural. No lo sabemos y todo es pura especulación. Lo mejor que podemos hacer a estas alturas es el seguimiento, porque los números del INS son interesantes, pero son muy limitados. Nuevamente estamos secuenciando menos del 0,5, 0,1% de todos los casos y, por lo tanto, estamos viendo solamente la punta del iceberg. Lo mejor que podemos hacer es aumentar esta capacidad de distintas regiones, ver qué está pasando y ver también cómo están mutando, porque eso es otro punto en que yo he insistido mucho: hay los datos del INS, pero no están los datos completos del INS y no estamos viendo, por ejemplo, cuáles son las mutaciones que están presentes en la Delta de aquí del Perú, a ver si algo distinto está pasando en comparación con las otras Deltas. Esto es porque los datos no están disponibles en la base de datos de GISAID que es donde todos se ponen de acuerdo. Entonces, tal vez con esa información en la mano, podríamos empezar a analizar mejor las tendencias, pero es muy difícil predecir lo que va a pasar en las siguientes semanas.

**Dr. Alejandro Llanos**

Felicitaciones a los ponentes. Excelentes sus presentaciones. Yo voy a hacer un comentario provocador. Yo personalmente creo que vamos a convivir con el coronavirus un largo período. Estamos exagerando la importancia de la vacuna en la perspectiva de que vamos a solucionar el problema en el corto y en el mediano plazo vacunando. No digo que no hay que vacunarse, pero este coronavirus, igual que todas las pandemias, trae enfermedades de comportamientos. Entonces, tener la lógica de que la vacuna de una manera básica va a eliminar, va a solucionar los problemas de comportamientos, es un error, porque históricamente, durante muchos siglos, se ha demostrado que eso no es cierto. Entonces, esto tiene importancia en salud pública. Decir vamos a seguir insistiendo con las mascarillas y con el distanciamiento social (que la gente ya no lo cumple porque está harta)

no digo que está mal, implica tener un cambio total en la lógica de la población de educar de manera diferente. A diferencia del pasado, cuando se podían conseguir tasas de vacunación, por ejemplo para sarampión de 90 a 92%, va a ser sumamente complicado llegar siquiera al 70% con vacunas completas a la población. Entonces, va a haber muchos grupos en donde circule la transmisión, los virus y las variantes. Entonces, como dije, esto es un comentario provocador, y me gustaría escuchar las opiniones de los Dres. Tsukayama y Pachas.

### **Dr. Paúl Pachas Chávez**

Gracias, Dr. Llanos. En efecto, inicialmente éramos muy optimistas con el uso de las vacunas, pero ahora sabemos que las vacunas en realidad no van a solucionar el problema, porque hay que evaluar los 3 tipos de efectividad. La efectividad de las vacunas para reducir las muertes, que es el gráfico que yo les mostré, la efectividad de la vacuna para reducir las hospitalizaciones y la efectividad de la vacuna para reducir la transmisión. Y de las tres efectividades con las que podemos evaluar a la vacuna, justamente la más baja es la efectividad para reducir la transmisión o la infección. Entonces, totalmente de acuerdo, Dr. Llanos: hay que poner énfasis en el uso de las otras medidas no farmacológicas para evitar la transmisión, porque sabemos que la vacuna definitivamente no es la solución. Y, sobre el comentario anterior sobre las variantes, yo les había mencionado que nosotros debemos describir nuestra propia experiencia en Perú respecto al impacto de las variantes. Cuando apareció la primera variante Delta en Arequipa fue a mediados de mayo y, por algunas referencias a otros países, decíamos que en mayo, junio y julio estaríamos probablemente en un tremendo brote de Covid en la variante Delta en Arequipa. Hemos visto que no ha pasado eso. En Arequipa han pasado 3 meses, ya van por el cuarto mes, y no se ha incrementado la proporción de la variante Delta en Arequipa. La muestra, como decía el Dr. Tsukayama, no es grande, pero de todas maneras no hay incremento en una proporción de las muestras que están siendo colectadas. La variante Delta sigue siendo baja, tampoco hay incremento de casos y tampoco hay incremento de mortalidad, lo que claramente nos está diciendo que el comportamiento, por lo menos en Arequipa, no es el esperado. Ahora eso no quiere decir que eso va a ocurrir en todos los

departamentos, en todas las regiones. No. Como decía el Dr. Tsukayama, hay una incertidumbre y es muy difícil predecir qué es lo que va a pasar con la variante Delta en las otras regiones. Lo que sí estamos observando es que cada vez hay más regiones en las cuales estamos encontrando la variante Delta. Callao, por ejemplo. La mayor proporción de variantes que se están encontrando en el Callao corresponde a la Delta, pero no estamos viendo un incremento de casos. Sí hay una ligera tendencia al incremento de la mortalidad en el Callao en varias semanas, pero no lo el que nosotros esperaríamos. Entonces, hay que continuar con el seguimiento, con la vigilancia genómica, y ver qué es lo que pasa en las próximas semanas. Pero no hay que confiarnos, hay que estar preparados para el peor escenario posible que se pueda presentar.

### **Dr. Pablo Tsukayama Cisneros**

Dr. Llanos, de acuerdo. El virus tiene para rato. En algunos países fue posible eliminarlo por un tiempo, pero, dado el nivel de transmisión, ya no lo eliminamos. No todo está perdido, las vacunas nos permiten desacoplar las infecciones de la enfermedad severa, de las hospitalizaciones. Es imposible predecir la evolución, pero lo que probablemente vamos a ver es que el virus va perdiendo, es cada vez menos patogénico. La teoría evolutiva nos dice que el virus se puede atenuar con el tiempo, pero también es que nosotros lo estamos forzando a atenuarse a fuerza de vacunas. Entonces, con las variantes más transmisibles la expectativa es que a alguien que no ha sido expuesto al virus tarde o temprano le va a tocar; o sea, en los siguientes meses, tarde o temprano te va a tocar, el virus va a llegar a ti y te vas a infectar. La esperanza es que cuando llegue, si estas vacunado, no desarrolles la enfermedad severa. Bueno, claramente ya pasamos la ventana de eliminar el virus y entramos, luego de las olas. Ojalá no sean tan severas en los siguientes meses, una tercera una cuarta; porque hay cuarta, miren en Estados Unidos lo que está pasando. Luego de eso vamos a entrar a un período en el que lentamente dejaremos de tener Covid-19 y empezará a volver un resfriado, por un par de días faltas a la chamba y luego ya está. A esa normalidad tal vez podamos aspirar, pero vamos a escuchar nuevamente de brotes en poblaciones no vacunadas. Cada una de estas puede generar nuevas variantes y, bueno, nunca deja de ser interesante. En ese sentido, para quienes estudiamos el cambio en el

virus, yo creo que hay cambio por un buen tiempo más. Incluso cuando no haya tantas muertes en los titulares, el virus va a seguir dando vueltas y vueltas. Y eso es todo. Muchas gracias.

### **Moderador Dr. Sergio Recuenco Cabrera**

#### **Conclusiones y recomendaciones**

De manera general, todas excelentes exposiciones. Hemos podido ver, a lo largo de la pandemia, los que hemos estado siguiendo las informaciones lo que el Dr. Tsukayama ha ido presentando. También he sido testigo del trabajo que el Dr. Pachas ha hecho desde el inicio de la pandemia analizando los datos. Quería valorar mucho esta persistencia de ambos científicos desde dos puntos de vista de la ciencia, que confluyen en esta enfermedad que nos preocupa a todos y cuya información sirve para poder tomar decisiones, mejorar las medidas de control y poder entender mejor cómo controlar y poder prevenir una tercera ola.

Conclusiones importantes. El Dr. Paul Pachas ha presentado información principalmente basada en datos del Sinadef y ha utilizado datos sobre las muertes totales, lo cual es bastante interesante frente a la discusión controversial que ha habido durante toda la pandemia sobre la calidad de datos y el exceso de muertos. Es muy interesante también la estratificación por regiones y ver las diferencias que nos ha mostrado bajo la premisa de que hay varias pandemias que están ocurriendo simultáneamente. En epidemiología conocemos que varios focos dan lugar a niveles diferentes de circulación que se encuentran entre ellos y permiten mostrar justamente diferencias por geografía. Es interesante también la diferenciación por niveles de pobreza. Como lo han explicado, distritos de mayor pobreza nos indican de alguna manera que son lugares de atención por mayor mortalidad. En combinación con lo que se ha mostrado, también provoca la expectativa de que una nueva ola, esta tercera ola, produzca -de acuerdo a la cantidad de vacunados que tengamos- más casos de muertes. Es interesante ver cómo la vacunación va a prevenir ese impacto negativo que tenemos en estas disparidades por condición socioeconómica de nuestra población.

El Dr. Tsukayama ha presentado de manera muy interesante la evolución de las variantes y de alguna manera nos ha anunciado qué debemos esperar en

la interacción de las variantes, tanto las que ya están con nosotros como las que ingresen. Atendiendo las diferencias que pueda haber en la presentación clínica y epidemiológica, las potenciales respuestas en salud pública irán dando a conocer qué variantes están ocurriendo y cómo van dominando el territorio nacional. Hace un llamado muy interesante y pertinente a que los datos del INS estuvieron más disponibles para poder analizar de manera abierta la información tal cual, haciendo un paralelo entre los datos abiertos de muertes de Sinadef y los casos que se están utilizando. Entonces, creo que es una buena acotación. El trabajo intenso que hace el INS sí merece el apoyo, pero entendemos que los tiempos deberían acortarse para poder obtener prontamente esa información.

Bien, en general dos exposiciones que se complementan bien y que esperamos nos ayuden a seguir la evolución. Conforme a los roles que tenemos cada uno de nosotros que se relacione al Covid, que podamos asesorar, recomendar mejor qué es lo que debemos hacer frente a una tercera ola que, ya aparentemente, nos está anunciando lo que va a ocurrir.

Muchas gracias a los presentadores por su participación y a la Academia por permitir este Seminario que estoy seguro va a servirnos a todos. Buenas noches.

### **Palabras del presidente de la Academia Nacional de Medicina**

#### **AN. Dr. Agustín Iza Stoll**

Buenas noches. Gracias, Dr. Acevedo. Quisiera -en primer lugar y antes de agradecer al Dr. Recuenco y a nuestros ponentes- agradecer la presencia del Dr. Álvaro Rodríguez. El Dr. Álvaro Rodríguez es secretario ejecutivo de la Asociación Latinoamericana de Academias de Medicina, y esta noche ha tenido la gentileza de honrarnos con su presencia, así que muchas gracias, Dr. Álvaro Rodríguez. Esperamos seguir en contacto permanente con usted en ALANAM. También un agradecimiento a Manuel Valdiviezo y a la Dra. Sjögren, expresidentes de LAPAMS, que también han tenido la gentileza de acompañarnos en esta noche. Y saludos, por supuesto, a todos ustedes, académicos y amigos en general.

En este interesantísimo evento que hemos tenido en la noche de hoy, hemos podido escuchar dos

presentaciones excelentes con la moderación del Dr. Sergio Recuenco, académico asociado de nuestra Academia, al que le agradecemos por esta coordinación y esta conducción de esta noche. Nos han mostrado dos enfoques importantes en el manejo de una enfermedad que nos está permanentemente enseñando. La medicina es una disciplina de aprendizaje permanente y creo que el Covid-19 es un laboratorio de enseñanza permanente. Desde el principio nos ha ido enseñando multitud de cosas, y ahora hemos visto cómo puede combinarse el conocimiento de la epidemiología con el conocimiento de la genética y la investigación genómica tan importante en esta enfermedad, que nos va a

seguir acompañando probablemente por algún tiempo, pero que ya nos está mostrando diferencias en edad, en región, en pobreza, en variedad del virus, que nos está cambiando también de opinión progresivamente. La medicina también es evolución, la evolución de la enfermedad nos enseña, la evolución genética y epidemiológica por supuesto también nos enseña muchísimo.

Quiero agradecer al Dr. Pachas y al Dr. Tsukayama sus excelentes exposiciones, muy versadas, muy actuales que no solamente nos han mostrado los aspectos actuales,