

## Aspectos clínicos e inmunología del COVID-19: rol de las variantes del coronavirus

---

*Dra. Theresa Ochoa Woodell<sup>1</sup>*

Muy buenas noches. En primer lugar, agradecer a los organizadores por la invitación de participar en este importante Congreso con un tema de tanta actualidad y relevancia no solamente a nivel de Perú sino del mundo. Me han encargado hablar sobre los aspectos clínicos e inmunológicos de la infección por Covid y cuál es el rol de las variantes del coronavirus. Voy a hablar brevemente sobre esta tercera ola y las variantes que ya hemos escuchado en detalle, para poder luego focalizarme en cómo se han dado -si se están dando- los cambios en la presentación clínica. Voy a hacer una revisión muy corta de las vacunas, para luego pasar a hablar sobre la respuesta inmune frente a las vacunas y las variantes. Primero revisaremos los estudios in vitro y, luego, algunos estudios de eficacia y efectividad en relación a las vacunas y las variantes para concluir indicando cuáles son las implicancias futuras.

Ya todos ustedes saben que actualmente estamos en alrededor de 227 millones de casos de Covid,

lamentablemente con 4.6 millones de fallecimientos. Dentro de esta tragedia, como ya se ha señalado, la buena noticia es que se han aplicado a la fecha más de 5 mil 800 millones de dosis para combatir esta pandemia.

El Dr. Munayco ya explicó muy bien que estamos en el pico más bajo de la segunda ola de los casos confirmados. Realmente esto es a la fecha. Sin embargo, si vemos lo que está ocurriendo en las otras regiones del mundo, es claro que se vienen dando estas olas y que, si lo vemos por regiones, claramente todas estas regiones han tenido y tienen estas terceras y en algunos casos cuartas olas. Por lo tanto, sí vamos a tener una tercera ola por más que no sabemos exactamente cuándo va a empezar. Hay algunos pronósticos de que esto va a suceder en los meses de setiembre-octubre y aun parece que va a demorar un poquito más; como tampoco conocemos su magnitud, pero sí sabemos que vamos a tener una tercera ola.

---

<sup>1</sup> Pедиатра, infectóloga, profesora asociada de pediatría en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Es también profesora asociada de epidemiología en la Universidad de Texas en Houston, y directora del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El Dr. Tsukayama ya explicó todo sobre las variantes. Solamente recordarles que actualmente existen 4 variantes de preocupación: La Alfa, la Beta, la Gamma y la Delta. Son importantes principalmente por su mayor transmisibilidad. Resalta la variante Delta como la más transmisible, pero también las otras son importantes, porque podría haber una evasión del sistema inmune, no solamente frente a una infección natural sino también -y es lo preocupante- frente a la protección que tenemos por la vacunación. Un poco más difícil es determinar si realmente estas variantes van a tener un efecto en la severidad de la enfermedad y en la mortalidad. Pese a que esta gráfica establece que sí podría ser, vamos a ver más adelante -y también ya se ha mencionado- que felizmente, al parecer, no hay un efecto tan alto en mortalidad y en severidad según los datos que conocemos hasta ahora.

Voy a empezar discutiendo cómo ha cambiado la sintomatología a lo largo del tiempo de esta infección de SARS-Cov-2. Este es un estudio muy grande, un estudio ecológico que se ha hecho en el Reino Unido. Básicamente los colores están indicando regiones, y aquí observamos algunos de los síntomas más comunes e importantes asociados a la infección del Covid, como el cambio en el olor y en el sabor, los dolores musculares, el dolor de cabeza, la fiebre, la persistencia de la tos. A lo largo de los meses se empezó a observar una mayor cantidad de casos de la variante Alfa. Como ustedes ven, a lo largo de los meses la frecuencia de estos síntomas y la proporción de estos reportes se han mantenido estables. También se han mantenido estables los reportes de hospitalizaciones, las infecciones asintomáticas, la duración de los síntomas y el número de síntomas. Entonces, parece que no hay mucha variación y, como vemos acá, también importante es que no se han observado estas variaciones. Vemos en la parte inferior la proporción de los casos que tienen mayor cantidad de la variante Alfa: empieza en cero y, como luego vemos, se puede llegar hasta a proporciones altas, porque durante muchos meses fue la variante que dominó en el Reino Unido. En conclusión entonces, para todos los síntomas importantes asociados a Covid, no se ha observado una gran variación en la sintomatología con esta variante.

Por otro lado, si observamos la detección de síntomas tempranos, también se ha visto que no hay mucha

diferencia. Este es un estudio otra vez muy grande en más de 100 mil personas que autoreportaron los síntomas en los primeros 3 días en el Reino Unido. Lo que se observa en estas gráficas es la presencia de síntomas gastrointestinales, la presencia de síntomas tipo resfrío, la presencia de síntomas un poco neurológicos y los otros síntomas que están asociados a los sistemas respiratorio y cardíaco, tanto en personal de Salud como en no personal de Salud, hombres y mujeres. En todos los casos, más o menos las gráficas se repiten de la misma forma indicando el peso importante en la detección temprana de los síntomas como, por ejemplo, la pérdida del olor, lo que ha sido bastante importante y significativo en los primeros días. Con este modelo, a lo largo del tiempo, ellos han descrito que no ha habido un cambio en esta detección de los síntomas tempranos con la inclusión sobre todo de la variante Alfa en el Reino Unido. Y aquí quiero recordar que es importante en nuestro país la relevancia de esta detección temprana de los síntomas para poder hacer un aislamiento oportuno.

En cuanto a la presentación de los síntomas en la población pediátrica, otra vez un estudio bastante grande del Reino Unido nos permite observar la frecuencia de los síntomas en dicha población. En celeste, un poquito más grandes que en rosado, para los que son más jóvenes, tanto la frecuencia de estos síntomas como la duración de los síntomas se han mantenido más o menos estables a lo largo del tiempo. Si nosotros recordamos los primeros reportes de la pandemia, vemos que la misma disfunción del dolor de cabeza, la fatiga, el dolor de la garganta etc., se mantienen con la misma distribución. Entonces, al menos de estos datos que tenemos publicados en relación a la variante Alfa, la presentación clínica parece ser la misma.

Ahora voy a pasar a recordarles brevemente las diferentes plataformas que tenemos de las vacunas contra el Covid. Como ustedes saben, hay más de 7 plataformas diferentes. Las cuatro más importantes son las que vemos acá. En el Perú estamos usando la vacuna de Sinopharm que, como ustedes saben, es la del virus inactivado. También estamos usando la vacuna de AstraZeneca que es la del vector viral no replicante. Tenemos la vacuna de Pfizer con BionThech que es la vacuna del mRNA mensajero. No estamos usando vacunas de subunidades de proteicas.

En resumen, todas estas vacunas son excelentes, tienen un muy buen perfil de seguridad y de eficacia. Como ustedes ven acá, la eficacia contra la infección en general está más o menos en un 60% a 95% y, la eficacia contra la enfermedad severa, lo cual es sumamente importante, se muestra en valores que están por encima del 75%. Menciono ahora otras vacunas porque probablemente vayamos a tenerlas en el Perú también. La vacuna de Gamaleya o Sputnik V es una vacuna de vector viral cuya eficacia es alta, y su eficacia contra la protección severa también es importante.

Para poder hablar de la respuesta inmune, es importante recordar este artículo que salió publicado en la revista Nature Medicine. En este artículo evaluaron los títulos de anticuerpos o los cambios en los títulos de anticuerpos de los estudios de fase I y fase II de las 7 principales vacunas. Luego, las compararon con su nivel de eficacia en los ensayos de fase III. Como ustedes ven claramente, el aumento del cambio en los títulos de anticuerpos se correlaciona con una mayor eficacia, una mayor protección frente a la infección.

Por otro lado, sabemos también que, cuando vacunamos a una persona y esta no ha sido previamente infectada, encontramos un título de anticuerpos adecuado. Ahora bien, si se vacuna una persona que previamente ha sido infectada, estos títulos de anticuerpos son mayores. Por otro lado, también sabemos que hay vacunaciones heterólogas, es decir, cuando se pone una primera dosis con una vacuna y otra con una diferente. Cabe recalcar que solamente eso se ha probado con las vacunas mRNA y la vacuna de AstraZeneca que sabemos es de un vector viral. Si ambas dosis son de vector viral este es el título de anticuerpos; si se pone una de vector viral y luego una de mRNA mensajero, estos títulos aumentan, son comparativos con los de usar dos vectores virales, dos mRNA mensajero. Solamente para resaltar la importancia de documentar estos niveles de anticuerpos, que pueden correlacionar con el nivel de protección.

Entonces, ¿qué es lo que tenemos con respecto a las variantes? Esta fue una publicación inicial que salió en mayo de este año en el JAMA, donde vieron los títulos neutralizantes, los anticuerpos neutralizantes en pacientes con una infección aguda, en pacientes que estaban convaleciendo del Covid y en pacientes vacunados. Fue una publicación con un número

pequeño de sujetos, pero básicamente concluyeron que la respuesta era similar frente a las variantes que se habían probado. Sin embargo, en los meses siguientes -ya es conocido por todos ustedes- estos datos empiezan a preocupar porque se empieza a reportar que se va a ver una evasión de la respuesta de los anticuerpos neutralizantes frente a las diferentes vacunas. Este fue un artículo muy interesante donde claramente tenemos que, para la variante Alfa, la Beta y la Gamma, hay una -sobre todo, para estas últimas como a manera de resumen- una evasión importante de los anticuerpos de infecciones, tanto de infección natural como de vacunación.

Entonces, veamos estos datos *in vitro*. Este es un estudio que se hizo en Chile, utilizando el suero de pacientes que habían sido vacunados con CoronaVac, que es una vacuna de virus inactivado. Lo compararon con virus que tenían esas mutaciones correspondientes a la cepa original y las variantes Alfa, Gamma y Lambda. Y, como claramente pueden ver ustedes, había una diferencia significativa en esta neutralización, sobre todo para la variante Gamma y la variante Lambda, como digo en pacientes vacunados con la vacuna del CoronaVac.

Un estudio similar se hizo en pacientes convalecientes, es decir, que habían tenido infección por Covid, pacientes vacunados con la de BioTech o Pfizer y con la vacuna de Moderna. Y, como pueden ver, comparando con la cepa inicial, la Alfa, las otras variantes la Beta, la Delta la Delta Plus, inclusive acá está la Lambda, mostraban una disminución importante en la neutralización frente a estas variables. Estos son los datos *in vitro* que empiezan a preocuparnos.

Este es un estudio del Reino Unido, es un *preprint*, pero básicamente donde muestran cómo han cambiado las variantes con una predominancia inicial de la variante Alfa, que es la azul, y en los últimos meses de junio y julio un aumento importante de la variante Delta. Y lo que ellos además hicieron fue analizar cómo estaba la carga viral en estos pacientes infectados con la variante Delta y la variante Alfa que inicialmente estaba presente. Considerando el total de las muestras tomadas en los primeros 5 días, después de 5 días del inicio de los síntomas, ustedes claramente pueden ver que aquellos pacientes que estaban infectados con la variante Delta, tanto vacunados como no vacunados, tienen una mayor carga viral, porque acá estamos observando el ciclo

del termociclador: a menor ciclo hay más carga viral. Entonces, algo que preocupa respecto a esta variante es no solamente que empieza a ser más prevalente, sino que está asociada a una mayor carga viral.

Como vemos aquí, este es otro estudio donde se muestra una información similar a la anterior. Vemos que aquellos pacientes que están infectados con la variante Delta tienen unos CTs más bajos que reflejan mayor carga viral en comparación con las variantes al inicio de la pandemia. ¿Qué datos podemos mostrar con respecto a los estudios de eficacia? Ustedes probablemente recuerdan que este fue el primer estudio clínico que demostró que había una disminución de la eficacia de la vacuna AstraZeneca, la del vector viral, frente a la variante Beta que se presentó en Sudáfrica. Como ustedes saben, esto fue un reanálisis de la información del ensayo clínico donde más o menos enrolaron alrededor de 2 mil participantes, y se pudo observar que, frente a esta variante, la variante Beta de Sudáfrica, había una disminución importante en esta reducción de los títulos neutralizantes y, desde el punto de vista de eficacia, básicamente no se observó una protección. Esta eficacia fue de alrededor del 10%. ¿Y esto por qué? Porque en ese momento, de todos los casos que estaban circulando en este ensayo clínico, el 95% eran de la variante Beta.

Por otro lado -y este es un *preprint* también, todavía no está publicado- hay un estudio de seguimiento desde hace 6 meses acerca de la eficacia de la vacuna de Pfizer. Lo que quiero resaltar aquí es que la protección, la eficacia de la vacuna 7 días después de la segunda dosis -como ustedes saben, porque se ha reportado entre los 7 días y los dos meses- está alrededor del 96%. Sin embargo, vemos que con el tiempo esto está bajando un poco, entre dos meses a 4 meses reporta una eficacia de 90%. Pasados esos 4 meses, y en este caso están reportando casos hasta los 8 meses, baja dicha eficacia al 83%. Esto sigue siendo extremadamente bueno, pero sí preocupa que haya una disminución. Por supuesto la pregunta es si esta disminución puede estar relacionada a que simplemente se disminuyen los títulos de anticuerpos y por ende la protección, o a la presencia de otras variantes. Esta es la gráfica. Como vemos, hasta los 8 meses de seguimiento hay una protección aún muy importante, pero los casos de ineficacia han aumentado un poquito.

Por otro lado, ¿qué tenemos en cuanto a los estudios de efectividad? En este estudio analizaron la data de aquellos pacientes que estuvieron infectados con la variante Alfa, aquí en azul, y la variante Beta, aquí en morado, que es la que nos preocupa. Se compararon la eficacia, la efectividad de la vacuna luego de una primera dosis de la vacuna de Pfizer y otra primera dosis de la vacuna de AstraZeneca. Como ustedes pueden ver, la protección con una sola dosis de estas variantes baja hasta alrededor del 50%. Sin embargo, cuando se coloca una segunda dosis -mírenlo ustedes- estos niveles de protección aumentan inclusive para esta variante que es de preocupación, que es la Delta, y un poco menos con la vacuna de AstraZeneca. Y si vemos los valores acá, frente a la variante Delta tenemos este estudio de efectividad: con la primera dosis de Pfizer de 35% de efectividad versus un 88% cuando se coloca la segunda dosis. Y esto lo muestro y lo enfatizo por la importancia de tener las segundas dosis en nuestro país.

Este es otro estudio que también ha analizado cuidadosamente cómo se han ido dando estos valores de efectividad a lo largo del tiempo, tanto en atenciones en emergencia como de hospitalización. Con el tiempo, hasta más de 3 meses, estos niveles de efectividad van bajando un poquito, casi alrededor del 86%. Y la pregunta otra vez es simplemente qué es lo que baja nuestra protección o si algo está ocurriendo.

En este estudio de un sistema de salud bastante grande, en Estados Unidos, en alrededor de 15 mil personas, se vio que entre los meses de marzo y julio de este año empezaron a aparecer cantidad de casos, reportándose una efectividad de la vacuna entre 90% a 95%. Como ustedes ven acá, esto cae a un 65% en el mes de julio. Y, por supuesto, como estábamos imaginando, eso básicamente es por el aumento en la variante Delta en este grupo de atención de salud.

¿Por qué ocurre esto? Porque realmente la variante Delta está siendo la más predominante y, además, la que está produciendo esta disminución en la efectividad de las vacunas. Hay un estudio muy interesante publicado en China acerca del porqué hubo una zona con un brote muy grande con la variante Delta. Una de las razones es porque hay un menor tiempo de incubación por la variante Delta. Este es el tiempo de incubación, como ven ustedes acá, para todos los sujetos incluyendo los

no severos, los severos y los críticos. En todos está más o menos igual. Por otro lado, y como ya lo habíamos mencionado, en este estudio también se observa una mayor carga viral en los pacientes que tenían la variante Delta comparándola con la cepa salvaje en la totalidad de sujetos, tanto en los casos no severos como en los casos severos. Y otro dato interesante: no solamente hay una mayor carga viral, sino que la expresión del virus también es más duradera. Respecto al tiempo sobre todo, podemos observar que, en los pacientes con enfermedad severa, surgen cargas virales importantes con una duración mayor. Un punto adicional que refuerza la importancia de esta variable es lo que ahora se ha visto: los pacientes mayores de 60 años en menos tiempo progresan hacia estados más críticos. Y otro dato interesante es la distribución de los pacientes según edad: los que no tienen enfermedad severa, los que la tienen y los pacientes críticos. Como ustedes pueden ver acá, de los pacientes críticos con la cepa Delta, el 100% son mayores de 60 años, y esto también es otro dato muy importante.

Entonces, ¿qué podemos concluir en base a esta información? La principal característica de transmisión de la variante Delta, como ya se ha reportado en la presentación anterior, es que tiene de 2 a 2.5 mayor transmisibilidad. En el estudio de China que acabo de mencionar se ha visto que esta rápida transmisión se manifiesta como que se disemina a 4 generaciones en sólo 10 días. La ruta de transmisión es por contacto ya sea de corta distancia, directa o indirectamente. En dicho estudio han enfatizado que la principal fuente de transmisión es en ambiente comunitario, casi 31% a la hora de comer y, por el contacto intradomiciliario, en un 29%. Aquí quiero enfatizar esto porque, en el Perú estamos comenzando a detectar nuevamente casos en personas que se reúnen en actividades sociales, en reuniones familiares, en parrilladas. La gente se quita la mascarilla y así podemos aumentar la transmisión de esta variante tan importante.

Por otro lado, y a manera de resumen, ¿cuáles son las características clínicas de esta variante Delta en comparación con la cepa salvaje? Ya hemos dicho que hay un menor tiempo de incubación de 6 a 4 días, o sea, que las personas infectadas más tempranamente van a presentar síntomas. Hay una mayor carga viral, el CT más bajo es en promedio 20 versus 34 con la salvaje. Hay una mayor reproductividad en el cuerpo,

hay una mayor duración en la excreción viral en las muestras faríngeas. Esto es bien importante porque se reportan en promedio 14 días versus 8 días, y esto tiene implicancias importantísimas para nuestros tiempos de cuarentena. Como ustedes saben, siempre hemos estado recomendando 14 días. Luego se vio que eran suficientes 10 días de cuarentena, porque obviamente después del día 8 o 9 ya no se podían cultivar estos virus que aún podían estar positivos. Con todo, esta diferencia nos llama la atención y sería mejor recomendar las cuarentenas más allá de 14 días, pese a que podrían ser personas con síntomas leves. Por otro lado, también resaltar estos pacientes críticos, entre los que hay una proporción importante de adultos mayores de 60 años y, además, el riesgo de un deterioro a situación crítica es mayor si lo comparamos con la cepa salvaje.

Entonces, con esta información, ¿qué es lo que podemos hacer para minimizar el impacto de la tercera ola que es inminente y el aumento de la variante Delta que va a ser responsable de esta tercera ola? Creo que la respuesta es obvia si analizamos los datos de la CDC y NIH de Estados Unidos. Vemos, por ejemplo, que actualmente la gran mayoría de los pacientes que están hospitalizados por Covid, casi más del 99%, proviene de una población no vacunada, mientras que las personas vacunadas todavía podrían tener enfermedad severa, pero en un porcentaje muy pequeño. Por lo tanto, una vez más, enfatizar la necesidad de promover la vacunación. Tenemos que mejorar nuestras coberturas, ya estamos alrededor del 30% con vacunación completa. Muy importante es convencer a nuestros familiares, amigos, pacientes, de que cumplan con la segunda dosis. Vacunar a todas las poblaciones del Perú y, bien importante, vacunar a las poblaciones en riesgo. Si bien ahora ya estamos en campañas de vacunación de personas mayores de 25, de 23 años, existen todavía muchas personas de más de 50, de 60 años que no están vacunadas como también poblaciones con comorbilidades. Entonces, el énfasis tiene que ser puesto en este aspecto, así como informar y educar a la población de que no deben preocuparse si presentan síntomas, si tienen fiebre, malestar, porque creo que esa es una de las razones importantes por las que no acuden a su segunda dosis. Y, por supuesto, también es importante responder dudas y combatir mitos mediante información.

Adicionalmente –y ya con esto termino-, no podemos dejar de insistir en las medidas básicas de prevención como el uso de las mascarillas, evitar que las personas estén en ambientes concurridos y cerrados, estar en sitios bien ventilados. Muy importante es la detección temprana y el aislamiento temprano. Por supuesto, dar todos estos consejos es algo que corresponde al Ministerio de Salud, como también lograr una mejora en los diagnósticos y la detección de variantes. De todas maneras, urge la atención primaria de salud en los casos leves. Aquí también me gustaría enfatizar la importancia de mejorar no solamente las camas UCI en general, sino también las camas UCI para pacientes pediátricos que son muy pocas.

Y para enfatizar este punto, quiero hacerles recordar a todos que el periodo de mayor infectividad es en los primeros 5 días de los síntomas. Por lo tanto, al menor síntoma, debemos hacer un aislamiento temprano, aunque no se confirme que tenemos Covid, porque lo más importante es evitar transmitir el virus a otras personas, inclusive dentro de nuestra casa, y por supuesto seguir usando la mascarilla en todo momento para evitar contagiarnos o contagiar a otras personas. Con esto termino. Gracias.

## **AN Dr. Eduardo Acevedo Vásquez**

### **Moderador**

Okey. Muchas gracias, Dra. Ochoa. A continuación, estará con ustedes el Dr. Sergio Recuenco Cabrera, quien hará un breve comentario a las presentaciones y agradecemos también a los participantes que pueden hacer uso del WhatsApp de la sala zoom para enviar sus preguntas.

El Dr. Sergio Recuenco es médico epidemiólogo de la Universidad Nacional de Trujillo. Es doctor en salud pública del State University de Nueva York por la Universidad de Albany. Tiene un diploma también de alta gerencia en salud de la ENAP, Perú. Es Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina. Profesor asociado a la Facultad de Medicina de San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Investigador principal en los ensayos clínicos de la vacuna Sinopharm en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Es ex director del Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud-MINSA, y ha laborado en el departamento de salud del Estado de Nueva York, en los centros de control y prevención de enfermedades CDC en Atlanta, Georgia. Dr. Recuenco por favor, adelante.