

Encuentro N° 9.

Vacunas contra COVID-19 a casi dos años del inicio de la pandemia

Daniela Hozbor

Doctora en Ciencias Bioquímica

Investigadora Principal de CONICET y Profesora Titular de la Universidad Nacional de La Plata.

Actualmente es la Directora del laboratorio Vacunas Salud (VacSal) del Instituto de Biotecnología y Biología Molecular (IBBM) y coordinadora de la Comisión de Vacunología de la Asociación Argentina de Microbiología. Además es miembro de la Comisión Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de la Nación Argentina y del Comité Directivo del Global Pertussis Initiative.

Gabriel Fabricius: Daniela es Dra. en Ciencias Bioquímicas, investigadora principal del CONICET y profesora titular de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Toda su carrera científica está íntimamente ligada a la interacción huésped-patógeno y a las vacunas, en particular contra la tos convulsa (una enfermedad resurgente causada por la bacteria *Bordetella pertussis*). Ella hizo su tesis en esa patología y desde entonces se dedicó a perseguir a este microorganismo y sus estragos desde muchos puntos de vista; hace investigación básica en la patología, ocupándose también de la parte epidemiológica, pero básicamente con el tema de la vacuna, porque esta es una enfermedad endémica cuyo control está ligado a la vacunación. Es directora del laboratorio VacSal (Vacuna-Salud) del Instituto de Biotecnología y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP y del CONICET. Es miembro del directorio del *Global Pertussis Initiative*, coordinadora de la Subcomisión de Vacunología de la Asociación Argentina de Microbiología y miembro de la Comisión de Seguridad de Vacunas del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Actualmente es miembro del núcleo de la CONAIN (Comisión Nacional de Inmunizaciones), que asesora sobre políticas de vacunación.

Para terminar, cabe mencionar en este contexto que ella siempre le puso mucho entusiasmo a la cuestión de la interdisciplina y a juntarse con profesionales que trabajan en otros campos, para tratar de abordar los distintos aspectos. Porque al patógeno no le importa en qué trabaja cada uno: hace estragos igual, y la enfermedad también. Entre otras cosas, en un momento Daniela decidió incursionar en el tema del modelado matemático y me contagió ese entusiasmo; terminé cambiando de tema de investigación y, de hecho, ahora me dedico al modelado de enfermedades infecciosas. Hoy la tenemos aquí y nos va a hablar de vacunas contra el COVID-19. ¡Muchas gracias, Daniela, por aceptar la invitación!

Daniela Hozbor: ¡Gracias a ustedes por el espacio y gracias por la presentación! Sin dudas, para problemas complejos el camino es trabajar en la interdisciplina, transdisciplina y verlos desde distintos lugares, ya que la mirada desde una única disciplina no alcanza.

La charla busca compartir con ustedes temas sobre vacunas y vacunas contra la COVID-19.

La historia de las enfermedades infecciosas y la vacunación no empiezan con la COVID-19. Las enfermedades infecciosas siempre han tenido un impacto devastador para la humanidad. Afortunadamente el conocimiento sobre ellas avanzó, lo que permitió desarrollar herramientas que redujeron su impacto tan negativo.

Las pandemias con gran impacto en la sanidad y desarrollo de la población son de larga data. Podemos citar la plaga de Justiniano, que ocurrió en los años 542-546 d. C. y ocasionó la muerte a 100 millones de personas. La peste bubónica del año

1300 (también conocida como muerte negra) provocó la muerte de un tercio de la población humana. Luego se desencadenó la mal llamada influenza española, que afectó distintos países y también causó un número devastador de muertes (de 50 a 100 millones en todo el mundo). Se llamó así porque España fue la encargada de divulgar todo lo referido a esta pandemia. Con esta enfermedad se redujo la expectativa de vida tanto para los hombres como para las mujeres.

Se vivieron varias situaciones muy similares a las que vivimos en el año 2020. De hecho, se compararon bastante las estrategias empleadas durante la pandemia de la influenza española con las empleadas al comienzo de la pandemia de la COVID-19 desatada ese año. Durante la pandemia de influenza no había vacunas, no había antibióticos para enfermedades secundarias, no había antivirales, entonces se apeló a la higiene y al aislamiento. Incluso habrán visto fotos de distintos modelos de barbijos, igual que lo que vimos recientemente.

Antes de que se introdujeran las medidas preventivas que hoy conocemos, la esperanza de vida era de pocos años; no superábamos los 50 años. Cuando buscamos en Internet esperanza de vida en España, en imágenes de Google nos encontramos con una gráfica en la que podemos ver el impacto de las enfermedades y las guerras en su reducción. Los aumentos de la esperanza de vida se detectan cuando se introducen las medidas de higiene, los antibióticos y la vacunación. En 1919 se descubre el primer antibiótico, la penicilina, pero es luego de una década que empieza a emplearse, y ello lleva a la reducción drástica de la muerte y las consecuencias de las enfermedades infecciosas. Estos antibióticos, que se desarrollaron y en los que se sigue trabajando, tienen una limitación: la resistencia de los patógenos a ellos como consecuencia de su uso masivo.

Cuando empezó la pandemia causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, la vacunología se estaba focalizando en dar respuesta a las enfermedades donde los tratamientos terapéuticos fallaban. Luego de la introducción y el uso indiscriminado de los distintos antibióticos, comienzan a prevalecer microorganismos resistentes a los antibióticos. Se reducen así las herramientas para tratar las enfermedades. En 1956 se aísla *Shigella flexneri* (bacteria) resistente a muchos antibióticos, lo cual para la salud es una situación complicada. En la tabla <https://www.nature.com/articles/nm.4465/tables/1> puede observarse cómo fue variando la prevalencia de microorganismos resistentes entre 2000 y 2014. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* resistente pasó del 17% en 2000 al 34% en 2014, y para otros microorganismos este cambio fue aún más marcado, por ejemplo, del 3% al 90% para las cepas de *A. baumannii* en la India.

En la figura que se encuentra en el siguiente vínculo: https://www.frontiersin.org/files/Articles/375403/fimmu-09-01068-HTML/image_m/f

[immu-09-01068-g001.jpg](#) se puede observar una línea de tiempo en el desarrollo de antibióticos, su uso y la selección de microorganismos resistentes como consecuencia del uso indiscriminado. Se ve claramente cómo luego de la introducción muchos antibióticos en poco tiempo dejaron de ser útiles para la salud pública. En la actualidad y desde hace varios años, la resistencia de los patógenos a los antimicrobianos es una gran preocupación para la salud pública. Según estimaciones, para el año 2050 se espera que 10 millones de personas pierdan la vida por infecciones por estos microorganismos resistentes a antibióticos, superando así al cáncer como una de las principales causas de muerte. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ahora está trabajando en acelerar y promover el desarrollo de nuevos antibióticos. Elaboró una lista de patógenos donde se detecta la mayor prevalencia de resistentes para focalizar y priorizar los desarrollos. Sin embargo, esta mirada sería de corto alcance, ya que, por más que se invierta dinero —serían 500 millones de dólares para esas nuevas iniciativas—, si el nuevo antibiótico se usa descontroladamente, entonces nuevamente se seleccionarán microorganismos resistentes para los que los antimicrobianos dejen de funcionar.

Por ello, la vacunología estaba tratando de ser una herramienta para resolver el problema de las infecciones de impacto en la salud que fueran causadas por estos microorganismos resistentes a antibióticos. Si miramos las distintas vacunas desarrolladas, en general no han representado una presión de selección sobre la población de los patógenos causantes de las enfermedades a las que están dirigidas. Hay algunos ejemplos, pero no es un fenómeno generalizado como ocurre con los antibióticos. En la tabla anterior veíamos el inicio del uso de un antibiótico y enseguida la prevalencia significativa de microorganismos resistentes. En el caso de las vacunas, eso no se ve. Entonces, la vacunología estaba focalizándose en ser la solución. Eso es lo que aún se está buscando: desarrollar metodologías que sean más eficaces y más oportunas para enfermedades de impacto en la población.

Pero llegó la pandemia de la COVID-19 y la necesidad de desarrollar vacunas fue clara. La pandemia puso en valor nuevamente a la vacunación. Es importante recordar que Jenner (médico rural) fue quien introdujo el método científico en el desarrollo de las vacunas sin saber mucho, lo cual lo hace más llamativo y valorable. Trabajó en una enfermedad devastadora para aquella época, de origen viral, denominada viruela. Sus hipótesis y hallazgos al principio no tuvieron aceptación, pero ello no evitó que continuara con sus experimentaciones. Finalmente se logró el uso masivo de la vacuna contra la viruela, que evitó el impacto negativo de esa enfermedad. Maurice Hilleman, Stanley Plotkin, Rino Rapuoli, Perla Kendrick y Grace Eldering son algunos de los nombres que han hecho historia en la vacunología. Muchas vacunas desarrolladas por ellos están en los calendarios de vacunación.

El impacto de las vacunas en la vida y calidad sanitaria de la población es impresionante. Se han hecho estimaciones, y los datos surgidos dicen que hasta ahora las vacunas han salvado más de 700 millones de casos de enfermedad y evitado más de 150 millones de muertes. El número más impactante es que en la década del 2010 al 2020, sin considerar la pandemia de la COVID-19, las vacunas lograron evitar 5 muertes por minuto o incluso más. El éxito de las vacunas es indiscutible. Pero debemos recordar que las vacunas están ligadas a la vacunación. Solamente se puede tener éxito con las vacunas si son aplicadas en porcentajes importantes de la población. El mismo éxito de las vacunas que han logrado reducir enormemente los riesgos a padecer enfermedades, enfermedades severas y la muerte a veces va contra ellas. La percepción de que no hay enfermedad por parte de la población hace que la misma población no sienta la necesidad de vacunarse. Es gracias a las vacunas que se logra reducir la enfermedad; si no usamos las vacunas, las enfermedades estarán presentes en mucha mayor medida de lo que ocurre en la actualidad gracias a ellas. Vacunarse tiene un impacto individual, pero también comunitario (“inmunidad de rebaño”); además, es costo-efectivo, porque ahorra divisas por evitar hospitalizaciones, insumos de atención médica, pérdida de horas laborales, etc.

El ahorro de miles y millones de dólares para cada una de las enfermedades en las distintas regiones del globo está bien documentado (Health Aff (Millwood). 2016;35(2):199-207. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086). Sin dudas, la vacunación es una estrategia costo-efectiva. Creo que eso se sabe bien, pero mostrarlo con los números permite que las valoraciones sean hechas por uno mismo y resulten más objetivas.

Hacia fines de 2019 y comienzos de 2020 nos ocurrió algo que no esperábamos: una pandemia de enorme magnitud. Algunos dicen que era esperable. Puede ser, pero seguro que no estábamos preparados para este tipo de tragedias. Cuando todo empezó, había mucha preocupación, había seguimiento caso a caso y los números de personas enfermas –aunque todavía bajos– nos asustaban, sobre todo porque no conocíamos mucho sobre la enfermedad y teníamos pocas herramientas para afrontar una afectación de impacto masivo. Distintos países íbamos atravesando momentos muy complicados, con muchos casos, con muchos internados y con muchas personas fallecidas. Es fuerte repasar todo lo que pasó. Al 8 de octubre de 2021, por ejemplo, había 236 millones de casos confirmados con casi 5 millones de personas muertas por la pandemia. La cara positiva es que llevamos administradas 6200 millones de dosis; la negativa y triste es la inequidad en la distribución de las vacunas.

En los datos reportados por la OMS podía y puede verse la situación epidemiológica de la enfermedad en el mundo. La aparición de las distintas “olas” en las que teníamos un incremento de casos. Se pueden discriminar los datos por región.

Actualmente (octubre de 2021) afortunadamente estamos en un descenso, aunque sabemos que la pandemia no terminó. Argentina también está detectando en este momento un descenso.

Respecto de la campaña de vacunación, según datos actuales (14/10/2021), el 52,5% del total de la población de Argentina ha recibido el esquema completo de dos dosis. El 67% de la población recibió al menos una dosis. Brasil, por su parte, fue un desastre: desestimó en todo momento el significado de esta pandemia. Allí lograron vacunar al 47% de su población con dos dosis. Reino Unido, al que seguimos con detenimiento porque lo que sucede allí luego sucede aquí, ha sufrido una ola epidémica que no termina de bajar. Es cierto que allí hacen mucho rastreo para la detección de casos, pero el número de infectados es alto. Afortunadamente esta ola no es acompañada por muerte en igual magnitud. Allí la cobertura de vacunación con esquema completo es del 67,2% y con al menos una dosis, 73%. Estados Unidos, al igual que el Reino Unido, tiene un número de casos ocasionado fundamentalmente con la variante delta del SARS-CoV-2. En estos países desafortunadamente los movimientos antivacunas son de magnitud y, pese a tener disponibilidad de vacunas, no logran superar el 56,8% de cobertura. En suma, lo que estamos viendo con las vacunas es que el impacto negativo de la pandemia se está reduciendo significativamente: hay menos casos de enfermedad severa y menos muertes. Contamos con plataformas vacunales muy novedosas como las basadas en ARN mensajero (Pfizer, Moderna, CureVac), pero también tradicionales a base de virus inactivados que no replican en nuestro organismo (Sinovac y Sinopharm), vacunas con vectores no replicativos (Sputnik, AstraZeneca, Cansino, Johnson & Johnson), vacunas a base de proteínas o de unas partículas (Novavax, Clover). Contamos así con varias plataformas autorizadas para su uso en esta emergencia sanitaria, que en algún caso han logrado la aprobación. Hay además otros cientos de candidatos vacunales en desarrollo: 126 en fases clínicas y 194 en fases preclínicas.

Pero uno se pregunta: "Si ya tenemos estas vacunas, ¿por qué se siguen desarrollando más vacunas?" Porque todavía la pandemia no terminó y tendremos que ver si es necesario o no *aggiornarlas*, mejorarlas para alguna población en particular (inmunocomprometidos, bebés, personas añosas, etc.). Además, necesitamos más productores de vacunas para lograr que lleguen a todos los pobladores y pobladoras del mundo. Sin monopolios que dicten políticas de distribución y precios. Hay que considerar que el virus sigue evolucionando y que solo tienen éxito el 7% de los candidatos vacunales que se ensayan en los modelos animales, que es la etapa obligada para cada desarrollo. Más aún, de esos desarrollos que resultan exitosos en la llamada etapa preclínica y pasan a ser evaluados en los ensayos clínicos, solo el 20% tienen éxito. Afortunadamente el conocimiento en vacunología, en otros coronavirus y el hecho de que un único componente del virus alcanza para inducir protección ha ayudado tremendamente en

el desarrollo de las vacunas. Todas las plataformas en su composición tienen la proteína *spike* como tal o el material genético que la codifica o el virus entero que la contiene. *Spike* es la proteína más inmunogénica. En la página de la OMS <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (acceso el 8/10/2021) se pueden ver con más detalle los distintos desarrollos, agrupados por vía de inmunización, número de dosis requerido y espaciamiento mínimo entre primera y segunda dosis. Se ha trabajado y se está trabajando mucho. Sin dudas, esto será reconocido como un hito en la vacunología y para la humanidad. Se ha generado en poco tiempo mucho conocimiento, información, recursos humanos, entes reguladores trabajando en tiempo real...

En la Figura se ve el camino que deben seguir las vacunas antes de llegar a nosotros.



Muchos pasos deben sortearse. Se empieza con el diseño de la vacuna en el laboratorio, luego se ensaya en modelos en animales que la vacuna es segura e inmunogénica y, si el modelo lo permite, que es protectora. Esta fase se conoce como preclínica y es fundamental porque allí se obtiene la prueba de concepto. Si es exitosa esta fase, recién ahí se puede pasar a los ensayos clínicos en humanos. Por el Código de Núremberg (<https://e-legis-ar.msal.gov.ar/htdocs/legisalud/migration/html/6718.html>), no se pueden hacer ensayos en humanos si no hay una evidencia en el modelo animal. Con todos los datos se hace la presentación a los entes reguladores, ya que son ellos quienes autorizarán en todo caso la realización de los ensayos clínicos. Para vacunas de uso humano la fase preclínica en modelo animal da información necesaria, pero no alcanza para predecir con certeza qué pasará en el humano, y por ello se deben realizar los ensayos clínicos. La primera pregunta que se quiere contestar es si el desarrollo que tiene buenos resultados en los modelos animales resulta seguro y tolerable para la población humana (fase 1).

En el contexto de la pandemia, los desarrollos de vacunas contra la COVID-19 incluyeron más voluntarios, y se condensó en el tiempo el desarrollo de las fases clínicas a fin de tener información lo antes posible. En general, para la fase 1 se incluyen menos de 100 voluntarios y voluntarias. En momentos no pandémicos ni epidémicos, si se obtienen datos adecuados en la fase clínica 1, se pasa a la fase clínica 2, en la cual se incluyen más individuos para tener la diversidad de la humanidad. Ahí, con mayor cantidad de individuos y esa diversidad, se evalúa nuevamente la seguridad/tolerabilidad de la vacuna y se comienza a analizar la respuesta inmunológica. Si se obtienen resultados positivos en cuanto a seguridad e inmunogenicidad, se procede a realizar la fase clínica 3, que incluye a miles de individuos. En el caso de la fase 3 para las vacunas contra la COVID-19 fueron decenas de miles de individuos los incluidos, por lo que dijimos anteriormente. Con esa diversidad de individuos se completan los análisis de seguridad y se evalúa la funcionalidad de las vacunas, es decir, la eficacia. Si los datos obtenidos muestran que la vacuna es segura y eficaz, se hace la producción en escala y se pasa al uso en la población real. Y en la población real las vacunas siguen siendo evaluadas.

En la figura https://media.nature.com/lw767/magazine-assets/d41586-020-03626-1/d41586-020-03626-1_18699474.png?as=webp está, en promedio, lo que se tarda en licenciar una vacuna. Solo pocas vacunas lograron superar todas las fases en un corto tiempo. La vacuna contra la papera fue una de las que menos demoró, “solo” cuatro años, pero en general llevan muchos más. Además del desafío que hay que superar, es un proceso costoso y variable, por supuesto. Algunas requieren 500 millones de dólares y otras, un poco más. Entonces, además de la cuestión científica, el trabajo en población humana tiene obstáculos grandes por todos los cuidados, la contención, las medidas a realizar, el seguimiento en el tiempo y el costo que conlleva.

El desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 se diferenció de muchos desarrollos de vacunas porque se trabajó mancomunadamente, hubo inversión, hubo voluntarios, se condensaron en el tiempo fases clínicas, etc., todo gracias a la clara percepción de una necesidad urgente. Así, el tiempo insumido fue menos de 1 año, un récord. Esto al principio generó desconfianza en la población. Pero, como dije, fueron varias las razones que permitieron acortar el tiempo. Hay que sumar que había conocimiento en vacunas, incluso porque se estaban desarrollando vacunas contra otros coronavirus que habían provocado otras epidemias muy significativas: la del SARS en China en 2002 y la del MERS en 2012, en las que también hubo muertos y un número de infectados importante. No fueron pandemias, pero sí ocasionaron una preocupación que llevó al desarrollo de vacunas. Con la aparición de SARS-CoV-2, esas plataformas en desarrollo se dirigieron hacia este nuevo coronavirus. Otro punto fundamental es que había voluntarios, además el virus

circulaba mucho y se podía evaluar entonces enfermedad y, con ello, se podía establecer la eficacia de las vacunas.

Afortunadamente se llegó en tiempo y en forma. Se obtuvo la primera vacuna, la Pfizer, que es admirable por la tecnología que hay ahí adentro, en menos de un año. Luego rápidamente se lograron otras con muy buenos resultados, y fueron también autorizadas para su uso en la emergencia sanitaria. Para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 se demoró menos tiempo del histórico debido, entre otras razones, a la condensación en el tiempo de las fases clínicas y al logro oportuno del financiamiento necesario. Varios Estados incluso pusieron mucho dinero para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19, esto también es distinto a lo ocurrido para otros desarrollos vacunales. Estaba claro que el único camino era trabajar en conjunto y compartir información. Así rápidamente se obtuvo y se divulgó la secuencia del genoma de virus; incluso la información de cómo va evolucionando el virus. Hoy hay más de cuatro millones de secuencias al alcance de todos y todas.

Las vacunas desarrolladas se distribuyeron en distintos países. Así, por ejemplo, AstraZeneca se distribuyó en 182 países, Pfizer en 136, Moderna en 76, Sinopharm en 75, Sputnik en 53 y Sinovac en 42.

La pregunta continua y en paralelo con la nueva prevalencia de las variantes de SARS-CoV-2 es: ¿Las vacunas siguen funcionando igual contra la enfermedad causada por tal o cual variante del SARS-CoV-2? El virus está evolucionando, ha evolucionado y se ha hecho toda una clasificación de las variantes según su impacto en la sanidad de la población, en la epidemiología, en la virulencia, en la evasión a la respuesta inmune inducida por la vacunación, etc.

Se han llamado variantes de preocupación, de interés, y la nomenclatura actualizada se puede observar en <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Algunas que llaman la atención están bajo monitoreo. La información es de ese banco de datos en donde están todas las secuencias, que son cuatro millones, y los análisis. Se ve cómo ha evolucionado en el tiempo en el mundo (cuando decimos “en el mundo”, hay que decirlo con cuidado, porque no todos aportan con la misma intensidad lo que está circulando; no todos tienen capacidad de hacer la secuencia). En líneas generales podemos ver este comportamiento y la evolución desde el comienzo de la pandemia. Es importante recordar que siempre hablamos de poblaciones de virus y prevalencia de variantes. Ahora lo que está prevaleciendo en el mundo es la variante delta, y con esta evolución, como comentamos, la pregunta siempre es: ¿Las vacunas siguen siendo efectivas? ¿Nos protegen? ¿Cómo estamos contra la enfermedad provocada por esta variante?

La distribución de las distintas variantes de preocupación en el mundo se ve como homogénea y única, pero no es así. La nomenclatura de las variantes cambió, se pasó a designarlas con letras griegas: alfa, beta, gamma, lambda, delta. En Argentina,

a través del proyecto PAIS, se hace la vigilancia genómica de los virus que están circulando. Se hace una estrategia para la vigilancia porque no se puede hacer un rastreo masivo. En el reporte de septiembre de 2021 del proyecto PAIS se describen las principales mutaciones detectadas en cada variante, en particular las detectadas en la proteína *spike*. Aquí es donde fundamentalmente está la mirada: cuáles son las mutaciones y su impacto en la enfermedad, virulencia, transmisibilidad etc. Algunas mutaciones se conservan entre las variantes del virus, algunas son específicas. La información recolectada de CABA muestra que seguimos con prevalencia de la variante gamma y lambda, con una reciente aparición de la variante delta. La misma distribución de variantes se observa para el Gran Buenos Aires (<http://pais.qb.fcen.uba.ar/files/reportes/pais-reporte27.pdf>). En Santa Fe se detectó un porcentaje significativo de la variante delta; se esperaba que evolucionara más, pero afortunadamente eso aún no ocurrió.

Estamos atentos a la ocurrencia de una tercera o cuarta ola por ese aumento de casos que tuvimos en el verano. Para anticiparnos, es importante analizar lo que va pasando en otros países. En Sudamérica compartimos las variantes que circulan de SARS-CoV-2. Se observó que la prevalencia de la variante delta desplazó a las anteriormente prevalentes. En los países con un ecosistema similar, la variante delta de SARS-CoV-2 pasó a ser prevalente. En Chile no sé si con el 65%, pero también prevalece. En Brasil, lo mismo. Un aspecto importante es que afortunadamente no se observó un acompañamiento de esa prevalencia con un aumento de casos y probablemente se deba —no lo sabemos, pero es muy probable— al avance de la vacunación.

El avance de la vacunación y su impacto es totalmente tangible y significativo. No estamos en la misma situación que al comienzo de la pandemia. En el Reino Unido, como en otros países con mayor prevalencia, se está atento a la capacidad de los anticuerpos inducidos por las vacunas de neutralizar a esta variante. Hay muchos trabajos sobre este tema. Hasta ahora, la variante de SARS-CoV-2 que se mostró como más resistente a la neutralización fue la beta, que surgió en Sudáfrica. La variante gamma, por suerte no muy distribuida, también muestra resistencia a la capacidad neutralizante de los anticuerpos; la alfa no.

Se ha observado que las distintas vacunas empleadas en una o dos dosis tienen un efecto diferencial frente a las distintas variantes. Se ve que las vacunas funcionan muy bien, sobre todo con esquema completo. Por esto, en un momento Argentina cambia el lineamiento de vacunación que venía llevando, es decir, al principio se decidió espaciar más la segunda dosis respecto de la primera para tener más población con alguna inmunidad, pero luego buscó completar esquemas lo antes posible (dos dosis). Los desarrollos en vacunas siguen. Hoy vimos datos sobre Sputnik Light, que es el primer componente del esquema de Sputnik. Se mostraron datos de eficacia de esa Sputnik Light, que es una sola dosis. Se observa cómo

fueron evolucionando las variantes en Rusia y que, con las distintas edades de la población, una dosis tiene una eficacia muy buena frente a determinadas variantes. Es decir que, en líneas generales, todas las vacunas que estamos usando funcionan muy bien para reducir riesgo a enfermedad severa y muerte con las variantes que tenemos hasta ahora.

Lo que no sabemos es cómo va a seguir evolucionando SARS-CoV-2, y el otro punto que se conversa o nos preocupa es la duración de la inmunidad. La duración de la inmunidad refleja lo que hace la vacuna en nosotros, pero es obvio que depende de frente a quién, y es ahí donde importa la evolución del virus. La evolución del virus puede llevarnos a que las vacunas no sigan funcionando tan bien. Por ahora estamos viendo muy buena protección contra lo que está prevaleciendo, pero no sabemos qué va a seguir, si van a aparecer variantes resistentes o más resistentes a la inmunidad conferida por las vacunas. Eso no lo sabemos. Eso nos va a obligar al desarrollo de vacunas de segunda generación para poder hacer frente quizás a las variantes que pueden aparecer.

La variante delta mostró que las vacunas funcionan, pero requerimos de dos dosis de vacuna. La variante beta fue hasta ahora la más resistente, y eso llevó a que varias farmacéuticas desarrollen vacunas con las mismas plataformas, pero que contengan inmunógenos de las variantes que prevalecen. Respecto de la inmunidad en nosotros, ya hay trabajos que nos muestran que hay una caída de los niveles de anticuerpos neutralizantes. La caída de los anticuerpos es esperable porque los anticuerpos tienen una vida media. Sobre la base de la relevancia de los anticuerpos y los anticuerpos neutralizantes, está claro que necesitaremos una tercera dosis. Las farmacéuticas vienen diciendo más o menos desde el día 1 que vamos a necesitar muchísimas dosis. Ellas lo vienen marcando probablemente por intereses económicos. Tener el conocimiento del correlato de protección sin dudas ayudaría a hacer evaluación y mejoras más oportunas. Todavía no sabemos cuál es el correlato de protección; sí se sabe que los anticuerpos neutralizantes son muy importantes, al igual que la respuesta celular.

Se ha demostrado que los niveles de anticuerpos y los anticuerpos neutralizantes caen en el tiempo (4 a 6 meses). Lo mismo con la respuesta celular, pero hay que evaluar clínicamente lo que esto significa en términos de prevenir. De todas formas, refuerzos se requieren. No hay duda de que poblaciones como la de los inmunocomprometidos los requerirán más tempranamente que el resto de la población. Para las personas muy añosas también será necesario, ya que su sistema inmunológico está senescente, y entonces ellas van a necesitar robustecer dicha respuesta. En esta población siempre se buscan vacunas que lleven a una adecuada respuesta. Por ejemplo, la vacuna antigripal de 2021 empleó un adyuvante particular para inducirles una respuesta inmunológica adecuada.

La situación de la pandemia con vacunas se modificó. Los impactos más negativos de enfermedad severa y muerte se redujeron significativamente gracias al inédito desarrollo de las vacunas. Los que trabajamos en vacunas esperamos que todos los logros en el desarrollo de vacunas hayan llegado para quedarse, de forma de impactar en otros desarrollos que las requieren de manera urgente. Los entes reguladores mostraron una nueva forma de trabajo. Eso debe quedar para que acompañen a los desarrollos de vacunas porque, si no, se hace imposible que las vacunas lleguen oportunamente. Las vacunas contra la COVID-19 deben seguir desarrollándose incluso para otras poblaciones: adolescentes, niños y niñas más pequeños. Ya estamos vacunando a los niños con las vacunas y, aunque haya un poquito de ruido, podemos llegar a un nivel más importante. Argentina siempre es pionera en vacunas y vacunación. Debe seguir en esos pasos. La deuda pendiente de la humanidad es la inequidad en la distribución de las vacunas, ojalá alguna vez nos veamos como comunidad y no como individualidades.

Marcelo Kuperman: Mi pregunta tiene que ver no directamente con las vacunas, sino con la resistencia de la que hablaste en un momento. Según un esquema que mostraste, los diferentes antibióticos que se han ido desarrollando iban perdiendo su efectividad por la resistencia. Mi pregunta es: ¿Esos antibióticos se dejaron de usar? ¿Hay posibilidad de que la resistencia perdida al dejar de usar esos antibióticos regrese, o sea, que viejos antibióticos que dejaron de usarse vuelvan a ser útiles porque se han dejado de usar y las bacterias asociadas perdieron la inmunidad ante esos viejos antibióticos? Y volviendo a la vacuna, ¿es posible que haya algún comportamiento cíclico en el virus asociado a la COVID-19, que de repente pueda hacer que una cepa se haga inmune ante una vacuna pero que por la evolución —que obviamente uno no sabe hacia dónde va a parar— viejas vacunas puedan volver a ser eficientes tras haber perdido su efectividad en un determinado momento?

Daniela Hozbor: Los antibióticos son medidas terapéuticas, no de prevención. No previenen, sino que ante la infección la idea es que reduzcan la sintomatología, que la frenen. Y el uso excesivo de los antibióticos ha hecho que funcionaran como una presión seleccionando patógenos resistentes al antibiótico. No nos tenemos que olvidar que estos microorganismos evolucionan. Hay diversidad, que es una característica de vida. La rigidez, lo único, lo estricto es incompatible con la vida. Esto es válido para los microorganismos; sin diversidad, desaparecerían rápidamente. Lo que hacen los antibióticos es generar una presión de selección, igual las vacunas pero en menor medida, y prevalece lo seleccionado. Cuando esa presión de selección desaparece, hay diversidad. Podrían prevalecer poblaciones que no sean resistentes, entonces podrías volver a emplear antibióticos y a tener efectividad en ese sentido. Un buen uso de antibióticos es lo que se necesita. Respecto a las vacunas, también ocurre, pero en menor medida.

Marcelo Kuperman: Sí, es lo mismo. La idea cíclica de poder volver a recuperar la efectividad después de un tiempo.

Daniela Hozbor: Sí, porque hacen eso. La diversidad existe, y la presión de selección podría manejarse. Presionás, seleccionás lo que puede sobrevivir a esa presión de selección, sacás esa presión de selección, aparece una diversidad y después podrías volver a atacarla por lo mismo.

Marcelo Kuperman: ¿Hay ejemplos de que eso haya ocurrido: de una recuperación de la efectividad de los antibióticos en particular?

Daniela Hozbor: ¿Perdida y que después se deje de usar?... Lo que pasa es que no dejamos de usar, o sea, cada vez usamos más. Oscar puede explayarse.

Oscar Bottasso: Al *estafilo* no tenés con qué darle, al *estrepto* lo inundás de penicilina y de última lo va a matar pero, por ejemplo, ¿por qué hay resistencia en las drogas antituberculosas? Porque el tratamiento son seis meses. El paciente a los tres meses se siente bien. Es un paciente carenciado, le cuesta volver al hospital, no vuelve. Ocho o nueve meses después de que dejó el tratamiento, reactiva. Vos volvéis a dar las drogas, y es lo que dice Daniela: se seleccionan las resistencias. Después está el caso de VIH, que es otra historia, pero una vez que adquirió la resistencia es muy difícil que se vuelva a un estado anterior, por lo menos en los que nosotros enseñamos y que nos crean grandes dolores de cabeza. El abanderado, la medalla de oro, *Staphylococcus aureus*, ¡que Dios te libre y te guarde, nunca lo tengas cerca y te lo agarres...!

Daniela Hozbor: Los mecanismos por los cuales adquieren la resistencia son variados. No son iguales en todos los microorganismos. No dejamos de usar los antibióticos. Quizás una persona los deja, pero en general la población cada vez usa más y más.

Oscar Bottasso: Sí, seguro. Incluso —eso también Daniela lo maneja— en las guardias vos tenés que bajar mucha línea. No tenés por qué darle a todo el mundo amoxicilina-clavulánico porque sí, porque todavía funciona. Por ejemplo, en este momento con COVID, había mucha gente que decía: “Tiene COVID, que empiece a tomar amoxicilina-clavulánico”. Pero si no todos van a ser amoxicilina, ¿por qué se lo vas a dar a todos? ¿Qué criterio es ese? De todos modos, la gente iba y lo compraba. Es una cosa de locos...

Gabriel Fabricius: Me quedé con la sensación de un panorama siempre más amplio de lo que uno cree. Uno tiene una imagen de lo complejo, lo vasto y lo amplio que es esto, y tu charla me dejó como un panorama más amplio y vasto aún. Hiciste una recorrida que estuvo muy buena. Yo tenía una pregunta previa, y tu charla me la vuelve a traer a la cabeza: es esta cuestión que vos comentaste, sobre los años que

en general lleva el desarrollo de una vacuna y cómo se aceleraron los tiempos. Se aceleraron porque de alguna manera había trabajos previos y también se puso muchísimo dinero y energía, cabeza y colaboración para acelerar los procesos. Pero a mí lo que me preocupa es que algo que se daba en tres o cinco años, además de porque es necesario el tiempo, permitía que aparecieran efectos adversos o contraindicaciones que iban surgiendo justamente por el tiempo transcurrido. Entonces, a mí siempre me queda esa preocupación de que acá se acortaron los tiempos. ¿Qué pasa si aparecen efectos a los tres o a los dos años de aplicada la vacuna? Porque no tenemos esos tiempos, o sea, si hay una lista de temores y preocupaciones con respecto a eso, en general y en particular. Eso me hace ruido. Y algunos que han pasado por aquí lo han planteado también en la vacunación de los más chiquitos, de 10-12 años, por el hecho de que ese es un grupo etario en el cual COVID ha demostrado que produce una mortalidad nula prácticamente y complicaciones muy bajas. Los chicos tienen menos susceptibilidad a enfermarse. Entonces, dado que no está esa prueba de años de ver qué pasa, más ruido me hace vacunar a los chicos. Es esa cuestión de acortar los tiempos.

Daniela Hozbor: Otra cosa que aceleró el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 fue el poder evaluar eficacia sin saber correlato, porque teníamos enfermos (no es lindo, pero fue real). No tenías que esperar que ocurra enfermedad, el virus circuló y circula. En esta enfermedad, que no tenía correlato, ¿qué le medimos para ver eficacia? No tenemos el conocimiento para evaluar algún marcador inmunológico en particular, pero como había mucha enfermedad, la lectura se hizo rápidamente; se analizaba en qué grupo (vacunados o no vacunados) se detectaba mayor número de casos. Se pudieron hacer las comparaciones rápidamente porque había enfermos, y hubo voluntarios. Hubo enfermedad, entonces eso también ayudó a evaluar y a tener datos de eficacia rápido.

Si se mira un poco la historia de las vacunas, no hay nada así en el tiempo. Para estas vacunas, los ensayos clínicos empezaron rápido, y ya va un año y pico del uso de esta vacuna generando más y más información en el tiempo. Hay una vigilancia continua de la seguridad (farmacovigilancia, fase 4), y el monitoreo acá en Argentina también se hace. Y se ven datos muy buenos, no se registró nada grave. La seguridad se sigue evaluando, porque lo último que se quiere hacer con la vacuna es daño. Entonces tiene un seguimiento en particular, no se vio nada. La vacuna para los niños, la de Sinopharm que empleamos aquí, es de las que menos reacción adversa generó en toda la población y es de las plataformas más tradicionales. Contamos ya con vacunas de virus entero no replicativo en el calendario, y no hay antecedentes de que puedan ocasionar reacciones adversas graves. Tener un insumo que prevenga enfermedad en niños y no usarlo es casi impensable. Si tu niño/niña se enferma, te querés morir; y con comorbilidades, más aún. Si los podés proteger, ¡más vale! ¡Cómo no hacerlo! El síndrome multisistémico inflamatorio, que

ocurre después de haber tenido la COVID, es bravo. Se han muerto chicos. Si vos tenés una estrategia que puede evitarlo, no hay que dudarlo y usar esa estrategia.

Como dice Gabriel, no es lo mismo que la población añosa, pero los niños y niñas se infectan, se enferman y pueden incluso morir. Hay evidencia también de que son fuente de infección para otras personas en las que la enfermedad puede ser grave. Puede ser que ellos se hayan vacunado, pero las vacunas –que son geniales– no son infalibles: vos podés tener las dos dosis y, sin embargo, podés llegar a enfermarte. Eso es entender lo que significa eficacia de las vacunas. Entonces, es importante para lograr bajar la circulación y por ello hay que continuar con todos los cuidados. Por un lado es cierto que los niños y niñas pueden ser afectados en menor medida; pero si tienen comorbilidades, eso cambia. Y otro punto a considerar en los contagios es que si hay contagio, hay replicación del virus; y si hay replicación, hay posibilidad de surgimiento de variantes. También hay que pensar que los asintomáticos pueden contagiar a otros que no se pudieron vacunar o en quienes las vacunas no funcionan 100% o viven con inmunocomprometidos y, sin dudas, en ellos la infección lleva a enfermedad.

Gabriel Fabricius: Una aclaración sobre lo que acabás de decir: en los menores de 12, ¿cuál es la que está indicada?

Daniela Hozbor: Sinopharm acá en Argentina. En breve van a salir las otras. Por ejemplo, Moderna está terminando un estudio clínico en chicos de 6 meses para arriba, que incluyó a 6700 chiquitos. Divulgaron resultados, y venían muy bien. Yo creo que ahora viene eso, la autorización de las otras vacunas, pero hoy en Argentina es la Sinopharm.

Gabriel Fabricius: Menores de 12. Mayores no.

Daniela Hozbor: Mayores de 12 tenés Moderna, Sinopharm para adultos y más pequeños...

Juan Aparicio: Me robó la pregunta Gabriel. Era una duda que teníamos todos en el grupo, respecto a qué pasa sobre todo con estas vacunas nuevas, las ARN. ¿Eso es medio *terra incognita* o me parece a mí?

Daniela Hozbor: Hay un poco de susto porque es material genético, pero no es ADN, sino ARN, que es a partir de ahí que se sintetiza la proteína. O sea, estos pedacitos no tienen chance de integrarse a nuestro genoma. La vida media de estas moléculas es en general corta. Nada de esa integración se espera que ocurra. Si ocurre, tendríamos que cambiar de paradigmas.

Juan Aparicio: Lo que pasa es que la historia de la ciencia está llena de esas cosas, ¿no? De decir “esto no puede pasar” y terminó pasando. Pero está bien, queríamos saber tu opinión. La otra cuestión es: ¿Qué pensás que hicimos mal en Argentina

para que tengamos tantos muertos por millón de habitantes como Brasil? Porque tenemos la sensación de que Brasil fue un desastre generalizado, pero nosotros estamos igual con una estrategia totalmente distinta. En tu visión, ¿qué te parece que hicimos mal?

Daniela Hozbor: Difícil decirlo. Es complejo hacer estas comparaciones porque nos parece que en muchas cosas somos iguales y, cuando vas a ver, no estábamos igual y no somos iguales. Y miramos números para comparar, que son personas.

Es terrible que hayamos perdido más de 110.000 personas en esta pandemia a esta altura del desarrollo de la humanidad. Es cierto que revisar hoy no es lo mismo que mientras la atravesábamos. Con la lectura de hoy, esa cuarentena fue larguísima. Creo que eso agotó e hizo mal. Estuvo bien al principio porque en realidad no sabíamos nada y no teníamos dónde caer. Pero fue demasiado prolongada, con agotamiento. Había posibilidad de cuarentenas intermitentes o decidir en qué lugares hacer cuarentena y en cuáles no por la situación, pero estábamos transitando una tragedia de magnitud. Hoy resulta algo más sencillo decir qué habría sido conveniente.

Para mí, otra cuestión es que se tomaron medidas muy globales y somos muy heterogéneos. No somos homogéneos, y me queda marcado lo de Ramona, la mujer que se murió, que decía “nos piden que nos lavemos las manos con agua y acá de la canilla no sale agua”. Las medidas eran como si todos fuéramos iguales con el mismo contexto, y no es así, lamentablemente no todos tenemos acceso a las mismas facilidades. También faltó hacer más intenso el rastreo, porque se tenía la herramienta. Faltó hacer la búsqueda de un caso y anticiparse, hacer el rastreo, no masivo sino racional porque es muy costoso el diagnóstico, pero ir a buscar en vez de esperar el caso (activos vs. pasivos, activo y pasivo vs. solo pasivo), sobre todo cuando todavía no teníamos bien la definición de caso. Con Gabriel guardamos las definiciones de caso del comienzo de la pandemia y cómo fueron evolucionando. Era necesario tener esa herramienta de laboratorio. Nosotros, que hacemos vigilancia laboratorial, sabemos que la vigilancia debe ser integrada (no con el laboratorio por encima de la clínica y la epidemiología), pero acá estaba todo dicho así: “si tiene PCR positivo, es caso confirmado”; “si tiene PCR negativo, no es”. Sabemos que eso no es así, pero hubo que hacerlo porque no estaba clara la clínica. ¿Cómo lo definimos? Eso nos llevó tiempo, pero estaba bueno ir a buscar.

Y yo digo que había herramientas. Porque hacer el diagnóstico en el laboratorio es caro, los insumos en un momento faltaron porque había que hacer un montón. Y había otra estrategia, que en parte nosotros la hicimos y tuvo éxito. Da pena que no se haya extendido para hacer esa estrategia en *pooles*. Con esa estrategia se hacía la búsqueda de los casos en lugares clave. Era ir a buscar casos donde no había todavía sintomatología, eran asintomáticos. Por ejemplo, en los geriátricos se

tomaron muestras y las llevaron al laboratorio; y en el laboratorio, en vez de hacer una por una, hacíamos en *pooles*. Funcionó bárbaro porque detectamos rápido el inicio de posibles brotes. Eran estrategias más inteligentes para la búsqueda. Ahora también es un momento en que hay poco, está bueno ir a buscar. Nosotros empezamos a ir a mirar a las escuelas, a ver qué nos encontrábamos, pero no lo podemos hacer sostenidamente. Es todo muy a voluntad, pero yo creo que está bueno eso de rastrear estratégicamente. Con el diario del lunes, para mejorar habría hecho eso: rastreos incluso en los asintomáticos. Se minimizó a los asintomáticos y su impacto en la epidemiología. Y sabemos que son fuente de contagio. Entonces, se llegaba ya con el caso sin prevenir, se llegaba tarde y con enfermedad, que para algunos era letal. Ya no había con qué darle, y eso también nos llevó a que si tenés o no tenés, si tenés más o menos, que no sé cuánto tenés y ¡chau!, esa duda para muchos fue la muerte.

Alberto Crottogini: Yo tengo dos preguntas. La primera es algo que me llama la atención: ¿Hay alguna razón científica por la cual algunos países prohíben el ingreso de personas vacunadas con la Sputnik? Porque, hasta donde yo sé y he leído, es una muy buena vacuna. ¿Hay alguna razón científica o algo de tinte político en esa prohibición?

Daniela Hozbor: De lo que se divulgó, ¿hay para dudar de la vacuna? La respuesta es no. Hay información, y nosotros (Argentina) tenemos datos propios. El seguimiento del funcionamiento y lo que pasa con las vacunas y la vacunación es una cosa positiva que se hizo y se hace. Se está siguiendo incluso cómo es la respuesta inmunológica a las distintas vacunas, y la Sputnik tiene muy buenos niveles de anticuerpos. No solamente eso: como se estableció también un sistema de registro de vacunados y de enfermedad, se pudieron hacer cálculos de efectividad de la vacuna. Acá en Argentina se hizo un análisis de la efectividad, y los datos publicados con población de más de 60 años mostraron que una dosis tenía 78,6% de efectividad. O sea, no es que nos lo cuentan. Datos propios de Argentina nos muestran los resultados, y nosotros vemos también lo que está pasando en la epidemiología. Entonces, da para dudar esto de que la OMS no apruebe la vacuna Sputnik V.

¿Qué es lo que dijeron y dieron a conocer sobre Sputnik? Que hicieron unos análisis de una planta de producción y encontraron necesidad de algunas revisiones para la aprobación. Para la autorización tenés que mirar todo, no solamente los datos de seguridad y eficacia, sino también las condiciones con que se producen las vacunas, y encontraron una planta en la que había una posibilidad de contaminación cruzada. Entonces dijeron: “Tiene que resolver esto para que haya una autorización”. O sea, las vacunas tienen que ser buenísimas, pero además tienen que cumplir con las buenas prácticas de manufactura. Cualquier cosa que atente contra algo que vos no puedas controlar, se frena, se para y se mira. Esa sería la visión *naif*. Eso fue lo que

divulgaron, dijeron que ya estaba resuelto y que a fines de 2021 iban a tener la autorización, pero se ve que hay una guerra. Le hicieron la guerra también a AstraZeneca (no más o menos, se la hicieron refuerte) y a Sputnik se la hicieron. ¿Con qué datos te puedo decir eso? No te lo podría decir. Sí te digo que la vacuna cuenta con evidencia sólida de que es buena.

Alberto Crottogini: Esto es algo que les vengo preguntando a varios de los que han expuesto acá. Quizás yo estoy un poco alarmado por los movimientos antivacunas, por las grandes presiones que hay en países del primer mundo por no vacunar o los grupos que reniegan contra la vacuna. Gracias a Dios, es algo que no pasa significativamente en nuestro país, pero ante unos datos que dan miedo y otros que muestran la eficacia de la vacuna para parar esta pandemia, o por lo menos para hacerla compatible o tener una convivencia con el virus, mi opinión es que la vacunación anti-COVID debería ser obligatoria. Hay quienes dicen lo contrario, porque esto atenta un poco contra el genuino derecho humano individual de negarse. ¿Qué opinión tenés vos al respecto? ¿Debería ser obligatoria la vacunación anti-COVID o puede no serlo?

Daniela Hozbor: Está buenísima la pregunta. Para mí, tiene que ir a ser obligatoria. ¿Por qué son obligatorias las vacunas? Porque son útiles si las usamos en un número importante de pobladores. Si no tenés un determinado porcentaje de la población vacunada, la enfermedad va a seguir. Hay que entender que la vacuna no es una cosa para uno solo, no es que “yo me tomo la vacuna”. No es como el paracetamol. Vos te tomás el paracetamol y es para vos, pero la vacuna no; la vacuna tiene un impacto en la comunidad. Se busca tener escudo para reducir la circulación y necesitamos que haya un número determinado de personas vacunadas para que eso ocurra y bajar lo más posible la enfermedad. Si pudiéramos eliminarla, la eliminaríamos; pero las que no pueden eliminarse, a esas por lo menos hay que mantenerlas muy a raya. Y eso lo lográs con coberturas de vacunación.

Para lograr las coberturas que cada vacuna requiere (lo cual depende, sobre todo, de la contagiosidad de la enfermedad), necesitás que haya un determinado porcentaje de población vacunada. No puede quedar en “Y... hoy no me voy a vacunar”. Porque entonces el efecto no lo tenemos. Después de hacer todo el esfuerzo del desarrollo de vacunas y toda la inversión, ¿no las vas a usar? Es un crimen tremendo. Por eso tiene que ser obligatoria, para llegar a esa cobertura crítica necesaria para tener el impacto que se busca con la vacunación. Para algunas vacunas necesitás cobertura en más del 90%. No puede quedar en “¡ah!, quizás me vacuno o no”. Por ello la obligatoriedad, no es porque quiero, no es una cosa dictatorial. Es para que el efecto de la vacunación realmente se logre y esto no es solo en lo individual, sino que es en lo poblacional. Entonces, ¿por qué no se hizo obligatorio? Después de todo lo que se habló, generó y discutió, si lo ponías obligatorio, yo creo que íbamos a tener un rechazo a la vacuna. Íbamos a generar un aumento en los movimientos antivacunas

y eso sería terrible. Hoy ya avanzó, hoy contamos con información que muestra que son casi perfectas...

Gabriel Fabricius: Pero, además, no podés hacer obligatoria una vacuna que no estaba aprobada. Era una aprobación de emergencia. Ahora, que se empezaron a aprobar, es otra cosa.

Daniela Hozbor: Incluir una vacuna en un Calendario Nacional de Vacunación implica que la vacuna tiene que estar aprobada, para lo cual se requiere un conjunto mayor de datos. Se pasó lo más difícil, las fases clínicas, se incluyeron más números de personas que lo usualmente incluido para otros desarrollos de vacunas. Los datos que se sacaron de los ensayos clínicos son más sólidos que muchos otros de los ensayos clínicos porque se incluyeron decenas de miles de voluntarios. Los datos obtenidos son muy sólidos. Por eso tuvieron la autorización en el inicio de la crisis sanitaria, eran datos fuertes. Yo creo que es cierto lo que decís, Gabi, pero además habría sido peor. Ahora parece que vamos a necesitar incluirla en los calendarios porque tiene impacto. Toca analizar profundamente cómo sería el calendario, con qué vacuna, a quiénes vacunar, con qué esquema... Todavía falta para eso.

Susana Ortale: Mi pregunta tenía que ver con esto. Teniendo en cuenta cómo historizaste el desarrollo de las vacunas y tratando de aprovechar la oportunidad única que se ha dado, donde se conjuga el desarrollo en respuesta a una enfermedad en tiempo real, ¿cuáles serían los inconvenientes para que no se aceleren todos esos procedimientos dirigidos a la aprobación y a la incorporación dentro del calendario? Porque la seguridad ya está garantizada, y uno podría decir que el tema de la eficacia también, ¿o no?

Daniela Hozbor: Sí.

Susana Ortale: También se sabe que las vacunas no tienen efectos adversos en el mediano/largo plazo, ¿no? ¿Por qué seguir ceñidos a una estructura o a procedimientos que funcionaron en contextos anteriores, que requerían más larga duración, cuando tenemos instalada una problemática de suma urgencia y riesgo? Entiendo la cuestión política de los movimientos antivacunas, pero en términos estrictos hay elementos sólidos y suficientes como para decir “Esta vacuna tendría que ser obligatoria”, ya con las etapas que ha transitado y con los efectos que ha demostrado. Eso, por un lado. La otra cuestión es si esa relación entre la cepa delta y la disminución de contagios se ha visto como contraste en otros países con un menor porcentaje de vacunación; si eso explica la mayor permeabilidad de la variante delta —no sé si queda claro—. Por último: La vacunación de menores de tres años, ¿tiene que ver solamente con una cuestión de focalización, atendiendo a la mayor

circulación y escolarización de los chicos de tres y más? ¿O hay otras razones por las cuales todavía hay recaudos para indicar la vacuna a los menores de tres?

Daniela Hozbor: Los procesos para hacerla obligatoria se podrían acelerar. Es necesario que se aceleren muchas acciones. Una cosa que mostró claramente la pandemia es que todo lo que nos contiene es ajejo, va a una velocidad diferente a la de las cosas que nos ocurren. Hay entes reguladores muy estrictos, que lo tienen que ser porque es un insumo que va a usarse en la población, pero que pueden ser más ágiles y a veces son demasiado conservadores. En un momento, con esto del desarrollo de la vacuna, a mí me daba la sensación de que preferían agua antes que un desarrollo protector. Obvio que no debía ser algo peligroso, pero tampoco agua. Lleguemos a una cuestión intermedia, avancemos juntos, evolucionemos juntos...

Es posible lograr más celeridad sin perder la exigencia. Algunas cosas tenemos que aprender. La comunicación también debe ser de calidad; lo sucedido con la Sociedad Argentina de Pediatría, con su divulgación respecto de la vacunación en los niños, fue muy dañino. A mí me consultan: “¿Lo/La vacuno? Porque el pediatra me dice que espere...” Es fuerte, porque vos podés decir “Sí, que acelere”, pero si la población no te acompaña, es ingobernable eso también. La evidencia lo sostiene, pero debe haber comunicación clara.

Además, y ahora en particular sobre la variante delta, hay que ver la diversidad de situaciones. Por ejemplo, el Reino Unido tiene una ola enorme y una vacunación fuerte. Están haciendo e hicieron de entrada un rastreo increíble de casos. Incluso han trabajado —acá un poco lo criticamos— en el autotesteo, en que se testeen ellos: ibas a los expendedores, sacabas tu test y hacías tu test de si tenés o no COVID. Está bueno y malo, es para discutir, pero tienen mucho rastreo (cosa que acá no tenemos). Quizás entonces ellos también tienen esta ola porque la están buscando, incluso en asintomáticos. Los análisis deben ser profundos, hay que darse el tiempo justo para hacerlos y eso a veces cuesta. La comunicación también debe ser oportuna y de calidad, y en momentos de crisis más, pero es cierto que no es fácil o quizás esté subestimada.

Lo que se ha observado es que delta también infecta vacunados. Cuando se miran los niveles a través de las PCR de sus CTs, en ese valor de las PCR el vacunado tiene una cantidad de material genético similar al no vacunado. Entonces, hay un número ahí que complica esto de decir: “El país vacunado, el país no vacunado”. Eso nos plantea una dificultad para discernir. El análisis y la comunicación son claves. A la variante delta, como a las otras, hay que seguirla. Hay que mirar los datos en la complejidad, siempre con cuidado y con más profundidad para no realizar comparaciones que, en realidad, no son posibles.

Susana Ortale: Los menores de tres años...

Daniela Hozbor: Los más chiquititos entran todos en lo mismo. Cuando desarrollás vacunas, aunque las desarrolles para los más pequeños, siempre primero se analiza en población adulta joven sana y luego se hacen ensayos puente en los más pequeños. Los más pequeños tienen un montón de cuestiones; su sistema inmunológico funciona, pero no tiene la misma característica el de tres años que los más grandes. El sistema inmunológico de los más chiquititos y, sobre todo, del recién nacido reacciona, pero es inmunomodulatorio, es apagador... A ellos, además, hay que ajustarles la dosis, la presentación de inmunógenos, etc. No es solo que, como son más pequeños, entonces hacemos una regla de tres simple para disminuir la dosis. Es más complejo.

Hernán Solari: Muchas gracias por la charla. Yo me paso escuchando las charlas, tratando de analizar la lógica de los razonamientos, o sea, no escucho a una autoridad que me dice las cosas, sino que estoy viendo cómo es su estructura de razonamiento. A mí me parece que hay un plano que se está confundiendo permanentemente: las vacunas que tenemos previenen la enfermedad, los síntomas y, sobre todo, los síntomas severos; en la prevención del contagio algo hacen, pero es muchísimo menor (andaba por el 35%). Si yo tengo una vacuna que anda por el 35%, me callo la boquita, no sirve... Entonces empiezan a mezclarse las cosas, y a mí un poco ya me subleva porque no aprendemos nada. Hay cosas que tenemos que hablar entre todos, porque tenemos puntos de vista distintos y pueden colaborar.

Hecha la descarga, va la pregunta: ¿Es posible hacer una vacuna que active las células de memoria, además de activar la producción de anticuerpos? Tengo entendido que son como dos blancos distintos, pero puede ser mi pésima lectura de la inmunología y las vacunas. Porque eso generaría prevención del contagio...

Daniela Hozbor: Buenísimo el disparador. Me parece que no hay una confusión, porque vos podés mirar siempre enfermedad y hablar de enfermedad e inmunidad de rebaño para la enfermedad. Esa es una cuestión. Podés hablar de inmunidad de rebaño para la enfermedad. De hecho, lo que vos querés hacer, sobre todo, es eso: evitar lo peor de la enfermedad. Si podés lograr que desaparezca, ¡bienvenido sea!, pero no es tan sencillo.

Estas vacunas generan inmunidad de memoria. El problema es que, para prevenir infección, deben evitar el ingreso del patógeno y su multiplicación. ¿Cuándo uno lograría una vacuna "esterilizante", es decir, que evite que te infectes? En este caso, sobre todo, sería generar inmunidad en las mucosas. Eso, en general, lo concebís más fuertemente (no siempre) cuando hacés la inmunización por la vía de las mucosas. Hay desarrollos que están viniendo por esa vía, que no es tan sencilla para que entre así nomás. Puede ser una vía sublingual, que es buena pero tiene un montón de desafíos; y la otra sería una vía nasal, que tiene conexiones con el cerebro, y entonces los desarrollos no son tan sencillos.

Me parece muy bueno esto que planteás, Hernán, de hablar. Yo creo que no es que no los tenemos en cuenta, sino de qué cosas hablamos realmente. Por ejemplo, sobre el impacto. Si no teníamos vacunas, ¿cuántos muertos tendríamos? Entonces, hablamos de inmunidad de rebaño en términos de eso, de evitar daños.

Hernán Solari: Habría que discutirlo con precisión, porque en principio el efecto de evitar el caso grave es como tomar un remedio. Y si tomo un remedio, no le hago nada al que no lo toma. Hay que mirar muy bien qué estamos diciendo. Es como decías al principio: hay palabras que a veces usamos de manera distinta. Entonces, vos decís una cosa, pero yo escucho otra, o sea, es la misma palabra pero conceptualizada de manera distinta. Me parece que sería bueno plantear algunas reuniones de discusión e intercambio de ideas.

Daniela Hozbor: Tratamiento terapéutico en estado crítico puede fallar y, si lo superas, incluso puede dejarte secuelas de impacto funcional y calidad de vida. Por eso es que se busca prevenir. Me parece que está bueno eso, sobre qué entendemos y qué significan para cada uno las palabras, y con ello entender funcionalidades y acciones de herramientas posibles. Con Gabi estuvimos hablando muchas veces sobre eso, discutimos sobre qué entendíamos por términos como eficacia o efectividad, qué significaban... Cada uno sigue con su cabeza, nos parece reclaro en nuestra visión y en determinado momento decimos: "Yo escucho otra cosa de lo que decís, no lo que vos decís".

Hernán Solari: Claro, uno toma esas palabras, pero la conclusión es distinta. ¿Qué pasó?

Gabriel Fabricius: El tema de la inmunidad de rebaño y esta cuestión que planteó Hernán... Al margen de eso, me parece que hay una cosa que hoy por hoy no se sabe. Por lo menos, todos los *papers* que leí terminan diciendo que "no está claro" en cuánto incide o no incide respecto al contagio la vacunación y todo el proceso de memoria, todo lo que se genera, incluso la infección, no solo la vacuna; cómo incide la infección en el contagio y las enfermedades previas y los linfocitos T y todo eso. Todo lo que he leído dice que eso juega algún rol en la complejísima articulación de la respuesta inmune, que los interferones gamma, que los linfocitos T, y que los reguladores y qué sé yo, y no está claro... Entonces, me parece que lo más complicado es tratar de hacer una medida o hablar de inmunidad de rebaño. Me parece que es muy difícil por la positiva y también por la negativa, porque no está claro. Todavía no hay suficiente información como para saber en cuánto está contribuyendo o no al contagio, porque quizás en los últimos meses hubo y a mí se me escapó.

Daniela Hozbor: Hablar de rebaño en este caso es complejo porque no solo el humano se puede infectar, sino otros animales para los que no tenemos

herramientas preventivas. De todas formas, creo que hay que comprender la diferencia entre enfermedad e infección

Gabriel Fabricius: Eso está claro.

Daniela Hozbor: ¿Vos qué estás buscando? Antes que nada, no enfermarte y evitar daño. Podés estar infectado y no tener daño por lo que estás infectado. ¿Cuánto estás infectado? Y al otro que le llega, que lo contagiás, si lo va a enfermar, si está vacunado, ¿cuánto lo va a enfermar? O sea, el virus se sigue moviendo en lo que es infección. Entonces, yo creo que hay que hacer una diferenciación. Por supuesto que si no tuviera el virus, sería genial, pero lo importante hoy es evitar el daño, hospitalización, muerte. Si lográs que el virus se mueva pero no te enferme, eso ya es muy bueno.

Gabriel Fabricius: Está bien, pero una cosa es que vos vacunes al de 18 por los pocos casos que hay de 18 que se enferman de gravedad y otra cosa es que vacunes al de 18 diciendo “porque no quiero que contagie”, porque en realidad vos lo vacunás y contagia igual, ¿o no? Digo que hay una parte que no se sabe.

Daniela Hozbor: Hay varias cosas que no se saben.

Gabriel Fabricius: No es que lo vacunás por contribuir; lo vacunás porque se protege al poquitísimo porcentaje que se puede enfermar de gravedad.

Hernán Solari: El argumento para vacunar a los chicos se cae si es por el contagio, o sea, la obligatoriedad no tendría sentido si no se previene el contagio.

Daniela Hozbor: Es una discusión buenísima. Imaginémonos en 2022. ¿Es necesario vacunar a todos? ¿A quién vacunaríamos? Una cosa es el momento álgido de circulación y otra cosa es cuando ya lo tenés controlado. Los calendarios de vacunación no son para toda la población; se vacuna a la población de riesgo o a la población que es fuente de infección de la población de riesgo si, por alguna razón, a esa población de riesgo no la podés vacunar. Por ejemplo, para la tos convulsa, los más vulnerables son los chicos recién nacidos, y no tenemos vacunas para los recién nacidos. Empieza la vacunación a los dos meses, y esa ventana de cero a dos meses es tremenda respecto del impacto de la enfermedad en ellos. Entonces, ¿a quién se vacuna? A la madre en gestación. ¿Para qué? Para evitar que ella sea fuente de infección de su hijo y, además, para que le transfiera los anticuerpos. Entonces, ¿en 2022 cómo será la estrategia de vacunación? Eso es lo que se tiene que trabajar.

Hernán Solari: Pero el ejemplo que diste tiene como fundamento el no contagio. Una cosa es cuando la vacuna previene el contagio y otra cosa, cuando la vacuna no lo previene... y hay que mirarlo en estricto detalle.

Daniela Hozbor: Eso que decís está bien, lo comparto, pero es modificable de acuerdo con el nivel de circulación que tengas.

Juan Aparicio: Era un poco lo que estaba redondeando Hernán recién, que tiene que ver con la obligatoriedad. Para mí, es un tema supercomplicado. A mí las cosas obligatorias no me gustan demasiado. Yo estoy vacunado, mi esposa está vacunada, mis hijos están vacunados, en casa nos vacunamos todos, yo no soy antivacunas... pero de acuerdo con lo que plantea Hernán, la vacuna está funcionando más bien como paracetamol y en ese caso es un poco la decisión individual. El que se vacuna, está protegido, pero no quiere decir que no pueda seguir contagiando. Entonces, la inmunidad de rebaño en cuanto a cortar la transmisión no funcionaría; funcionaría en todo caso —como decía antes Daniela— en el sentido de prevenir la mortalidad. En este caso del que todavía se sabe tan poco, es un poco lo que decía Daniela recién: hay que ver en 2022 obligatorio para quién y en qué circunstancia. Está todo bastante complicado. Por eso entiendo que todavía no se haya sacado algo como los calendarios, donde vos sabés cuáles son obligatorias en cada caso. Es un poco como la gripe, la vacuna de la gripe no es obligatoria.

Daniela Hozbor: Es obligatoria para los de riesgo.

Juan Aparicio: Pero es una población pequeña.

Daniela Hozbor: No. Para los niños y mayores de 65.

Juan Aparicio: ¿Es obligatoria en este momento?

Daniela Hozbor: Sí.

Juan Aparicio: La otra cuestión es que el COVID hasta ahora, por suerte, no produjo tantas muertes si lo comparamos con las muertes anuales de enfermedades respiratorias tipo neumonía. Estamos más o menos en el mismo orden.

Daniela Hozbor: Un poco más me parece, pero sí.

Juan Aparicio: Más o menos, pero son 80.000 por año lo que teníamos. Ahora bajó porque con todas las medidas profilácticas no solo se contuvo el COVID, sino que también se contuvieron otras, pero antes del COVID morían unos 80.000 por año por gripe, neumonía y cuestiones respiratorias. O sea que estamos más o menos en números muy similares. Es como que ahora cambiamos esas muertes por las muertes por COVID, pero no hubo una diferencia sustancial.

Ignacio Simoy: ¡Buenísima la charla, superclarificadora! Sobre esto que estaban charlando, si bien la vacunación no frena la transmisión, ¿tampoco la reduce en algún grado? ¿Una persona vacunada transmite igual que una persona no vacunada?

Lo digo porque, si hay una reducción de la transmisión, ya habría un criterio poblacional para la vacunación.

Juan Aparicio: Parecería ser que hay una reducción.

Daniela Hozbor: Sí la hay. El tema es que también depende de la sintomatología. Si tosés, si te enfermás, aumentás esa contagiosidad. Lo que hace la vacuna es que vos no tengas sintomatología. Entonces el impacto lo tiene. ¿Cuán medible o menos medible es? Habría que ver cuánto se reduce y deja de reducir eso, pero estas enfermedades que se hacen por aerosoles, por lo que vos expelés y demás, no es lo mismo que además vos tengas sintomatología. Un enfermo con sintomatología tiene más probabilidad de generar esos aerosoles y más posibilidad de contagio.

Santiago Sarratea: En relación con lo que recién dijeron Daniela e Ignacio, ¿el hecho de que baje la transmisión gracias a la vacuna puede tener que ver con que se reducen los síntomas? Al reducirse los síntomas, por ejemplo, no tengo tos, entonces no esparzo los aerosoles y, por tanto, el otro no se contagia. No es porque la vacuna corte la transmisión de por sí. ¿Se entiende la pregunta?

Daniela Hozbor: Sí. Por eso te infectás.

Santiago Sarratea: Ok, gracias.

Daniela Hozbor: Para eso necesitaríamos otro tipo de inmunidad: la inmunidad de las mucosas de memoria. Y para lograrlo, necesitamos que las otras vacunas sean por otra vía. Hay algunas en desarrollo, pero es compleja su aprobación.

Santiago Sarratea: ¿Las que son por vía nasal?

Daniela Hozbor: Vía nasal, claro.

Gabriel Fabricius: Tu respuesta es algo que hemos discutido otras veces en relación con *pertussis*. No está muy claro, porque es verdad que con la sintomatología tirás más aerosoles, pero también es verdad que con la sintomatología tendés a atenderte en tu casa, a cuidarte y no tener contacto con otras personas. No se sabe hasta dónde contagia más el asintomático (que se anda mezclando por ahí, sin saberlo). Por eso me parece que... hasta dónde el vacunado contagia... es fundamental saberlo, creo que nos falta información básicamente para poder evaluar su peso en la inmunidad de rebaño, su contribución.

Daniela Hozbor: Sí, me parece genial el disparador para discutirlo, pero yo diferenciaría entre infección y enfermedad, inmunidad de rebaño para la enfermedad e inmunidad de rebaño para la infección.