

OPINIÓN > OPINIÓN

## Oportunidades en tiempo de crisis

¿Estamos haciendo lo necesario para capacitar a nuestros conciudadanos para abordar los desafíos de un mundo tan cambiante, diferente e incierto?



Francisco Guasco / EFE

Tiempo de lectura: 16'

19 de febrero de 2022 a las 05:04

**Por Daniel Gianola<sup>1</sup> y Ricardo Pascale<sup>2\*</sup>**

El diagnóstico certero y precoz de serios problemas sanitarios, puede acarrear beneficios sociales impensados. Por ejemplo, la información temprana que arroja una vigilancia epidemiológica y la secuenciación del genoma de un virus, traen insumos vitales para la adopción de políticas públicas. La pandemia que padecemos tiene repercusiones sanitarias, pero también sociales y económicas. No estamos acostumbrados a lidiar con crisis que afectan al factor trabajo. Generalmente las crisis son ocasionadas por desequilibrios macroeconómicos o por incurrir en excesivos riesgos financieros. El tratamiento de los problemas que presenta el nuevo coronavirus ha puesto de manifiesto cuán importante es que los países desarrollen y usen intensamente la ciencia, la tecnología y la innovación, para que construyan una economía que transite por andariveles que hagan un uso cada vez más intenso del conocimiento. No transitar por esta senda acarrea costos severos a las sociedades, en lo sanitario, en lo social y en lo económico.

Como pocas veces, el conocimiento, la ciencia, la tecnología y la innovación (CTI), fueron llamadas a cumplir un rol esencial para afrontar y colaborar con las autoridades, y para hacer frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2, tanto en lo sanitario como en lo social y económico.

Pero no nos quedemos allí. No nos detengamos solamente en el costo de ese llamado.

Mirando al futuro y también el presente, compartimos en este trabajo - en enfoque de difusión- algunas reflexiones en el campo sanitario, por una parte. Por otra, consideramos cómo aprovechar la oportunidad de haber apreciado cuanto puede aportar la CTI a la economía y bienestar de la gente. Resaltamos la importancia de ingresar perentoriamente en una sociedad que haga un uso intenso del conocimiento.

## Reflexiones sanitarias

La diseminación global del virus SARS-CoV-2 puso de manifiesto la necesidad de implementar medidas basadas en evidencia científica y en datos adecuados para una región o país dado. Las intervenciones eficaces complementan a la vacunación, que es la herramienta con mayor impacto preventivo sobre las manifestaciones más severas de COVID-19. En esta sección compartimos reflexiones orientadas a mejorar la respuesta nacional a esta o futuras crisis sanitarias. Reiteramos la importancia de inscribir la discusión en un contexto de generación de conocimiento e innovación. ¡Las crisis también generan oportunidades!

La epidemiología humana, veterinaria y vegetal comparten cuerpos teóricos. En Uruguay parecería no existir (institucionalmente) un punto focal en áreas de monitoreo, modelización epidemiológica, análisis de datos y articulación de respuestas. Una unidad coordinadora facilitaría la generación de sinergias que surjan a partir de visiones interdisciplinarias. Miradas panópticas de los problemas son capaces de sugerir soluciones originales y sorprendentes, a las cuales es difícil arribar mediante enfoques unidisciplinarios

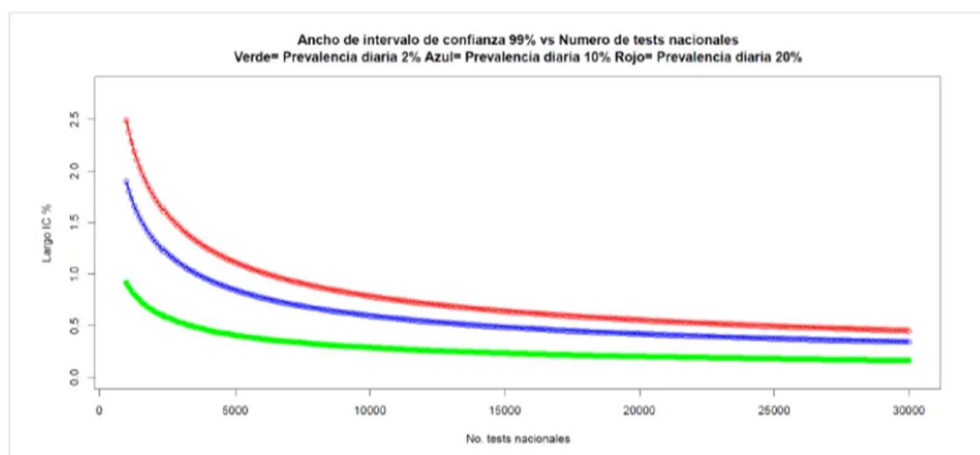
En la epidemia actual de coronavirus, una de las respuestas más visibles, aparte de la exitosa campaña de vacunación, consistió en formar grupos multidisciplinarios *ad hoc*. El GACH y COVID19-UDELAR son dos ejemplos salientes. Estos grupos investigaron “sobre la marcha” aspectos varios de la epidemia y contribuyeron conocimientos para informar y articular respuestas y acciones

gubernamentales. Las disciplinas representadas en los grupos incluyeron varias ramas de la medicina humana (inmunología, infectología, pediatría, cardiología, etc.), además de bioinformática, matemáticas, estadística, epidemiología e inteligencia artificial. En adición al seguimiento estadístico de la epidemia en Uruguay que ha hecho el SINAIE (Sistema Nacional de Emergencias), el GACH automatizó la estimación de parámetros cruciales como  $R_0$ , el número de reproducción de un virus, evaluó el sub-reporte de infecciones, midió la variación de la movilidad concomitante a las restricciones que se adoptaron en el 2020, y se identificaron aspectos de heterogeneidad espacial de la epidemia. Esta producción de conocimiento parece haber amainado sensiblemente (o perdió visibilidad) después de que el GACH cesara su accionar formalmente. Es razonable preguntarse si no sería necesario cubrir el “vacío post-GACH” de alguna manera. La pandemia (así como otras epidemias) presenta nuevos desafíos periódicamente y una impresión (epidérmica), es que debe aprovecharse la oportunidad para ir más allá del accionar en el frente de batalla. Pensamos que esta discusión no se ha dado.

Un tipo de estudio que podría ser útil para apoyar las acciones de mitigación de la pandemia es el siguiente. Recientemente se modificó drásticamente el sistema de testeo en Uruguay. Se sugiere ahora que las personas que han estado en contacto con positivos, pero que no presentan síntomas, no se hagan una prueba; inclusive se propuso en un momento no efectuar tests en menores de 60. El razonamiento, parecería, es que no tendría sentido testear más allá de lo necesario para apoyar prácticas clínicas operativas, que es ineficaz gastar dinero en evaluar personas que mayoritariamente no estarían contagiadas, y que es imposible hacer seguimiento epidemiológico en situaciones de intensa transmisión comunitaria. Como el contagio por asintomáticos es un importante desafío que ha presentado esta pandemia, es claro que los informes diarios de infectados subestiman el nivel actual de la misma, y que las nuevas modificaciones acentuaran los sesgos existentes aún más. La información resultante tendrá mala calidad estadística, y se dificultará el seguimiento longitudinal, la estimación de la prevalencia en momentos determinados (“point prevalence”) y la cuantificación del estado de morbilidad general de la población. Los fallecimientos obviamente representan capital humano perdido, pero el aumento de la morbilidad es equivalente a diluir uno de los combustibles con que se alimenta el motor de la economía.

Una acción que se ha venido sugiriendo en grupos de discusión que integramos, es diseñar un esquema de testeo aleatorio, como en las

encuestas de opinión. Como ilustración, y en una simple versión, supongamos que el número de estratos de muestreo se fijara en 19, el número de departamentos en Uruguay, y que el porcentaje de habitantes por departamento se empleara como ponderación. Supongamos que la prevalencia del virus sea de 2%, 10% o 20% de la población nacional, a los efectos de cubrir un rango de posibilidades. Para cada uno de estos tres escenarios se simularon prevalencias departamentales consistentes con la prevalencia nacional supuesta. La Figura 1 muestra el ancho de intervalos de confianza estadística con 99% de cobertura, en porcentaje, y en función del número de tests realizados. Si la verdadera prevalencia fuera un 2%, un muestreo estratificado con más de 10 mil hisopados aseguraría que el ancho del intervalo de confianza fuera inferior a un 0.5%. Si en un día dado la estimación fuera, por ejemplo, 1.75% de positividad, y si el intervalo de confianza fuera simétrico, tendríamos 99% de confianza estadística en que la verdadera prevalencia estuviera entre 1.5 y 2%. Este muestreo se podría efectuar periódicamente (por ejemplo, una vez por semana), y su costo sería bajo en relación al del número total de tests que se efectúan en el país, digamos 140 mil por semana. Sin un testeo aleatorio, el monitoreo de la evolución de la pandemia, se hace en estos momentos través de las hospitalizaciones (se informa solamente sobre internaciones en tratamientos intensivos) y de los fallecimientos. Como las curvas de internaciones y fallecimientos se desplazan con retardo en relación a la curva de infección, no es imposible que las primeras sugieran una mejoría del control de la epidemia en momentos en que, en realidad, la prevalencia del virus este en aumento. Un correlato es que las acciones de mitigación no se apliquen en el momento óptimo, algo así como llamar a los bomberos después de que un incendio se haya extendido peligrosamente. Según Natalie Dean (Emory University, Atlanta): *“El muestreo aleatorio es caro pero la mala información también lo es.”*<sup>3</sup>



*Figura 1. Anchos de intervalos de confianza en función del número de tests practicados en tres escenarios de prevalencia, suponiendo nuestro estratificado.*

Otra pregunta que nos hacemos es si no sería conveniente intensificar el seguimiento genómico de la pandemia en Uruguay. La secuenciación del genoma permitió monitorear la epidemia a nivel molecular, algo sin precedentes en la historia de la medicina o en zoonosis animales, o en enfermedades de plantas o cultivos. La información derivada del sondeo molecular puede proveer información para el desarrollo de fármacos y vacunas, ideas, paradigmas y tratamientos innovadores, con alto potencial científico y económico. La información contenida en la secuencia genómica del virus fue central en el trazado de sus primeros desplazamientos. Por ejemplo, se detectaron dos fallidos “intentos” de ingreso a Occidente vía Seattle y Múnich el 15 y 19 de Enero del 2020, respectivamente<sup>4</sup>. Posteriormente el mundo siguió prácticamente en tiempo real los movimientos y la evolución del virus. Se pudo apreciar como unas variantes desplazaban a otras (por ejemplo, ómicron vis a vis delta), y la ciudadanía tomo conocimiento de la importancia de eventos mutacionales en procesos evolutivos, como lo es el de la expansión global de SARS-Cov-2. La mayoría de las mutaciones son neutrales, pero en instancias pueden conferir ventajas adaptativas a variantes más contagiosas o más letales, o ambas cosas. La vacunación incompleta a nivel global, así como contagios facilitados por laxitud con respecto a la limitación de contactos o al distanciamiento social, proveyeron oportunidades para que se produjera un numero sideral de replicaciones virales. La probabilidad de encontrar variantes más contagiosas y letales a la vez es baja, pero es factible que eso ocurra, dado el enorme número de eventos de mutación. El seguimiento genómico permite detectar brotes insospechables y facilitar la adopción de intervenciones tempranas, que impidan o limiten la diseminación de variantes peligrosas. Por ejemplo, en el Reino Unido se evaluó el seguimiento genómico del estafilococo dorado resistente a la meticilina<sup>5</sup>. Con datos del NHS (National Health Service) del Reino Unido, se empleó un modelo epidemiológico para simular una cohorte de 65000 personas. En un horizonte de un año de duración, el seguimiento genómico permitió reducir las infecciones en un 29%, resultando en un ahorro de 750 mil libras esterlinas en la cohorte

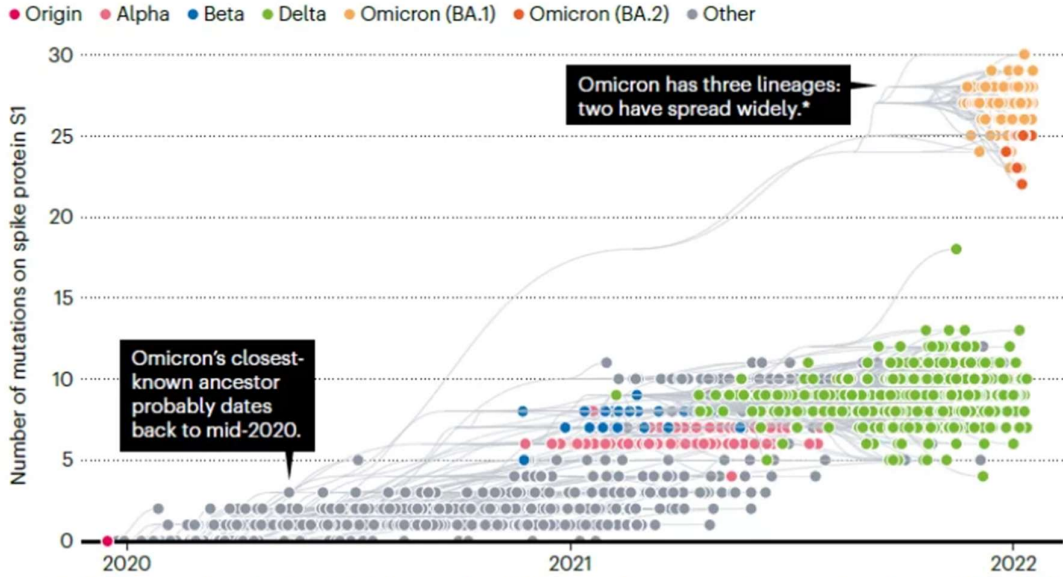
considerada. Otro ejemplo es de un estudio pediátrico realizado en Australia<sup>6</sup>. Una cohorte de 92 pacientes con síndromes multi-sistema asociados con alta mortalidad o severa disfuncionalidad fue secuenciada genómicamente (GS), y se hizo un seguimiento por 18 meses. El “control” fue una cohorte similar, pero manejada con métodos tradicionales. En los pacientes GS, se arribó a 42% de diagnósticos versus 23% en los “controles”; en el grupo GS, la información genómica permitió cambiar el manejo de la enfermedad en un 74% de los pacientes, mientras que en el grupo control, hubo modificaciones en un 32%. Se estimó que la GS permitiría reducir el costo del manejo de la enfermedad entre 2520 a 4585 dólares australianos por paciente. No tenemos conocimientos de estimaciones de costo/efectividad del seguimiento molecular de SARS-Cov-2 durante la pandemia.

Recientemente, la revista británica Nature publicó un comentario con el título: “Donde surgió ómicron: tres teorías claves”<sup>7</sup>. En el texto, se presenta un gráfico (reproducido como Figura 2, ver más abajo), que muestra el número de mutaciones en la proteína de la espícula del virus causal de COVID19 durante el transcurso de la pandemia. Varias de esas mutaciones son responsables por la mayor afinidad de la variante ómicron con el receptor ACE2 (sitio de ingreso), así como por la capacidad de evadir anticuerpos neutralizantes producidos por la vacunación o por infección con variantes previas. Este tipo de análisis evolutivo requiere secuenciación del genoma del virus a través de muestras obtenidas en pacientes, así como un muestreo suficientemente intensivo, para así estimar la prevalencia de las diferentes variantes en un tiempo dado y las tasas de mutación sin excesiva ambigüedad estadística. En América del Sur, más del 75% de las muestras secuenciadas indicaban infección por ómicron en el momento en que se hizo el análisis (Figura 3). Frecuentemente las muestras no son extraídas al azar en la población, por lo cual existe sesgo debido a la selección de los casos que se secuencian.

*Figura 2. Número de mutaciones en la espícula de la proteína de virus. Muchas mutaciones son neutrales (no confieren ventajas adaptativas al virus), otras incrementan en frecuencia, y otras son desplazadas, en consistencia con lo que se espera en teoría evolutiva.*

## MOST MUTATED

The Omicron variant of the SARS-CoV-2 coronavirus has more mutations than any known predecessor. This chart shows mutations in the S1 subunit of the spike protein, which attaches to host cells.



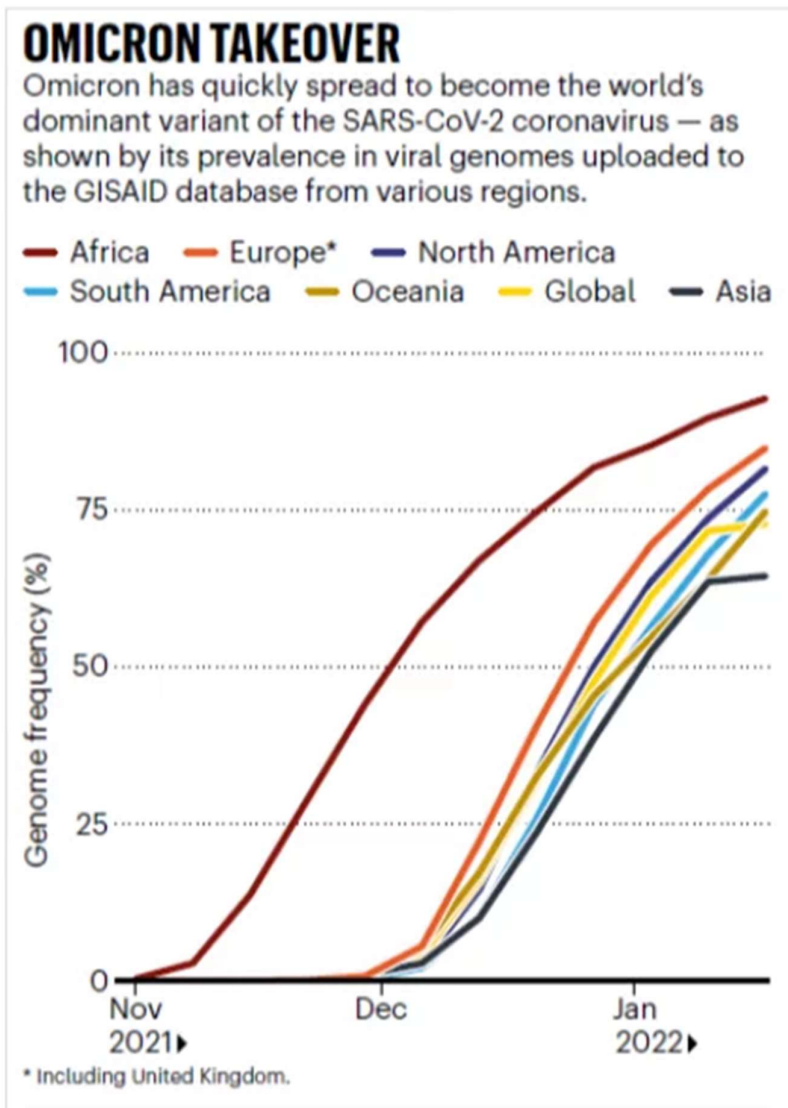


Figura 3. Presencia de ómicron, expresada como porcentaje en las muestras secuenciadas en diferentes continentes del globo.

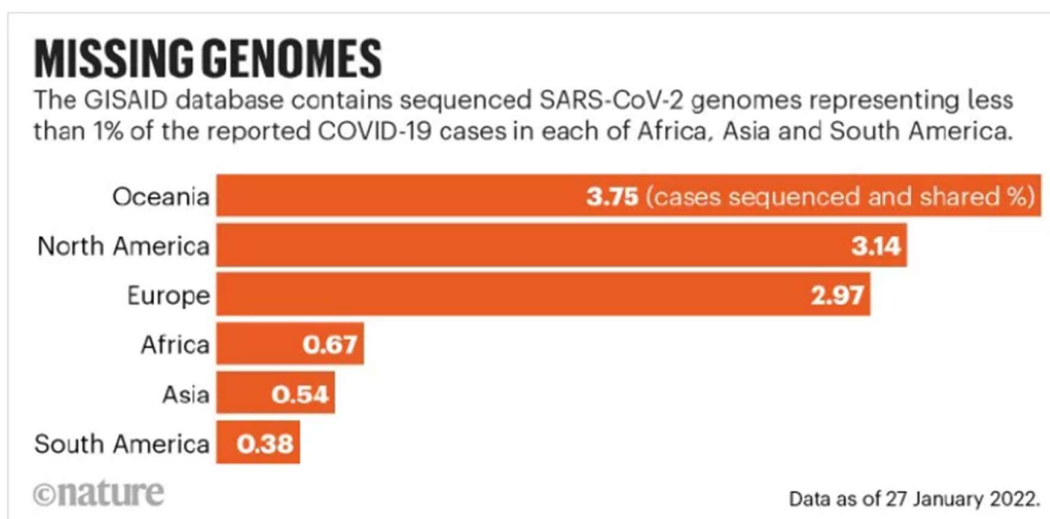
No es sorprendente que los países con mayores recursos y con importante inversión en investigación, ciencia, tecnología y desarrollo, sean los que hayan secuenciado más muestras. GISAID (<https://www.gisaid.org/>) es una organización con foco original en la influenza, con sede en Alemania y con financiamiento por parte de los EEUU y Singapur. Según el artículo de Nature que comentamos<sup>5</sup>, 7.5 millones de secuencias de SARS-CoV-2 fueron entregadas a la base de datos de GISAID, pero cientos de millones de casos no han podido ser secuenciados. Sud-África, por ejemplo, ha entregado 28,000 genomas



a GISAID, pero hizo secuencias en menos de 1% de sus propios casos. Muchos países, como Tanzania, Zimbabue y Mozambique, han enviado menos de 1,000 secuencias a GISAID.

La situación en América del Sur es peor. La Figura 4 muestra que, en nuestro vecindario, solamente en cuatro de cada mil casos se ha hecho secuenciación, casi 10 veces menos que en Australia y Nueva Zelanda. La causa es bien conocida, y se discute en Pascale<sup>8</sup>: la baja inversión en ciencia y tecnología en América Latina tiene profundísimas consecuencias adversas en los procesos de acumulación de conocimiento, innovación y generación de productos inteligentes y de alto valor. En Uruguay, específicamente, el monitoreo genómico de la epidemia lo efectúa un grupo interinstitucional que incluye al Institut Pasteur de Montevideo, a la Universidad de la República, al Sanatorio Americano y al Ministerio de Salud Pública. El grupo es ad-hoc y se formó en el contexto de SARS-Cov-2. No tenemos conocimiento de su estructura financiera ni de su expectativa de vida.

*Figura 4. Porcentaje de casos de SARS-COV-2 que han sido examinados a nivel molecular, para detectar nuevas mutaciones y efectuar un seguimiento de la epidemiología a nivel genómico.*



### **Sanidad, CTI y el conocimiento como bien público**

Una característica importante de la vigilancia epidemiológica, la secuenciación genómica del virus y las intervenciones en torno a enfermedades infecciosas como es el caso del SARS-CoV-2, es la de

poseer externalidades. Esto es, los costos y beneficios de producir un bien, o de tomar una decisión, no se reflejan en el precio (por ejemplo, prevenir la propagación en un país también puede prevenir la propagación a otros países).

El conocimiento, en tanto bien público, posee peculiaridades propias. Una de ellas es, que es un bien *no excluyente* (las personas no pueden ser excluidas de beneficiarse de una reducción en el riesgo de una enfermedad infecciosa) y es un bien *no rival*, una persona que se beneficia de esta reducción no impide que los demás se beneficien. No exclusión y no rivalidad, son dos rasgos que imponen coherencia entre mercado y Estado.

La investigación científica puede producir beneficios tanto privados como sociales. La investigación que conduce a un mejor conocimiento, en salud pública, en seguridad alimentaria, etc., proporciona beneficios sociales. La investigación que genera una tecnología patentada o mejora la productividad de un proceso de producción, proporciona beneficios privados a quienes inventan y utilizan la herramienta o el conocimiento. A menudo, la investigación conduce a ambas formas de rendimientos al mismo tiempo. Por ejemplo, el desarrollo de una vacuna para una enfermedad infecciosa proporciona rendimientos privados al desarrollador de la vacuna y rendimientos sociales a través de una mejor salud pública. Ambos tipos de rentabilidad motivan la inversión en investigación. La evidencia empírica encuentra que la tasa de rendimiento social de la I+D (investigación y desarrollo) supera la tasa de rendimiento privado. Los buenos niveles de rentabilidad social de la investigación sustentan la justificación fundamental de la inversión pública en la misma. De hecho, sin el apoyo público para la investigación, una amplia e importante serie de temas de investigación no se abordarían aun en los países avanzados<sup>9</sup>. Debido a que gran parte de la investigación importante no es de mercado (se centra en fenómenos o temas sin una línea de visión inmediata a una aplicación de mercado) o se centra en la generación de beneficios sociales (beneficiando a la sociedad en general, pero tal vez sin poder retornar beneficios privados a la inversión), el sector público desempeña una función de financiación de importancia crítica en el ecosistema de I+D.

En la coyuntura, la situación es compleja. Es claro que siempre deben cuidarse los equilibrios macroeconómicos, donde se hace un encomiable esfuerzo. Al elegir, como acción de política, aumentar la inversión para CTI en objetivos programados e institucionalizados, es cuando se sale de la Economía del Conocimiento para entrar en la

Sociedad del Conocimiento. Encontraremos, muy probablemente, que la inversión tendrá un rendimiento social inesperado.

### **El necesario camino hacia la Sociedad del Conocimiento**

Ahora, en la tercera década del siglo XXI, hemos entrado en una nueva era de innovaciones disruptivas, profundas y veloces. Algunas de ellas cumplen un rol vital en el tratamiento de los problemas del SARS-CoV-2.

Una nueva fase de la revolución digital, como si fuera una nueva ola de la revolución tecnológica del Conocimiento de los 70, está caracterizada por una gran implementación de sensores, internet de las cosas, algoritmos e inteligencia artificial. Este fenómeno está haciendo que nuestro mundo físico sea inteligente y, además, generando una gran cantidad de datos masivos (*big data*) que brindan niveles de información (a veces real, otras “ruidosa”) sin precedentes en casi todos los dominios. La biotecnología y la edición de genes aportan nuevas herramientas, la nanotecnología, el poder para construir cosas desde el átomo y los sistemas autónomos para trabajar con menos humanos. La computación avanzada, la revolución de los grandes datos y el aprendizaje automático (*machine learning*) están acelerando la investigación y transformando las herramientas de innovación, lo que impulsará aún más el descubrimiento de nuevos desarrollos. Es una nueva era de la innovación que puede traer un lado oscuro en la distribución, tema que debe atenderse. Estas tecnologías apenas comienzan a revelar su potencialidad. Sus aplicaciones atraviesan sectores de la industria, la sociedad y las actividades humanas. Pero ahora están convergiendo simultáneamente en la economía y la sociedad global, creando una nueva era de conocimiento y dando forma al futuro con profundas implicaciones para los individuos, las empresas, las sociedades, las naciones y la comunidad del planeta. Estas innovaciones impulsadas por la tecnología también tienen el potencial de crear soluciones para algunos de los mayores problemas encontrados en países en desarrollo.

No hay país desarrollado en el mundo que no haya ingresado en esta revolución. Los estudios señalan que la brecha entre los países desarrollados y los no desarrollados se ampliará a consecuencia de la pandemia del COVID-19<sup>10</sup>.

Uruguay “descubrió” que la CTI está a la altura de desafíos cruciales. ¡No nos alejemos más del mundo que fue nuestra referencia! El corto plazo importa, pero el futuro con mirada larga debería patentizarse en la agenda.

En conclusión, parece claro que existen fuertes argumentos en Uruguay, para aumentar la inversión en CTI. Y más claro nos parece aún, que la Sociedad, en sus distintos estamentos, debería estar atenta a poder contestar la pregunta: ¿estamos haciendo lo necesario para capacitar a nuestros conciudadanos para abordar los desafíos de un mundo tan cambiante, diferente e incierto?

---

<sup>1</sup> Profesor Emérito, Universidad de Wisconsin-Madison, EEUU.

<sup>2</sup> Profesor Emérito, Universidad de la República, Uruguay.

\*Ambos son miembros de la Academia Nacional de Economía

<sup>3</sup> N. Dean. 2022. Tracking Covid19 infections: time for change. Nature 602: 185.

<sup>4</sup> Worobey M. et al. 2020. The emergence of SARS-Cov2 in Europe and North America. Science 370: 565-570.

<sup>5</sup> Dymond A. et al. 2020. Genomic surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a mathematical early modeling of cost-effectiveness. Clinical Infectious Diseases 70: 1613-1619.

<sup>6</sup> Yeung A. et al. 2020. A cost effectiveness analysis of genomic sequencing in a prospective versus historical cohort of complex pediatric patients. Genetics in Medicine Vol. 22. Published on line August 10 2020.

<sup>7</sup> Mallapaty S. 2022. Where did omicron come from. Nature 602: 26-28.

<sup>8</sup> Pascale R. 2021. Del freno al impulso. Editorial Planeta.

<sup>9</sup> Mazzucato M. "The entrepreneurial State".2018. Penguin Books Ltd

<sup>10</sup> UNCTAD, "Technology and Innovation Report" 2021. UN Publications, NY.