

# #2

19 de abril, 2020




## **Resumen de artículos científicos relevantes publicados en las últimas semanas sobre el coronavirus causante de COVID-19.**

**Esta segunda gacetilla de la Comisión de Ciencia y Tecnología de la Fundación Alem de la UCR resume los trabajos aparecidos en el último mes. Hacemos foco en aquellas novedades que puedan ser de utilidad práctica a quienes tienen la responsabilidad de tomar decisiones en diversos ámbitos relacionados con el tema.**

El número de estudios publicados en forma de papers científicos en revistas y, sobre todo, como preprints (sin revisión formal de pares) se incrementa cada semana por cientos. Muchos de estos trabajos son informados por diversos medios, pero no siempre con suficiente rigurosidad debido, muy posiblemente, a la falta de periodistas dedicados a cubrir temas de ciencia y tecnología en la mayoría de los medios.

La hemos organizado del siguiente modo: un título como mensaje principal, una breve reseña del trabajo en un lenguaje lo más despojado posible de tecnicismos y la referencia a los trabajos mencionados para quienes deseen revisar el tema con mayor profundidad técnica junto a colegas o asesores/as.

En los casos que consideramos apropiado, hacemos recomendaciones que podrían ser de utilidad en la toma de decisiones.



# El tratamiento profiláctico o terapéutico con Remdesivir podría ser de utilidad contra COVID-19

El remdesivir (nombre comercial del compuesto denominado GS-5734) es una droga experimental de la empresa Gilead Biosciences que ha mostrado tener un efecto antiviral bastante amplio contra virus de distintos tipos, inclusive contra el virus Ébola. Estudios en cultivos de células del pulmón humano demostraron que sirve también para impedir la proliferación de coronavirus, en particular el de la Insuficiencia Respiratoria Severa de Medio Oriente (MERS-CoV).

Un trabajo publicado hace pocas semanas en los Proceedings of the National Academy of Science demostró la efectividad del Remdesivir para reducir la severidad de la enfermedad causada por el MERS en monos. El fármaco redujo el daño pulmonar, así como la replicación del virus cuando se administró antes o después de la infección. Se propone que, en base a estos datos, sería factible obtener resultados similares durante la infección con SARS-CoV2.

En este momento, la droga está siendo administrada en fases clínicas avanzadas a pacientes, involucrando 2.400 participantes de 152 países con casos severos de COVID-19 y 1.600 participantes de 169 países con casos moderados. Los ensayos analizan el resultado de tratamientos a lo largo de 5 y 10 días. La idea es comparar la letalidad y número de pacientes con respiración asistida que se recuperan en ambos tratamientos. El inconveniente del ensayo es que no hay un control de pacientes no tratados, sino que se compara con los datos promedio del resto de los infectados fuera del ensayo. Pese a eso, resultados preliminares informados por el sitio de noticias biotecnológicas STAT, indican que, en la Universidad de Chicago, de 125 pacientes, de los cuales 113 eran casos severos, la mayoría ha sido dado de alta, con solo 2 muertes.

*Emmie de Wit y colaboradores (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proceedings of the National Academy of Sciences 117: 6771-6776. DOI:10.1073/pnas.1922083117*

[www.statnews.com/2020/04/16/early-peek-at-data-on-gilead-coronavirus-drug-suggests-patients-are-responding-to-treatment/](http://www.statnews.com/2020/04/16/early-peek-at-data-on-gilead-coronavirus-drug-suggests-patients-are-responding-to-treatment/)

---

En tanto, no se han reportado avances significativos con otros tratamientos y como hubo repercusión en los medios (en algunos casos con injustificado optimismo), se resume brevemente el estado de situación.

**Hidroxicloroquina/cloroquina:** Hubo resultados contradictorios en pruebas con un número limitado de pacientes, pero se sigue administrando a pacientes en Francia y EEUU junto con antibióticos. Un trabajo publicado en MedRxiv el 7 de abril, provee datos de un ensayo clínico en Brasil cuyo resultado fue una mayor letalidad de pacientes tratados con cloroquina en Brasil. Los ensayos fueron suspendidos por los efectos adversos que provocaron la muerte de un significativo número de pacientes por encima de la esperada para el virus.

*Silva Borba y colaboradores (2020) Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) medRxiv 2020.04.07.20056424; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.*

**Ivermectina:** Hubo numerosas menciones en los medios sobre este antiparasitario que ya había demostrado actividad antiviral en cultivos de células para infecciones de dengue, HIV e influenza. Investigadores australianos de la Monash University publicaron en Antiviral Research resultados preliminares en células en cultivo que para inhibir la replicación del SARS0CoV-2 en las células utilizaron dosis que son tóxicas en animales. No hay pruebas en modelos animales ni se espera su uso en humanos dada la alta dosis necesaria.

*Caly, L. y colaboradores. (2020) The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>*



## Se secuenciaron los genomas de 3 cepas de SARS-CoV-2 de Argentina


El Instituto Malbrán anunció que se secuenciaron tres cepas aisladas de pacientes de COVID-19 de Argentina. Los datos no fueron publicados en revistas científicas sino, y como se acostumbra en estos casos, se depositaron en bases de datos públicas para el análisis comparativo con todas las cepas que se hayan secuenciado. Estos análisis se renuevan día a día y pueden seguirse en el sitio de Nextstrain y su cuenta de Twitter [@nextstrain](https://twitter.com/nextstrain).

El estudio de los genomas virales nos permite conocer la genealogía del virus y entender cómo se producen cambios (mutaciones) en el material genético del virus.

Estas mutaciones que se producen al azar pueden dar lugar a virus que son igualmente infectivos (es un cambio neutro), más infectivos, menos infectivos o nada infectivos (en cuyo caso jamás los veremos porque no se reproducen). O permiten, como seguramente ha sido el origen del SARS-CoV-2, cambiar su capacidad de infectar de un organismo a otro. Es así como pasan de una animal a otro.

Es imprescindible tener más información de la que actualmente se cuenta para las cepas locales, porque las 3 secuenciadas correspondían a casos importados. Seguramente, ya ha habido cambios regionales que deberían darse a conocer.

<https://nextstrain.org/narratives/ncov/sit-rep/es/2020-03-20>



## ¿Qué características presentan los pacientes infectados con SARS-CoV-2?

En la revista Nature, el 1° de abril de 2020, se publicó un trabajo conducido en el hospital Charité de Berlín con pacientes del hospital Schwabing de Múnich y en conjunto con el Instituto de Microbiología del Ejército en Alemania. En este trabajo se obtuvieron respuestas a varias preguntas básicas irresueltas hasta ese momento: cuándo, cómo y dónde se multiplica el virus en un paciente y cuándo genera anticuerpos. Estos descubrimientos tienen suma importancia para saber cuándo puede ser dado de alta y liberar un lugar en centro de salud.

Los investigadores descubrieron que, en una primera instancia, el virus se multiplica rápidamente en el tracto respiratorio superior, aún antes de mostrar síntomas. A los 2-3 días de los primeros síntomas, ya se encuentra en nariz y garganta pero no en sangre, orina o materia fecal, aún con cargas virales altas. Luego se replica en todo el sistema respiratorio y, posiblemente, en el intestino. A los 7 días, el 50% de los pacientes habían producido anticuerpos contra el virus y a los 14 días el 100%.

La conclusión es que ya es capaz de contagiar antes de los 5 días de adquirido el virus (en SARS-CoV era a los 7-10 días). Esto significa que el virus replica muy rápido (por hisopado se detectaban unos 50 millones de partículas virales, 1000 veces más que en SARS), lo que lo hace particularmente infeccioso, algo muy significativo en los pacientes asintomáticos.

Se observó, además, y esto es de suma importancia, que los pacientes dejan de ser contagiosos cuando las pruebas de hisopado nasofaríngea presentan menos de

100.000 copias del genoma del virus. En ese momento es cuando pueden ser dados de alta. Esto, nuevamente, pone de manifiesto la importancia de los test basados en PCR, que permiten medir de manera efectiva el número de copias del virus en un ensayo.

Roman Wölfel y colaboradores (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature, DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x

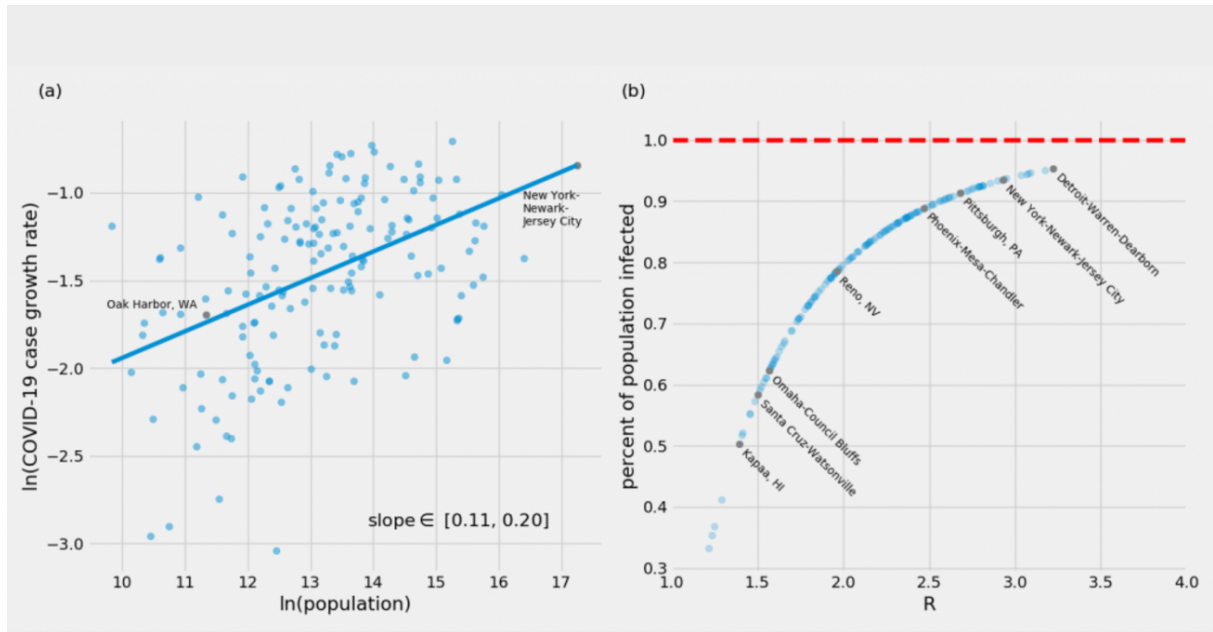
## El virus se expande más en grandes ciudades. ¿Cómo deberíamos actuar?

Si bien esta es una idea que intuitivamente es fácil de imaginar, no existían pruebas numéricas comparativas de la transmisión con respecto al tamaño de las ciudades. Un estudio publicado en MedRxiv, el 3 de abril de 2020, por investigadores de la Universidad de Chicago analizó los niveles de infección y la capacidad de contagio en 200 ciudades de Estados Unidos entre el 13 y el 24 de marzo.

Los autores encuentran que hay una correlación entre el tamaño de la ciudad y la velocidad de crecimiento de la infección, expandiéndose 2,5 veces más rápido en Nueva York y alrededores (20.000.000 de habitantes, equivalentes a CABA y el conurbano) que en Oak Harbor (84.000 habitantes, una ciudad apenas menor que Pergamino o Rafaela). Esto se representa en el panel de la izquierda del gráfico "Niveles de infección y la capacidad de contagio en 200 ciudades de Estados Unidos" donde se grafica la correlación entre el aumento del número de casos en relación con el tamaño de la ciudad (los números superpuestos indican la población).

Por otro lado, basados en los datos de ese momento, se determinó que en ciudades de menos de 250.000 habitantes (Reno, en EEUU, equivalente a San Salvador de Jujuy) el índice  $R_0$ , calculado en base a la velocidad de crecimiento del número de infectados, es generalmente menor a 2. Esto se muestra en el panel de la derecha donde se grafica el porcentaje de la población a infectarse dependiendo del número  $R_0$  calculado para cada ciudad, con respecto al porcentaje de infectados, sin tomar las medidas de aislamiento.

### Niveles de infección y capacidad de contagio en 200 ciudades de Estados Unidos



Fuente: MedRxiv, 3 de abril de 2020.

Una conclusión del trabajo es que todas las ciudades deben tener políticas de distanciamiento, pero las ciudades más grandes deben tener políticas más agresivas, dependiendo de su densidad. Si se actúa correctamente, una vez que los brotes fueron contenidos, las ciudades más pequeñas podrían flexibilizar antes las condiciones de cuarentena y, de ese modo, volver a retomar la actividad económica teniendo en cuenta la respuesta local.

Esto es importante en países grandes y heterogéneos, como los EEUU y la Argentina. En este sentido, es un error tomar los datos epidemiológicos de manera única por país, ya que deberían ponderar la regionalización que muestre la variedad de la epidemia, imprescindible para la aplicación de las políticas de salida de la cuarentena.

*Referencia*

Stier, A., Berman, M. Bettancourt, L.M. (2020) COVID-19 attack rate increases with city size. MedRxiv 2020.03.22.20041004; <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20041004>



# El virus es capaz de infectar gatos y hurones, pero no perros, cerdos o gallinas

Un estudio publicado el 4 de abril en la revista Science investigó la susceptibilidad al SARS-CoV-2 de distintos animales domésticos. Se demostró que los gatos y los hurones son susceptibles a la infección con SARS-CoV-2, que los perros difícilmente se infectan, y que cerdos, gallinas y patos no son infectados por el virus. Este último dato es crucial ya que son animales de criadero para alimentación. La alta concentración de cerdos y gallinas, por ejemplo, fueron el disparador de las gripes porcinas y aviar en el pasado, que también infectó a seres humanos. Si bien no fue un problema importante para la salud humana a escala, sí lo fue para la cadena de producción de alimentos en el sudeste asiático.

En el caso de los hurones y los gatos, se mostró que el virus se multiplica de manera similar que en los humanos, pero no provoca la enfermedad o al menos en los casos analizados son asintomáticos. Esto permite usarlos como modelo de estudio del virus. Estos estudios derivaron en una recomendación práctica. Al ser los gatos (y en menor medida los hurones) animales domésticos, las personas tendrían que considerar una cuarentena permanente para ellos, y evitar así que adquieran el virus, o bien limitar el trato con los mismos en el hogar.

El trabajo también demuestra que los gatos se pueden contagiar entre sí sin mediar contacto físico, por medio de transmisión aérea del virus a corta distancia, algo que se comenta en el contexto del título siguiente sobre la propagación del virus.

Shi J, y colaboradores (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. doi: 10.1126/science.abb7015.





# El virus tiene transmisión aérea a corta distancia

En [la gacetilla anterior](#) indicamos que de acuerdo a estudios de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (NIH), el SARS COV2 podría persistir varios días en el ambiente y al menos 3 horas en el aire de un ambiente cerrado. Estas consideraciones aún están puestas en duda, erróneamente, por la OMS.

Un análisis teórico de Tomás Santa Coloma plantea en Preprints que se sabe, por estudios anteriores, que los enfermos de gripe expulsan microgotas de tamaños entre 0,1 micrón (una diezmilésima de milímetro) a 2 mm. Se ha establecido que aquello que mida más de 5 micrones cae al suelo y que lo que mida menos flota. Esa división es arbitraria porque el cambio es gradual y no brusco; es una aproximación aceptable. La capacidad de infectar de las gotas dependerá de la cantidad de virus que tengan. Por el trabajo del NIH sabemos que el virus sobrevive al menos 3 horas en esos aerosoles (partículas sólidas o líquidas que pueden permanecer suspendidas en el aire durante un determinado tiempo). No sabemos la carga viral según el tamaño. Pero, aunque la cantidad de virus en las gotas pequeñas sea baja, durante un tiempo todavía podrían infectar. En otras palabras, los virus van a existir en suspensión en una proporción que dependerá del tipo y la cantidad de virus.

Santa-Coloma, T. (2020) *The Airborne and Gastrointestinal Coronavirus SARS-COV-2 Pathways*. Preprints, 2020040133 (doi: 10.20944/preprints202004.0133.v2)

---

Investigadores del Hospital de Wuhan y del Centro Médico de la Universidad de Nebraska, publicaron en BioRxiv y MEdRxiv, de manera independiente, que habían encontrado partículas aéreas en los baños de los pacientes (medidas por PCR, no por presencia de virus infectivo). Pero también en los ambientes en donde se viste el personal de salud. Es decir, que los virus quedan pegados a la ropa de protección y contaminan el ambiente. También encontraron muestras de aire contaminadas en zonas con alta densidad de circulación de personas. Que se hayan encontrado partículas virales en la superficie y en el aire de los baños es crítico y podría deberse a infección intestinal. Por esto es fundamental reforzar los protocolos de higiene en los baños de los hospitales. Los pacientes con infección intestinal podrían estar varios días asintomáticos o con una leve diarrea, sin darse cuenta de que son portadores. De modo que, aparte de superficie por microgotas y aerosoles puede haber una tercera vía por materia fecal.

Yuan y colaboradores (2020). Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. *bioRxiv* 2020.03.08.982637; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.982637>

Santarpia, J.S. y colaboradores (2020) Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center  
*medRxiv* 2020.03.23.20039446; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>

---

En un estudio publicado en *Nature Medicine* el 3 de abril de 2020, se demostró la presencia de virus en la respiración de pacientes infectados naturalmente con SARS-CoV (el coronavirus cuya epidemia ocurrió en 2003, pero que tiene comportamiento similar al CoV-2), influenza (gripe) y rinovirus (resfrío común). Para ello, diseñaron un equipo que permitía recolectar virus del aliento de los pacientes y medir la cantidad de virus. Esos mismos pacientes, con el uso de barbijo, disminuían significativamente el número de virus exhalados, lo que demuestra que la respiración normal tiene partículas virales y que estas disminuyen con el uso de barbijos. Estos trabajos, muy cuidadosos y controlados, indican con certeza que los barbijos previenen la liberación de virus por parte de personas infectadas de coronavirus y gripe, aunque no del resfrío común. En este sentido es importante tener en cuenta que, si bien el estudio se llevó a cabo con personas que presentaban síntomas de la enfermedad, es esperable que suceda lo mismo con las personas asintomáticas.

Esto ha llevado al CDC a reconocer, a principios de abril, que es muy probable la transmisión aérea del virus. No quedan dudas, para nosotros, de los beneficios del uso de los barbijos.

Leung, N.H.L., y colaboradores. (2020). Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine*.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

---

Una crítica que podría hacerse a los estudios previamente descritos es que no miden la capacidad de infección sino la presencia de virus. Por supuesto sería éticamente inaceptable realizar experimentos controlados de contagios entre humanos. Pero para eso existen modelos animales. De manera concluyente, dos trabajos realizados independientemente en China con gatos y hurones (mencionado anteriormente y publicado en *Science*) y en Corea del Sur con hurones (publicado el 5 de abril en *Cell Host and Microbes*) han demostrado la transmisión aérea del SARS-COV-2 a una relativamente corta distancia.

Shi J, y colaboradores (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*.  
doi: [10.1126/science.abb7015](https://doi.org/10.1126/science.abb7015).

Kim Y.I., y colaboradores (2020). Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. 20:30187-6. doi: [10.1016/j.chom.2020.03.023](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023).

Teniendo en cuenta todas las evidencias científicas presentadas es recomendable




### Para el personal de salud:

1. La higiene profunda de los baños de los pacientes.
2. La desinfección del equipo de protección antes de quitárselo.
3. El uso de equipo de protección completo.
4. La ventilación adecuada de las unidades de terapia intensiva.
5. No permanecer mucho tiempo frente a los pacientes.
6. La ventilación de todos los ambientes con circulación de pacientes y público.



### Para la población:

1. Higiene apropiada y constante de manos.
2. Utilizar barbijos al salir a la vía pública de las casas y no permanecer en lugares concurridos donde sea difícil mantener la distancia de 2 metros.
3. Ventilación adecuada del transporte público y otros lugares de aglomeración 

Sería indicado considerar ampliar el acceso a barbijos N95 en el futuro, ya que existe la posibilidad real de un rebrote.

---

*Trabajo de curaduría a cargo de Fernando Bravo Almonacid, Rolando Rivera Pomar y Tomás Santa Coloma.*

*La Fundación Alem es la organización oficial de la Unión Cívica Radical dedicada al análisis de los problemas públicos argentinos, la formación política de los miembros del partido y la promoción de los valores democráticos de la tolerancia y la paz.*

*Su comisión de ciencia y tecnología está integrada por especialistas en políticas de ciencia, tecnología y desarrollo con diversidad de orígenes, especialidades y campos de trabajo.*