

EDICIÓN ESPECIAL

# LOS J S DE LA CIENCIA

Revista Bimensual de Divulgación Científica del INHRR

**DOSSIER ESPECIAL:**

## **UN RECORRIDO POR LA PANDEMIA DEL CORONAVIRUS**



www.inhrr.revistadeDivulgacion

**UN MICROBIO CAMBIÓ  
EL ORDEN MUNDIAL**

# Revista de Divulgación Científica "Los Ojos de la Ciencia" Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Publicación Bimensual  
Fundada en 2020

Volumen 1- Número 4  
Año 2020

Caracas - Venezuela

Depósito Legal  
DC2020000095

ISSN:  
En proceso su solicitud

Diagramación y Montaje:  
Dr. Miguel Alfonzo Díaz

Dirección General de Docencia, Investigación y  
Extensión  
Dr. Miguel Alfonzo Díaz

Comité Editorial de Publicaciones de Divulgación

Subvencionada por el Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

Disponible en la Página Web:  
[www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)

Caracas, 2020

## Comité Editorial:

**Alberto Castro**

**Carlos Aponte**

**Eneida López**

**Luis Alberto Márquez**

**Adriana Martínez**

**Luisana Orta**

**Miguel Alfonzo Díaz**

**Yelitza Velásquez**

**Nicole Ramirez**

## Miembros del Consejo Directivo del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

**Dra. Lesbia Muro**  
Presidenta

**Dra. Marianela Padrino**  
Vice Presidenta

**Dr. Mauricio Vega**  
Primer Vocal

**Dra. María Martínez**  
Segundo Vocal

**Dra. Nuramy Gutiérrez**  
Tercer Vocal

Revista divulgativa del Instituto Nacional de  
Higiene "Rafael Rangel"

Editada por el Comité Editorial de  
Publicaciones de divulgación

Dirección de Docencia, Investigación y  
Extensión  
División de Información y Divulgación  
Científica

Dirección: Para suscripciones, canje y  
donación

Favor dirigirse a: Dirección de Docencia,  
Investigación y Extensión

División de Información y Divulgación  
Científica-Biblioteca

Instituto Nacional de Higiene "Rafael  
Rangel"

3° piso, Ciudad Universitaria  
Caracas 1010- Venezuela

Telef.: (58) 0212-219.16.36, 219.17.69  
Apartado Postal 60.412 Oficina del Este-  
Caracas

e-mail: [biblio@inhrr.gob.ve](mailto:biblio@inhrr.gob.ve)

[carlos.aponte@inhrr.gob.ve](mailto:carlos.aponte@inhrr.gob.ve)

[miguel.alfonzo@inhrr.gob.ve](mailto:miguel.alfonzo@inhrr.gob.ve)

Página web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)

# PRESENTACIÓN

La Revista divulgativa “Los Ojos de la Ciencia” del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” es una publicación bimensual de carácter científico. El objetivo de esta Revista es divulgar aquellos temas actuales del conocimiento científico, cuyos resultados pueden ser cambios del rumbo de la humanidad pero que están inmersos en grandes controversias, motivando al debate y a la reflexión. Los trabajos presentados son productos de la investigación en todas las áreas de las ciencias, realizada en el ámbito nacional e internacional.

Adicionalmente, esta publicación busca en darle el punto crítico de una ciencia que nunca ha sido ni será neutra ante las ideologías ni los intereses del Capitalismo y sus corporaciones trasnacionales.

La revista “Los Ojos de la Ciencia” presentará dife-



rentes secciones que tienen como características que todas están enlazadas con algunos elementos conceptuales relacionados con la visión, la óptica y la percepción del pensamiento crítico.

Secciones como **VISUALES**, la cual, nos brindará en cada número la o las imágenes del mundo científico y/o geográfi-

cas con una pequeña reseña de las fotos publicadas. Tendremos la sección **BAJO LA LUPA**, cuyos artículos tendrán un corte analítico de los diversos temas del mundo científico contemporáneo, algunos de gran controversia y otros, transcendentales para la humanidad.

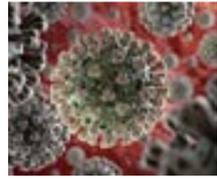
Asimismo, tendremos la sección de corte juvenil, denominada **MIRADA JUVENIL**, para los chamos y chamas, para aquellos que están en la etapa juvenil, quienes merecen ser acercados al mundo del conocimiento, no solamente para su formación, sino para darles respuestas para sus preguntas íntimas sobre el mundo, su mundo interior.

Hay otra sección que resaltaré en un contexto corto las **FRASES VISIONARIAS** de grandes científicos y pensadores del país y de la humanidad.

Por último, se presenta otra sección que les hará ver con otra óptica las noticias del mundo científico pero no le hará falta usar lentes (**SIN LENTES**) para descubrir nuevos detalles de las mismas.

**Comité Editorial**

# SUMARIO



8

## VISUALES

10



12

14

16

## BAJO LA LUPA



18

20

30

44

54



62



76

82

## FRASES VISIONARIAS

88



89

90

## SIN LENTES



92

93

94

95

Las medidas radicales, colectivas y voluntarias contra la pandemia del coronavirus que ha tomado el gobierno revolucionario de Nicolás Maduro, junto con un pueblo disciplinado, ha logrado obtener resultados impactantes presentando un bajo número de casos de la infección viral, que son pocos los países, que puedan reflejar similares valores de la ocurrencia, indicando que se tomaron las medidas correctas que han permitido controlar esta peligrosa pandemia viral.

Sin embargo, a pesar del comportamiento del aplanamiento de la curva para coronavirus que se ha observado en las últimas semanas en el país, los grandes medios de comunicación internacionales no han mostrado tales resultados, como si no existiese Venezuela, ocultando tales logros contra la epidemia. Esta es una prueba clara que continua la guerra mediática que tienen aplicando varios años estas grandes corporaciones informativas en contra del país.

Es por ello, que nuestros resultados sometidos a semejante

desinformación, son expuestos a dudas por los fake news dentro y fuera de nuestro territorio, además intentan crear una matriz de opinión donde se inculpa al Gobierno Nacional de ocultar por conveniencia política el "real" comportamiento de la pandemia, del "gran número" de casos positivos de coronavirus; o la reciente hipótesis que ha surgido en las redes sociales, que por ser un país que tiene décadas aplicando obligatoriamente la vacuna BCG a toda la población recién nacida, está produciendo por causas inmunológicas desconocidas, la baja expansión de la infección dentro de la población, pero no por las medidas que ha tomado el gobierno nacional de la cuarentena colectiva y seguimiento personalizado de los casos en todo el territorio nacional para obtener hasta ahora esta baja ocurrencia de casos.

Ante esta realidad, el Comité Editorial tomó la decisión de sacar una segunda edición especial sobre esta pandemia viral, tocando diversos enfoques, pero especialmente lo que se está haciendo en el país para controlar la pande-

mia, tema que consideramos es de vital importancia para la concientización del pueblo venezolano y la puesta en práctica todas las acciones posibles, para interrumpir la cadena de transmisión viral, tal como lo afirmó el primer mandatario del país, y romper el cerco comunicacional que se ha establecido sobre esta situación.

Reforzando esta idea, queremos mostrar en este número, mayores detalles del papel que está ejerciendo el INHRR durante esta pandemia, institución responsable por el MPPS de realizar el diagnóstico confirmatorio reconocido por la OMS como prueba de referencia para el Diagnóstico del COVID-19, mediante la técnica de Biología Molecular, denominada RT-PCR. Una enorme responsabilidad para todo el personal de la institución, todos centrados en cumplir esta importante misión para el país, desde el vigilante, el equipo de cocina, técnicos, chóferes, profesionales, el equipo directivo bajo la batuta de la Dra. Lesbia Muro, y todos conducidos por el ministro de salud, el Dr. Carlos Alvarado y

el presidente de la República.

A pesar de lo intenso del trabajo, hemos dado una respuesta oportuna, precisa y veraz de los resultados, bajo el marco de una ética profesional y patriótica. El pueblo venezolano debe tener la plena confianza que los resultados de los casos positivos de la pandemia publicados por el alto gobierno son reales.

Tal como lo expresamos en el número anterior, el conocimiento, el coraje y la inteligencia de todos y todas: gobierno, pueblo, profesionales, sin distinción de religión, clase social y posición política, saldremos airoso de esta situación, con la mínima cantidad de víctimas mortales y la menor afectación posible a nuestra economía.

Solo nos queda por decir, QUÉDATE EN CASA, debido a que es el único tratamiento que existe contra el coronavirus.

Comité Editorial

# — VISUALES —

A group of four people are shown from the chest up. They are all wearing face masks and safety vests. The person on the far left is a man with glasses and a blue mask, wearing a dark suit and a yellow safety vest. The person next to him is a man with glasses and a white mask, wearing a white shirt and a yellow safety vest. The person on the far right is a man in a military uniform with a black mask. The person in the center is a woman with glasses and a light blue mask, wearing a blue shirt and an orange safety vest. They are all holding red signs with white text. The background is a blurred outdoor setting.

*Nuestra mayor gloria no está en no caer nunca, sino en levantarnos cada vez que caemos.*

**Confucio**

*El que abandona todo por ser útil a su patria, no pierde nada y gana cuanto le consagra.*

**Simón Bolívar**



**SI ELLOS PUDIERON,  
¡NOSOTROS TAMBIÉN...!**

**Mucho esfuerzos, dolor, sacrificios, sin embargo fueron la solidaridad, la disciplina y el conocimiento usados con inteligencia, las claves que les permitieron triunfar...**

# LA NATURALEZA DESPIERTA CUANDO LA HUMANIDAD HIBERNA



**¿Dónde están?  
¿Dónde están mis  
victimarios?  
¿Cómo es posible andar  
por estos lares de  
sangre y muerte de mi  
especie?**

**¿Qué sucedió con  
esos seres, murieron,  
huyeron o solamente  
se guardaron ante  
la serena y profunda  
fuerza de la naturaleza?**

**¡Que vuelvan! ¡Que  
regresen pero más  
humildes, más humanos!**

**— VISUALES —**

## — VISUALES —

**LA REFLEXIÓN  
NECESARIA:**

**SI QUEREMOS  
SEGUIR EN  
ESTE PLANETA,  
DEBEMOS  
PARAR AL  
CAPITALISMO...**



# BAJO LA LUPA

## DOSSIER ESPECIAL:

# UN RECORRIDO POR LA PANDEMIA DEL CORONAVIRUS

**MSc Eneida López, Dr. Carlos Aponte y Dr. Miguel Alfonzo**

**Eneida López;** Bióloga (UCV), MSc Microbiología (LUZ). Forma parte de la dirección de Investigación del INHRR

**Carlos Aponte;** Educador (UCAB). MSc Microbiología (IVIC). PhD en Fisiología y Genética (INRA, Francia). Profesor UCAB. Director de Investigación, Desarrollo e innovación del INHRR

**Miguel Alfonzo** Biólogo (UCV). PhD Inmunología (Instituto Pasteur, París, Francia). Profesor Titular Facultad de Medicina (UCV). Director General del INHRR

**E**n esta oportunidad, queremos ofrecerles un dossier especial con diversos enfoques de la pandemia del coronavirus, cuya información es más amplia y aparecen nuevos elementos, por demás interesantes, para llevarles a ustedes en esta nueva edición como continuación de la **primera edición especial (número 3)** de la revista, haciendo énfasis sobre el caso Venezuela, cuyas medidas de cuarentena colectiva, voluntaria y radical, está arrojando resultados muy alentadores para la población venezolana, así como el seguimiento personalizado que ordenó el presidente de la República mediante la plataforma Patria, la cual nos permite obtener una “big data” de toda la información y beneficios que podemos obtener del perfil de salud de la población venezolana.

Analizaremos aspectos generales de la pandemia, los logros obtenidos sobre la pandemia hasta la fecha por parte de Venezuela, con evidencias científicas y epidemiológicas, analizando las medidas tomadas; el trabajo realizado por el MPPS, incluyendo el del INHRR, responsable para el

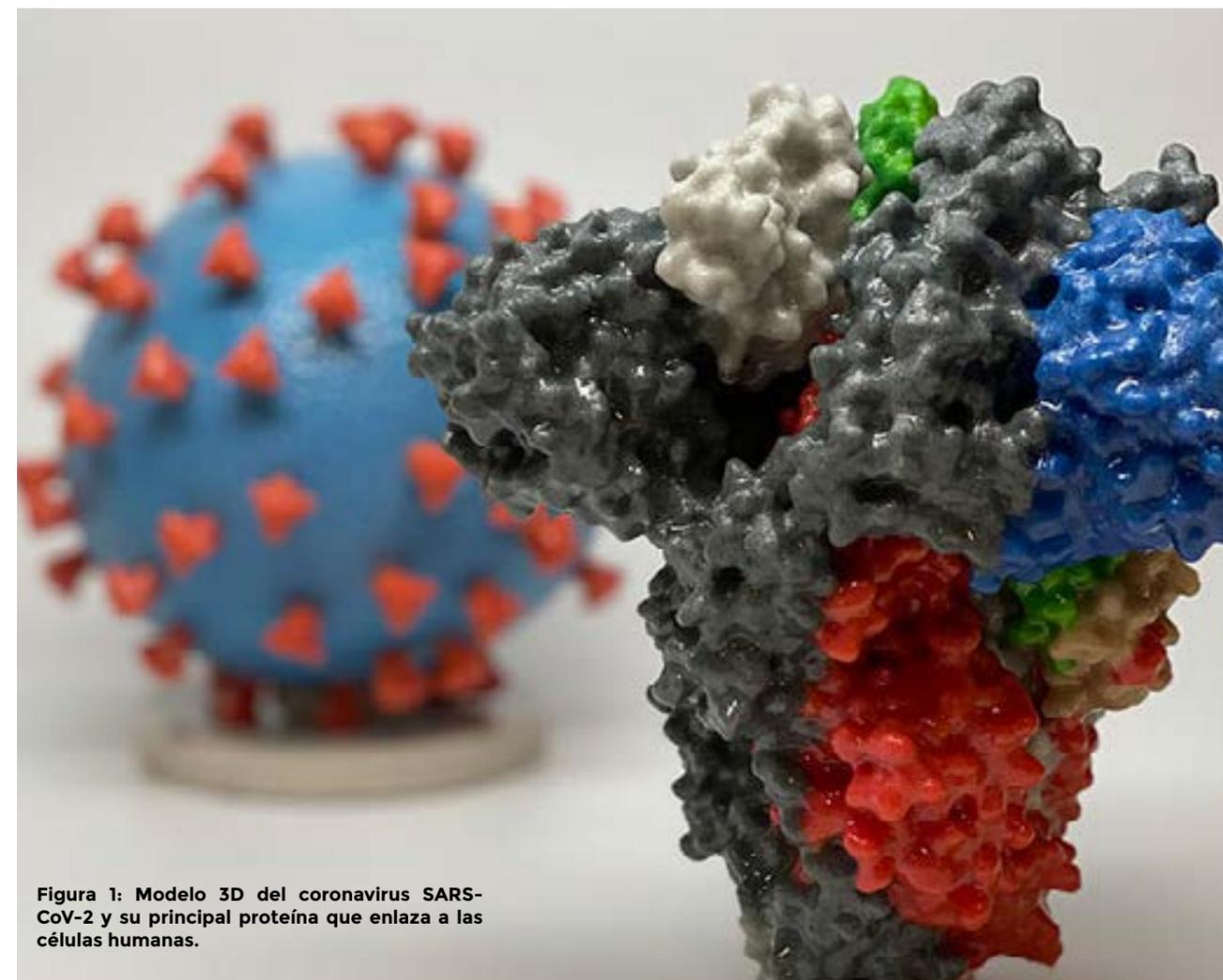


Figura 1: Modelo 3D del coronavirus SARS-CoV-2 y su principal proteína que enlaza a las células humanas.

diagnóstico del coronavirus por la técnica de RT-PCR, avalado por la OPS y reconocido por la Misión China que recientemente nos visitó. Además queremos visualizar lo que nos depara el futuro. a corto y mediano plazo, al llegar el momento de levantar la cuarentena, no solamente para el país sino para el globo terráqueo.

Adicionalmente, queremos profundizar en importantes temas, tales como el de los infectados asintomáticos, sus posibles mecanismos inmunológicos que están actuando para su protección contra la infección viral; así como el posible uso terapéutico del plasma proveniente de los convalecientes y sobre las propuestas de vacunas que se están desarrollando actualmente.

Finalmente, queremos analizar, desde la perspectiva de Albert Camus, el gran escritor sobre lo que implica una cuarentena en líneas de su libro “La peste”, reflejando que no es nada fácil para el ciudadano que vive bajo modernidad pero encerrado en su propia tecnología y soledad. Un tema cada vez más controversial del cómo llevar nuestro encierro de si mismo y encontrándonos con nuestros demonios, gracias a un virus, el cual, estamos seguros que cambiará el orden mundial.



**Figura 2:**  
Aislamiento social.  
Las personas  
permanecen en sus  
casas como medida  
de prevención.

tanciamiento social con absoluta responsabilidad. Otras medidas de distanciamiento incluye el evitar usar medios de transporte público muy congestionados, suspender las clases en colegios y universidades, así como los eventos públicos, entre otras.



## LA CURA DE LA PANDEMIA: EL DISTANCIAMIENTO SOCIAL Y LA CUARENTENA

Hasta ahora la OMS ha recomendado a los países tomar medidas de control que logren contener la expansión de la pandemia COVID 19, entre esas medidas de control destacan el distanciamiento social y la cuarentena, a pesar de los problemas negativos que estas medidas puedan tener desde el punto de vista económico y social <sup>(1)</sup> (**figura 1**).

El distanciamiento social, es el mantenimiento de una separación física entre una persona y otra cuando está fuera de la casa. Las personas deben respetar el estar separadas en un espacio de al menos dos metros de distancia entre ellas, además no debe formar grupos, se debe mantener alejado de lugares muy concurridos, y de reuniones masivas <sup>(2)</sup> (**figura 2**).

En relación al virus SARS-CoV-2, es de vital importancia que las personas que tienen un alto riesgo de cursar con una enfermedad grave, como por ejemplo los mayores de 60 años, o personas que tengan enfermedades de base, como diabetes, hipertensión, o problemas respiratorios, cumplan con este dis-

**Figura 1.** "Estamos en esta situación juntos. Y solamente podemos tener éxito juntos", expresó el doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus | Foto: EFE. Tomado de <https://www.telesurtv.net/news/oms-llama-intensificar-medidas-deteccion-covid-20200316-0029.html>.



La cuarentena, a su vez, es una medida epidemiológica que se utiliza para separar y restringir el movimiento de personas que pueden haber sido expuestas a una enfermedad contagiosa, pero que no tienen síntomas, con la finalidad de determinar si se enferman o no. Esas personas pueden o no, estar contagiadas y ser un foco de contagio para otras, por lo que se somete a la separación durante un

período de tiempo determinado, donde ya no es capaz de contagiar a otros <sup>(3)</sup>.

En el caso del coronavirus responsable de COVID-19, se separa por 14 días a la persona sospechosa de haber estado expuesta al virus sin saberlo (por ejemplo, cuando viaja o está en la comunidad donde hay casos), o que podría tener el virus sin presentar ningún síntoma.



**Figura 3.** La Ciudad de Whuan se ilumina al levantar las severas medidas tras 11 semanas de severo confinamiento. Tomado de: <https://www.telesurtv.net/news/china-wuhan-celebra-fin-cuarentena-coronavirus-20200407-0022.html>.

La cuarentena es una medida muy importante porque ayuda a limitar la propagación del virus causante del COVID-19.

Desde que el 31 de diciembre de 2019, antes de las vacaciones del Festival de Primavera de 2020, y del Año Nuevo Lunar chino, se notificó un grupo de casos de neumonía, causados por un patógeno desconocido en Wuhan, una ciudad de 11 millones de habitantes y el centro de transporte más grande de China (figura 3). Después que se identificó el virus como un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, que además se confirmó que el contagio ocurría de persona a persona y que era evidente la posibilidad de una rápida expansión de la enfermedad, se produjo una gran preocupación en el gobierno chino, debido a la proximidad del Festival de Primavera ("chunyun"). Este Festival genera anualmente alrededor de tres mil millones de movimientos de viaje durante ese período de vacaciones que tiene una duración de 40 días (4).

Como no existía ni existe aún, una vacuna ni un tratamiento farmacológico específico para COVID-19, tuvieron que utilizar una gran variedad de intervenciones de salud pública para controlar la epidemia, desde su origen. Se prohibió todo el transporte dentro y fuera de la ciudad de Wuhan desde las 10:00 h del 23 de enero de 2020, medida que un día después se extendió a toda la provincia de Hubei, medida esta que en términos de la población cubierta, parece ser el mayor intento de cordón sanitario en la historia de la humanidad (4).

El 23 de enero, China elevó su respuesta nacional de salud pública al estado de emergencia más alto: el nivel 1 de 4 niveles de gravedad de su Sistema de Emergencia, el cual está definido como un "incidente extremadamente grave" (4). Como parte de la respuesta nacional de emergencia se tomaron las siguientes medidas: prohibición de viajar a la ciudad de Wuhan, aislamiento de casos sospechosos y confirmados, suspensión del transporte público en autobús y tren subterráneo, se cerraron escuelas y lugares de entretenimiento, se prohibieron reuniones públicas. Además se realizaron controles de salud de los migrantes ("población flotante"), se prohibieron los viajes dentro y fuera de las ciudades, y la información fue ampliamente difundida. Además del uso obligatorio de tapa bocas, la cual es una medida acostumbrada en China, cuando hay riesgo de enfermedades tipo influenza. Sin embargo estas medidas estrictas, en China fueron duramente criticadas y hasta juzgadas como medidas en contra de los derechos humanos, pero la gravedad del COVID-19 y la cantidad de muertes y contagios en el mundo les ha dado la razón a China, sin embargo a pesar de que lograron controlar este brote, el gobierno sigue considerando esta pandemia un riesgo latente para su país.

Se han escrito diversos estudios que tratan de establecer la efectividad de las restricciones de viaje y las medidas de distanciamiento social para prevenir la propagación de la infección por SARS CoV-2, utilizando diferentes modelos matemáticos y estadísticos, pero a pesar que se han utilizado ampliamente para

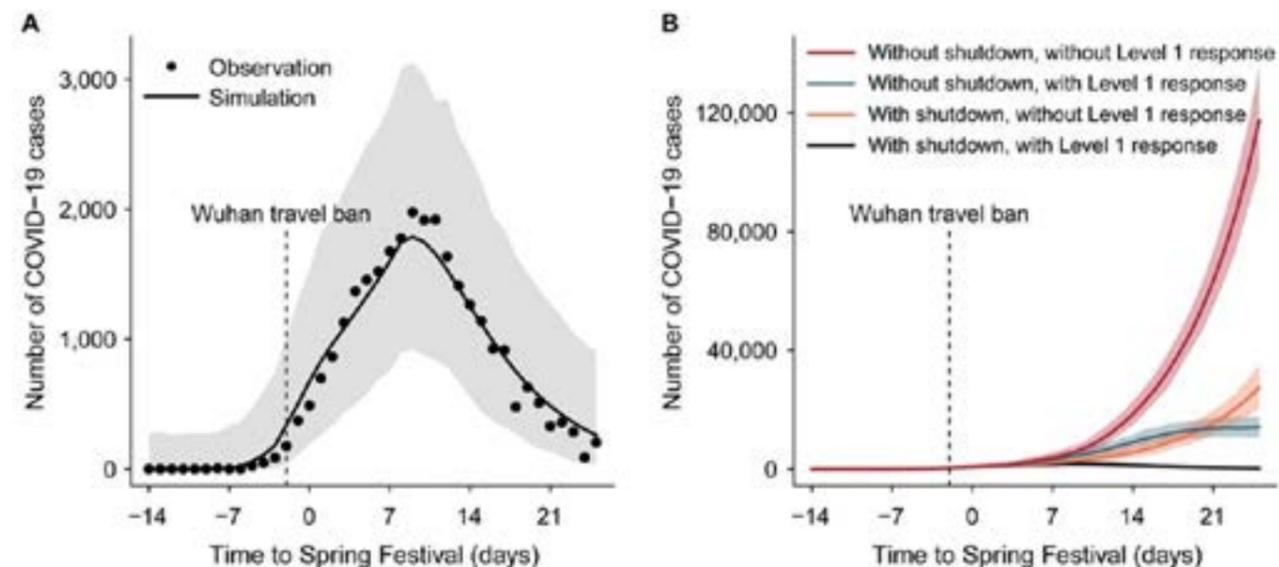


Figura 4. Muestra el papel de la intervención en el control del brote de COVID-19 a través de China excluyendo la ciudad de Wuhan. A) Modelo de epidemia (línea continua) ajustado a informes diarios de casos confirmados (puntos) sumados en 31 provincias de Hubei. B) Trayectorias epidémicas esperadas sin la prohibición de viajar de Wuhan (cierre), y con (verde) o sin (rojo) intervenciones realizadas como parte de la respuesta de emergencia nacional de Nivel 1. Las trayectorias con la prohibición de viajar Wuhan y con la intervención nivel 1 (negro) o sin la intervención (naranja). Las líneas verticales discontinuas en ambos paneles marcan la fecha de la prohibición de viajar de Wuhan y el inicio de la respuesta de emergencia, el 23 de enero. Las regiones sombreadas en A y B marcan las envolturas de predicción del 95%. <https://science.sciencemag.org/content/sci/early/2020/03/30/science.abb6105/F4.large.jpg>



Figura 5. Imagen de hospital en Estados Unidos, donde COVID-19 ha provocado una gran cantidad de casos y fallecidos. Imagen tomada de: <https://www.prensa-latina.cu/images/2020/marzo/20/coronavirus-fallecido-eeuu.jpg>

otras enfermedades, con este nuevo virus, no está totalmente claro (4).

Uno de estos trabajos fue el realizado por Huaiyu Tian y col. (4), quienes evaluaron los patrones de transmisión de coronavirus SARS CoV-2 y el impacto de las intervenciones mediante un análisis cuantitativo. La investigación se centró en determinar el papel de las restricciones de viaje y las medidas de control de transmisión durante los primeros 50 días de la epidemia de COVID-19 en China, desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 19 de febrero de 2020. Utilizaron la única base de datos geocodificados disponible, que contenía la intervención epidemiológica, el movimiento humano y las medidas de salud pública (no farmacéuticas) del COVID-19.

Estos datos incluyen el número de casos de COVID-19 reportados cada día, en cada ciudad de China, la información sobre 4.3 millones de movimientos humanos desde la ciudad de Wuhan, y datos sobre el momento y el tipo de medidas de control de transmisión implementadas en las ciudades de China (4).

Huaiyu Tian y col. (4), investigaron los posibles efectos de las medidas de control, en la trayectoria de la epidemia fuera de la ciudad de Wuhan y con el modelo propuesto calcularon la cantidad de casos que tendrían sin la prohibición de viajar de Wuhan o sin la respuesta de emergencia nacional. Este valor fue de 744,000 ( $\pm 156,000$ ) casos confirmados de COVID-19 que tendrían fuera de Wuhan antes del 19 de febrero, es decir el día 50 de la epidemia. Estos cálculos los realizaron comparando independientemente, cada una de las intervenciones y encontraron que el efecto sobre la disminución de casos, considerando la prohibición de viajar solamente, sería de 202,000 ( $\pm 10,000$ ) y considerando solamente la respuesta de emergencia nacional (sin la prohibición de viajar de Wuhan), sería de 199,000 ( $\pm 8500$ ) casos. (Ver Figura 4). Por lo

tanto, ninguna de estas intervenciones, por sí solas, habrían revertido el aumento de la incidencia para el 19 de febrero, pero la combinación de ambas intervenciones si explicaría el por qué se detuvo el aumento de la incidencia, limitando el número de casos confirmados a lo que se reportó 29,839 para esa fecha, (la estimación del modelo ajustado fue de 28,000 ± 1400 casos), es decir un 96% menos de lo esperado en ausencia de intervenciones (4). Con esto concluyen que las medidas de control de transmisión (no farmacéuticas) iniciadas durante las vacaciones del Festival de Primavera de China, que incluían la prohibición de viajar a la ciudad de Wuhan y la respuesta de emergencia nacional de Nivel 1, estaban fuertemente asociadas.

En conclusión, este análisis muestra que las medidas de control de transmisión (no farmacéuticas) iniciadas durante las vacaciones del Festival de Primavera de China, incluida la prohibición de viajar a la ciudad de Wuhan (medida sin precedentes) y la respuesta de emergencia nacional de Nivel 1, estaban fuertemente asociadas a un retraso en el crecimiento de la epidemia y una reducción en el número de casos durante los primeros 50 días de la epidemia de COVID-19 en China, aunque no necesariamente sean la causa de ello (4).

A pesar de estos resultados, los autores indican que el número de personas que desarrollaron el COVID-19 y por lo tanto el número de personas que fueron protegidas por estas medidas de control, no se conocen con precisión. Sin embargo, en vista de la pequeña fracción de personas que se sabe que han sido infec-

tadas antes del 19 de febrero (75,532 casos, 5.41 por 100,000 habitantes), es poco probable que el agotamiento de los susceptibles sea la explicación de la detención de la propagación de la infección y que el crecimiento



Figura 5. Datos comparativos de Corea del sur con otros países, donde se observa que mantuvieron aplanada la curva. Tomado de: <https://es.statista.com/grafico/21127/numero-acumulado-de-casos-del-covid-19-por-dias/>.

Casos	País	Casos	País	Casos	País
804.194	Estados Unidos	10.398	Ecuador	3.031	Argentina
204.178	España	5.044	Rep Dominicana	310	Sri Lanka
183.957	Italia	4.658	Panamá	296	Kenya
156.495	Francia	4.014	Finlandia	294	Guatemala
148.007	Alemania	3.977	Colombia	285	Venezuela
130.164	Reino Unido	3.618	Luxemburgo	268	Vietnam
95.591	Turquía	3.465	Sur África	258	Mali
84.802	Rusia	3.382	Bangladesh	254	Tanzania
40.956	Belgica	3.333	Egipto	237	Somalia
40.814	Brazil	3.186	Morroco	225	El Salvador

Tabla 1. Casos Confirmados Acumulados en países de diferentes continentes. 21 de Abril 2020. Fuente: Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

epidémico se haya revertido. Esto implica que una gran fracción de la población china sigue estando en riesgo de COVID-19; por lo tanto, restablecer las medidas de control es una posibilidad segura, si hay un resurgimiento de la transmisión (4).

No se pudo investigar el impacto de todos los elementos de la respuesta de emergencia nacional China, en este trabajo (4), pero sus análisis muestran que suspender el transporte público, cerrar lugares de entretenimiento y prohibir las reuniones, que se introdujeron en diferentes momentos y lugares, se asociaron con la contención general de la epidemia. Es probable que otros factores hayan contribuido con este control, los cuales serían básicamente: la medida de aislamiento de pacientes sospechosos y confirmados y sus contactos. Los autores no encontraron evidencia para asegurar que prohibir el viajar entre ciudades o provincias, redujo el número de casos de COVID-19 fuera de Wuhan y Hubei, tal vez porque las prohibiciones de viaje se implementaron después de la llegada de COVID-19, en lugar de anticiparse a ellas (4).

Las inferencias obtenidas en este estudio, no son productos de experimentos controlados sino de análisis estadísticos y matemáticos de la variación temporal y espacial de los informes de casos, movilidad humana y medidas de control de transmisión, por lo tanto se debe tener en cuenta esto cuando dicen que las medidas de control estuvieron fuertemente asociadas con la contención de COVID-19, evitando potencialmente cientos de miles de casos antes del 19 de febrero, día 50 de la epidemia. A me-

didada que se investigue mas sobre este virus que continúa propagándose en todo el mundo y que los resultados del control pueden replicarse en otros países, se podría probablemente determinar cuáles de las intervenciones son realmente efectivas (4).

Mientras la epidemia se contuvo en China, países que incluyen, Italia, España, Alemania, Francia, Inglaterra y Estado Unidos, han presentados un crecimiento exponencial de casos y lamentablemente de fallecidos (figura 5), a pesar de ser países con un sistema de salud robusto y con alto grado de desarrollo. Sus estados han visto colapsar sus sistemas de salud ante los ojos atónitos del mundo, que no esperaban ver esto en esos países con la cantidad de casos que muestran rápidamente, mientras que países de menor desarrollo y potencial económico han tratado de mantener la curva aplanada de casos, como Argentina o Venezuela (Ver tabla 1), otros países de América presentan cifras alarmantes y se relacionan probablemente a la tardanza en adoptar medidas de control como Brasil y Ecuador. Esto nos induce a pensar que realmente las medidas tomadas por China han resultado efectivas, pero además si analizamos lo ocurrido en otros países que también han conseguido frenar esta pandemia, como es el caso de Corea del Sur, podremos comparar cómo lo lograron y comprender por qué el gobierno de la República Bolivariana de Venezuela tomó las medidas adecuadas para nuestro país, por qué debemos seguirlas manteniendo y evaluando. Por otro parte, esas medidas se tomaron apenas se conoció que teníamos casos importados. Si continuamos manteniendo la curva de casos aplanada, pudiéramos ser ejemplo para los países de la región que lamentablemente se están viendo azotados por COVID-19 (Ver tabla 2).

Corea del sur, se convirtió rápidamente en uno de los países más afectados con COVID-19, desde el primer caso presentado el 20 de Enero, pero lograron controlar la epidemia. En Corea los casos empezaron a crecer de una manera exponencial, desde el 19 de febrero de 2020, llegando a reportar un total de 6.284 casos confirmados, incluidos 42 muertes al 6 de marzo según los Centros de Control y Prevención de Enfermedades

(KCDC)<sup>(5)</sup>. El epicentro del COVID 19 en Corea del Sur, se identificó por el brote en Daegu, una ciudad de 2.5 millones de habitantes, aproximadamente a 150 millas al sur-este de Seúl <sup>(5)</sup>. El brote fue relacionado con un caso que produjo una gran difusión del virus, llegando a obtenerse un incremento de más de 3.900 casos secundarios, todos derivados de los servicios de la iglesia de esa ciudad, lo que representó un 55% del total de casos <sup>(5)</sup>.

de el 17 de Marzo 2020. Esto significa que el ejecutivo y las autoridades de salud deben estar en alerta máxima y el pueblo de Venezuela debe tomar conciencia del riesgo que se corre de perder el trabajo, tan arduo, de contención del COVID-19 por la irresponsabilidad de pocos o inclusive de una sola persona, como sucedió con el grupo de casos de la Iglesia en Corea del Sur, donde una sola persona contagiada con el virus, logró incrementar la tasa de casos de una manera exacer-

Pais	Fecha 1er. Caso	Fecha Inicio medidas de control (Cuarentena)(*)	Nº de Casos al 19 de Abril 2020 (**)	Nº de Fallecidos (**)
Argentina	3 de marzo	20 de marzo	2839	132
Chile	3 de marzo	19 de marzo	10888	133
Paraguay	7 de marzo	30 de marzo	206	8
Bolivia	11 de marzo	22 de marzo	520	32
Brasil	26 de febrero	17 de marzo	365699	2347
Perú	6 de marzo	15 de marzo	14420	348
Ecuador	1 de marzo	17 de marzo	9468	474
Colombia	6 de marzo	25 de marzo	3621	166
Venezuela	13 de marzo	17 de marzo	228	9

**Tabla 2. Casos acumulados confirmados para COVID-19 y fallecidos al 20 de abril del 2020 comparando la fecha de reporte del primer caso y del inicio de las medidas de control epidemiológico, por país. (\*) Fuente BBC (7) y (\*\*) Fuente OMS 21 de Abril 2020 (8).**

A este hecho de grupo se sumaron, otros tres grupos de casos asociados uno al hospital Chundo Daenam en la Ciudad de Chungdo-gun (118 casos), otro producido por un grupo de danzas en el gimnasio de Cheonan en Chungcheongnam-do (92 casos), y un grupo de Peregrinación a Israel en Gyeongsangbuk-do (49 casos) <sup>(4)</sup>.

Estos 4 grupos se convirtieron en la fuerza motriz principal de la COVID-19 en Corea del Sur. Es relevante destacar esta situación de grupos que se convierten en dispersores de la enfermedad llegando a convertirse en la fuerza que genera el incremento de casos, y ha estar alertas porque en nuestro país se están presentando casos en diferentes grupos bien reconocidos.

Recientemente, al escribir este artículo (19 de Abril 2020), se denunció 41 casos acumulados en una escuela de beisbol en el Estado Nueva Esparta, producto de no cumplir con las medidas de aislamiento social y cuarentena decretada por el ejecutivo Nacional des-

bada (lo que se ha denominado un super contagiador o super esparcidor).

Es de hacer notar que también a la transmisión se vió favorecida por producirse en entornos confinados que incluyeron un hospital y una iglesia en la ciudad de Daegu. Estos eventos de super propagadores se informaron anteriormente durante el brote de MERS de 2015 en Corea del Sur (Cowling et al., 2015, citado por 5). La amplificación de MERS en el entorno hospitalario ha sido asociada también, con retrasos en el diagnóstico, lo que aumenta la ventana de oportunidad para la generación de casos secundarios.

Esto subraya la necesidad de pruebas rápidas, detección de casos y rastreo de contactos activos para aislar individuos infecciosos <sup>(5)</sup>. Estas últimas medidas, también ha sido implementado por el gobierno nacional, lo que confirma que hasta ahora hemos seguido pautas de control que tienen un basamento científico y son producto de la experiencia de otros países que están superando esta pandemia y de algunos que también superaron brotes tan graves como el MERS.

El gobierno coreano, reportan Eunha Shim y col. <sup>(5)</sup>, para responder al creciente número de casos de COVID-19, reportados en el país, elevó el nivel de alerta COVID-19 al más alto nivel (Nivel 4) el 23 de febrero 2020, a fin de facilitar la implementación de medidas integrales de distanciamiento social, incluyendo además mejores medidas de control de infecciones en hospitales, restringiendo el transporte público, cancelando eventos y retrasando el inicio de las actividades escolares (Kim, 2020, citado por 5).

El objetivo fundamental del trabajo publicado por Eunha Shim y col.<sup>(5)</sup>, fue utilizar un modelo matemático parametrizado con series de casos del brote de COVID-19 en Corea del sur, para investigar la transmisión potencial y la gravedad de COVID-19 en ese país. Trabajaron con los primeros datos de casos locales e importados reportados hasta el 26 de febrero 2020, emplearon el número de reproducción básico, denotado por  $R_0$ , el cual se aplica al comienzo de un crecimiento exponencial de la epidemia, considerando que se tiene una población totalmente susceptible y en ausencia de medidas de salud pública y cambios de comportamiento. Calcularon igualmente, el número de reproducción efectiva ( $R_t$ ), que cuantifica el tiempo potencial dependiente de la transmisión. Este parámetro epidemiológico clave, rastrea el número promedio de casos secundarios generados por caso a medida que el brote progresa en el tiempo. Los valores constantes de  $R_t$  por encima del valor 1, indican transmisión sostenida de la enfermedad, mientras que los valores de  $R_t < 1$  no son compatibles con la transmisión sostenida y se esperaría que la cantidad de casos nuevos siga una tendencia descendente<sup>(5)</sup>.

Estos autores realizaron este estudio, basados en los resultados obtenidos en lugares como Singapur y Hong Kong donde la realización intensiva de pruebas y las intervenciones basadas en casos hasta ahora, formaban la pieza central de los esfuerzos de control <sup>(5)</sup>. Muchos otros países están adoptando medidas denominadas de "distanciamiento social", cerrando escuelas y lugares de trabajo y limitando el tamaño de las reuniones con el objetivo de reducir la intensidad máxima de la epidemia ("aplanar la curva"), reducir el riesgo de

colapsar los sistemas de salud y ganar tiempo para desarrollar tratamientos y vacunas <sup>(5,6)</sup>.

En el trabajo presentado por Stephen y col <sup>(6)</sup>, donde citan a diferentes autores, tratan de explicar cómo pudo lograr con el distanciamiento social, la reversión de la epidemia en China, para que esto haya ocurrido el número de reproducción efectiva debe haber disminuido, en al menos, un 50-60%, suponiendo un valor de referencia  $R_0$  entre 2 y 2.5. Algunos autores lograron hacer cálculos en sus modelos que logran bajar a estos porcentajes (50-60%), pero no está claro que tan bien estos descensos en  $R_0$ , podrían generalizarse en otros entornos como lo observado según datos recientes de Seattle, que sugieren que el número de reproducción básica solo ha disminuido a aproximadamente 1.4, o en aproximadamente 30-45% suponiendo un  $R_0$  de referencia entre 2 y 2.5.

Por otra parte plantean que es posible que las medidas de distanciamiento social deban durar meses para controlar efectivamente la transmisión y mitigar la posibilidad de resurgimiento <sup>(6)</sup>. Sin embargo es necesario acotar que no es tan fácil asumir estas conclusiones cuando se tienen elementos multifactoriales como en el caso de esta pandemia COVID-19.

Estudios de aplicación de modelos y la experiencia del brote de Wuhan muestran que las capacidades de atención crítica en los hospitales, incluso en países de altos ingresos, pueden ser superarse muchas veces, si las medidas de distanciamiento no se implementan de manera rápida y con suficiente rigor <sup>(6)</sup>.

Para aliviar estos problemas, los enfoques para aumentar la capacidad de atención crítica, han incluido la construcción rápida o la reutilización de instalaciones hospitalarias y la consideración de una mayor fabricación y distribución de ventiladores <sup>(6)</sup>. La aplicación de tratamientos que reduzcan la proporción de infecciones que conducen a enfermedades graves, podría tener un efecto similar, al reducir la carga sobre los sistemas de salud.

Stephen y col <sup>(6)</sup> identificaron factores correspondientes al virus, ambiente e inmunológicos que en combinación determinarán la

dinámica del SARS-CoV-2. Estos autores integraron sus hallazgos en un modelo matemático para proyectar escenarios potenciales para la transmisión del SARS-CoV-2 a través de los períodos de pandemia y pospandemia e identificaron los datos clave que aún se necesitan, para determinar en que escenarios es probable que se desarrolle. Utilizando su modelo, evaluaron la duración e intensidad de las medidas de distanciamiento social que podrían ser necesarias para mantener el control del SARS-CoV-2, en los próximos meses, bajo las capacidades de cuidados críticos existentes y ampliadas en los Estados Unidos. Indican que el distanciamiento altamente efectivo podría reducir la incidencia de SARS-CoV-2, lo suficiente como para hacer posible una estrategia basada en el rastreo de contactos y la cuarentena, como en Corea del Sur y Singapur <sup>(6)</sup>.

Estos autores explican que el distanciamiento prolongado, incluso si es intermitente, puede tener consecuencias económicas, sociales y educativas profundamente negativas, por ello su intención no es respaldar tales políticas, sino identificar las trayectorias probables de la epidemia bajo enfoques alternativos, identificar intervenciones complementarias como expandir la capacidad de la UCI y encontrar tratamientos para reducir la demanda de la UCI, además de estimular ideas innovadoras para expandir la lista de opciones para poner la pandemia bajo control a largo plazo.

Igualmente, plantean que no están tomando una posición sobre la conveniencia de estos escenarios, dada la carga económica que puede imponer el distanciamiento sostenido, pero que han observado la carga potencialmente catastrófica sobre el sistema de salud que se predice, si el distanciamiento es poco efectivo y / o no se mantiene durante el tiempo suficiente. Es importante, concluyen, que es urgente que se realicen estudios serológicos longitudinales, para determinar el alcance y la duración de la inmunidad al SARS-CoV-2, y la vigilancia epidemiológica debe mantenerse en los próximos años para anticipar la posibilidad de resurgimiento de casos <sup>(6)</sup>.

### Las medidas de control en las Américas

En América Latina los países están tratando de enfrentar el COVID-19, tomando acciones

que busquen contener la propagación del mismo para evitar el colapso de sus sistemas de salud. Estas medidas son muy diferentes entre los países, igualmente se ha observado como también difieren en el número de casos y de fallecidos que están reportando actualmente (**Tabla 2**).

Hay países que por no presentar casos no habían tomado previsiones como Nicaragua, hasta los que han tomado medidas muy restrictivas y obligan a las personas a cumplirlas bajo modalidades de toque de queda, como Bolivia <sup>(7)</sup>. La Corte Suprema Federal ha señalado, al menos dos veces, que los Estados tienen la autonomía para mantener sus decisiones, con respecto a la aplicación de medidas de contención <sup>(7)</sup>, sin embargo la OMS y se ha repetido por diferentes líderes mundiales, que la solidaridad es importante y que se debe trabajar unidos.

A pesar que los países de América del Sur, reportaron sus primeros casos desde el 26 de febrero y antes del 15 de marzo, pero como se puede observar en la **Tabla 2**, el reporte de casos acumulados y de fallecidos es bastante heterogéneo, mostrando Brasil, Chile, Perú y Ecuador la mayor cantidad de casos confirmados y de fallecidos.

Brasil comenzó a implementar medidas de control y cuarentena 20 días después de reportar el primer caso y es el que tiene el mayor número de casos y de fallecidos de la región. Le siguen Chile y Ecuador, Chile a pesar de haber tomado medidas de control 7 días después de reportado el primer caso, venía con problemas sociales y políticos, con protestas masivas en reclamo de sus derechos, lo que podría explicar esos números tan altos de casos.

Por otra parte Ecuador tardó 16 días en tomar medidas de control y cuarentena, debido probablemente a la crisis política y social, que también obligaron a su ministro de salud a renunciar, indicando que no tenía el apoyo suficiente del ejecutivo y la información que llega de sitios como Guayas son realmente lamentables.

La república Bolivariana de Venezuela fue el primer país en adoptar rápidamente (dos días

después de reportado el primer caso), medidas de control social, y cuarentena. También el Estado ordenó el uso obligatorio de tapabocas (Barbijo), para salir a las calles. Venezuela hasta ahora mantiene la curva aplanada de casos, y está en alerta por la reciente presentación de casos concentrados en municipios bien identificados de grupos puntuales, como el producido en el Estado Insular de Nueva Esparta.

Estos casos se están investigando para determinar su origen y continuar con las medidas de control que considere necesario el Estado Venezolano para a mantener la curva aplanada y evitar el colapso de nuestro sistema de salud y por supuesto el incremento innecesario de fallecidos.

### Referencias.

1. WHO. COVID-19 Strategy update. 14 April 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0\\_8&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020.pdf?sfvrsn=29da3ba0_8&download=true).
2. CDC. Social Distancing, Quarantine, and Isolation. [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html).

3. Michigan Department of community health. 2013. [https://www.michigan.gov/documents/michiganprepares2/Isolation\\_and\\_Quarantine\\_Facts\\_-\\_Spanish\\_428157\\_7.pdf](https://www.michigan.gov/documents/michiganprepares2/Isolation_and_Quarantine_Facts_-_Spanish_428157_7.pdf).

4. Huaiyu Tian<sup>1,\*</sup>, Yonghong Liu<sup>1,\*</sup>, et all. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China Science 31 Mar 2020: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/30/science.abb6105>.

5. Eunha Shim, Amna Tariq, Wongyeong Choi<sup>1</sup>, Yiseul Lee, Gerardo Chowell. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. International Journal of Infectious Diseases. [https://www.researchgate.net/publication/339597527\\_Transmission\\_potential\\_of\\_COVID-19\\_in\\_South\\_Korea](https://www.researchgate.net/publication/339597527_Transmission_potential_of_COVID-19_in_South_Korea).

6. Stephen M. Kissler<sup>1,\*</sup>, Christine Tedijanto<sup>2,\*</sup>, Edward Goldstein<sup>2</sup>, Yonatan H. Grad<sup>1,†,‡</sup>, Marc Lipsitch<sup>2</sup>. 2020. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science 14 Apr 2020: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/14/science.abb5793>.

7. BBC de Londres . 15 de Abril 2020. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-52248497>

8. WHO.20/04/2020. <https://covid19.who.int/>.

## E.L.

# LOGROS DE VENEZUELA CONTRA LA PANDEMIA

## ¿MITOS O REALIDAD?

### INTRODUCCIÓN.

Al inicio hubo mucha incertidumbre, temor y ansiedad en la población venezolana con las medidas tomadas por el presidente Nicolás Maduro ante el anuncio de los primeros casos positivos de coronavirus (SARS-CoV-2), provenientes de viajeros que llegaban de países donde el foco infeccioso estaba ya instalado y creciendo exponencialmente. Estamos hablando del lunes 16 de marzo, a las 5 am, se iniciaba lo que el presidente Maduro denominó en cadena nacional de radio y televisión como una “cuarentena social” para la región 1 de las Zonas de Defensa Integral (ZDI) de Venezuela: allí donde se han detectado incidencias mayores del nuevo coronavirus, que consiste en la ciudad de Caracas (Distrito Capital) y los estados Apure, Cojedes, La Guaira, Miranda, Táchira y Zulia.

A partir de allí, todo el país ha estado pendiente del ascenso del número de los casos positivos y el número de fallecimientos por el COVID-19 que se anuncian diariamente en cadena nacional (figura 1), cuyos valores han tenido un comportamiento acorde a la hipótesis que ha manejado el alto gobierno desde el principio, es decir, a medida que se tomaran medidas sociales más radicales y rápidas como el **distanciamiento social** y la **contención**, se evitaría un crecimiento exponencial de la expansión viral entre la población.

Los resultados hasta ahora obtenidos fueron reconocidos por el último informe de la OMS ante la eficiencia que se ha observado de estas medidas.

Estas sabias decisiones, basadas en criterios científicos, diferentes en cuanto al tiempo de aplicación, a las tomadas por otros gobiernos occidentales, refleja claramente la crisis global generada por el COVID-19, la cual, se ha transformado en un escenario de lucha entre modelos políticos y sociales.

Venezuela, con una visión colectiva y anteponiendo a la gente de las *leyes del libre mercado* ha tomado decisiones vitales que están rindiendo sus frutos. La pandemia del siglo XXI ha ido desnudando la fragilidad de los países que abrazaron la tesis neoliberal y la fortaleza de aquellos que priorizaron la posición del Estado y el uso de la tecnología para organizar a la sociedad frente a una contingencia inesperada y peligrosa.

### 1. EL APLANAMIENTO DE LA CURVA.

Tal como se observa en la figura 2, si se logra aplanar la curva del número de infecciones por coronavirus, evitando que se llegue a la fase exponencial, existe una gran probabilidad de no saturar la capacidad del sistema de salud del país. A medida que se reduzcan las infecciones por disminución del contacto (principal vía de transmisión del SARS-CoV-2), tal como se muestra en la figura 3, nuestros



Figura 1: El presidente Nicolás Maduro en Consejo de Estado para la toma de decisiones en contra de la pandemia del coronavirus.

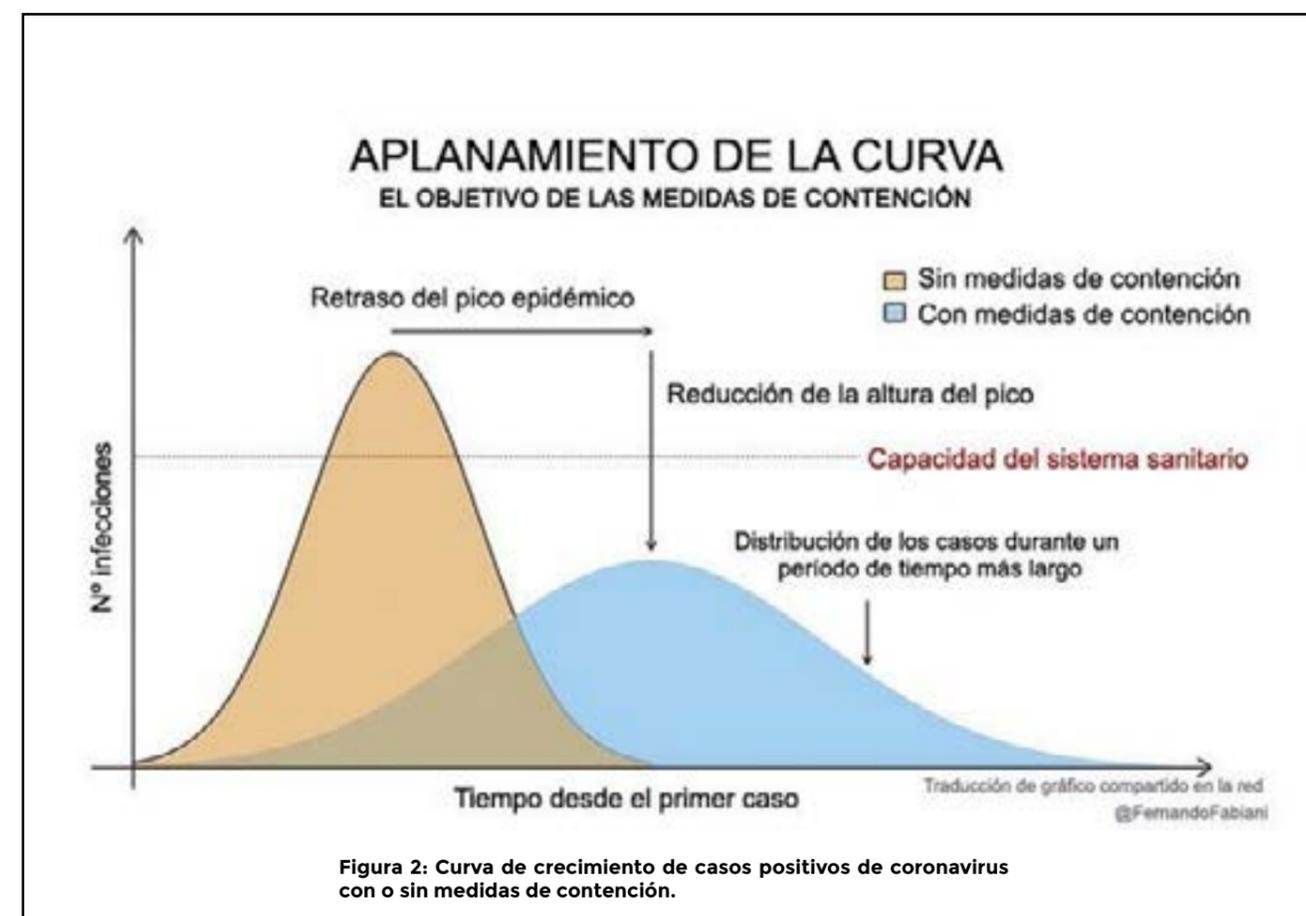


Figura 2: Curva de crecimiento de casos positivos de coronavirus con o sin medidas de contención.

sistemas sanitarios serán capaces de gestionar los casos mucho mejor, reduciendo de esta manera la tasa de letalidad. Si logramos extender este comportamiento de la epidemia en el tiempo, llegaremos a un punto en el que la sociedad podrá ser vacunada, eliminando todo el riesgo a la vez.

Los portavoces del organismo internacional han escalado en sus llamados de alarma a medida que la pandemia se desarrolla: "No asuma que su comunidad no se verá afectada (...) Hay muchas cosas que todos los países pueden hacer. Las medidas de distanciamiento físico, como la cancelación de eventos deportivos, conciertos y otras grandes reuniones, pueden ayudar a retrasar la transmisión del virus. Pueden reducir la carga sobre el sistema de salud". Palabras dichas por el Director de la OMS que se *las llevaron con el viento* por parte de algunos gobiernos.

Se pueden contar con los dedos de una mano los países que escucharon, al inicio de la pandemia, estas recomendaciones de la OMS: Muchos de los países las implementaron tardíamente. Es por ello que somos testigos como en los países occidentales, el establecimiento de cuarentenas estrictas ha llegado tarde y los sistemas de salud se han visto colapsados e inundados.

Hasta la fecha de hoy (12 de abril), los casos totales de personas infectadas en Venezuela llegan a 181 después de casi 30 días desde el inicio de los dos primeros casos, tal como se observa en la **figura 4**. Sin embargo, se puede constatar en el gráfico que el comportamiento de la curva de infección no se reflejan similarmente en aquellos países de Suramérica (Brasil y Colombia) que no tomaron rápidamente las medidas epidemiológicas drásticas, a pesar que tuvieron tiempo suficiente, provocando el descontrol de la pandemia, la cual



**Figura 4: Curvas de la tasa de prevalencia de coronavirus de Venezuela, Colombia y Brasil (12-04-2020).**

está creciendo exponencialmente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su más reciente informe sobre el manejo de la pandemia del Covid19, destacó la curva aplanada que mantiene Venezuela, gracias a la cuarentena social decretada por el Ejecutivo, de manera temprana.

## 2. UN ARMA LETAL CONTRA CORONAVIRUS: EL SISTEMA PATRIA.

Desde los primeros dos casos clínicamente diagnosticados, Venezuela ha aplicado medidas drásticas de protección que se apegan a los modelos exitosos conocidos y aplicados en China y otros países de Asia, también avalados por la Organización Mundial de la Salud. Pero más allá de la importación de medidas y de recurrir a expertos de otros países, Venezuela se está apoyando en su propio sistema de protección popular y colectiva, fundando en los años de gobierno de Hugo Chávez y profundizado en los años de liderazgo de Nicolás Maduro.

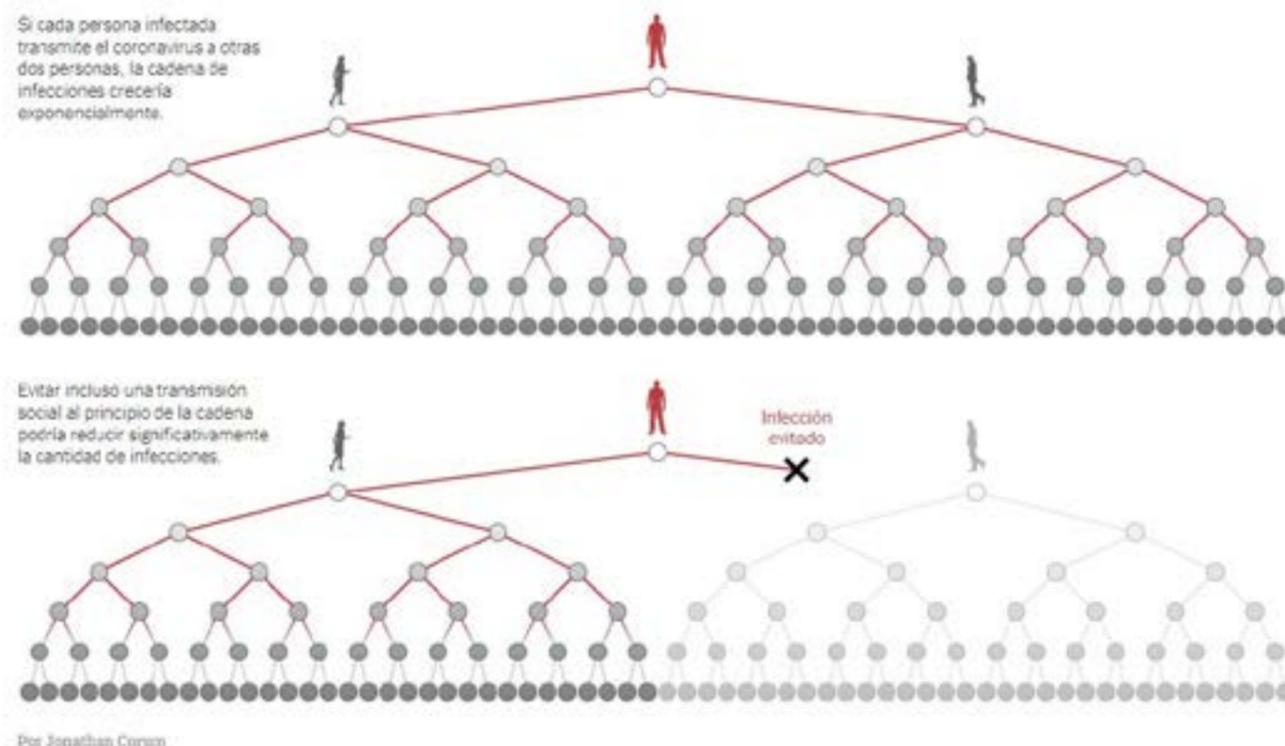
Lanzado en 2017, la **Plataforma Patria** comenzó como un esfuerzo por centralizar en una única base de datos a los millones de beneficiarios del conjunto de las políticas sociales desplegadas por el Gobierno venezolano, vinculadas al Carnet de la Patria, donde ya son 20 millones de personas las incorporadas (**figura 5**).

Con este mecanismo, el gobierno de Nicolás Maduro le ha tomado el pulso a la vida social y económica del país, ha mejorado la administración de los recursos y los ha redirigido de forma precisa a los sectores más vulnerados por la guerra, desligándose de la gestión burocrática tradicional y de los escollos que impone un formación estatal signada por el burocratismo y las trampas del rentismo.

Cabe destacar que este sistema no funciona de forma unidireccional. La población, a su vez, moldea las políticas del Estado transmitiendo información vital sobre los planes de contención, indicando los factores

### Cortar un eslabón en la cadena de transmisión

Un diagrama de árbol simple muestra cómo limitar los contactos temprano puede prevenir muchas infecciones.



**Figura 3: Esquema del corte de la cadena de transmisión de la infección viral y sus beneficios.**



**Figura 5: La aplicación de la plataforma Patria en la pandemia del coronavirus.**



Figura 6: La aplicación de medidas sanitarias en conjunción con la unión cívico-militar.

que deben ser consolidados y alertando sobre las fallas que se presentan. Se trata de un mecanismo novedoso de contrapoder, de gestión inteligente de recursos escasos en el marco del bloqueo y de coordinación política directa con la organización popular y social del pueblo.

Aunque surgió en un contexto determinado por la ruptura de las cadenas de suministro alimentario y para fortalecer a los CLAP, el Sistema Patria ha fortalecido las líneas de defensa nacional y ha dotado al país de un instrumento para coordinar acciones sociales y políticas a gran escala en situaciones de estrés y conflicto.

Esta noción de anticipación y prevención, ha posibilitado que en medio de la pandemia, el Sistema Patria se transforme en un instrumento de detección temprana, geolocalización de contagios y definición de planes de contingencia para frenar la curva expansiva del virus.

Figura 6: Visita casa por casa en búsqueda de casos positivos de coronavirus en barrios de Caracas.

En tal sentido, desde la plataforma se ha lanzado una encuesta (con preguntas que están bajo los criterios de la OMS) para evaluar síntomas del Covid-19 y además, abrir el acceso a ayudas económicas en medio de la cuarentena. Así, el Estado obtiene información vital para conocer el alcance geográfico de posibles



casos de contagio, la severidad de los mismos y así tomar medidas efectivas, que involucren a la colectividad (figuras 6) y el seguimiento de los casos sospechosos de forma personalizada (figura 7).

La encuesta ha dado sus primeros resultados, demostrando su eficacia como método de detección temprana. El presidente Nicolás Maduro, durante su alocución del 22 de marzo, anunció que han respondido 10 millones 965 mil 519 venezolanos, más de la mitad de quienes están inscritos en el Sistema Patria. Con esta información, 17 mil 570 personas han sido visitadas de las 21 mil en total que serán examinadas bajo el programa de aplicación de tests de prevención. Un total de 135 personas han sido trasladadas a los Centros de Diagnóstico Integral para realizarles las pruebas de despistaje del SARS-COV-2.

## 2.1 LAS PRUEBAS RÁPIDAS, UN RETO POR CUMPLIR.

Tal como mencionamos anteriormente, a la par del establecimiento de cuarentenas, la OMS recomienda la realización de la mayor cantidad de test para determinar, con la mayor precisión posible, la cantidad de contagiados existentes. Con esta información, los sistemas de salud se pueden preparar de mejor manera y las medidas de distanciamiento físico logran ser más efectivas para frenar los contagios.

Con estas medidas pueden ayudar a hacer que las epidemias sean manejables. Medidas específicas y focalizadas. Pero para suprimir y controlar las epidemias, los países deben aislar, probar, tratar y rastrear. Si lo hacen, las cadenas de transmisión pueden continuar a un nivel bajo, afirmó hace algunos días el director general de la OMS, **Tedros Adhanom**.

Hace pocos días, la OMS reforzó su llamado en este sentido. Específicamente el director **Adhanom** indicó: “Debemos realizar tests a cada persona que note síntomas de Covid-19 para que, si da positivo, podamos aislarlas de inmediato (...) Incluso los casos más leves deben ser puestos en aislamiento. El portavoz agregó: “Tenemos un mensaje simple para todos los países: prueba, prueba, prueba, (sin pruebas) los casos no podrían aislarse y la cadena de infección no se rompería”.

En este sentido, el presidente Nicolás Maduro, no conforme con la cuarentena social y la contención, decidió el uso masivo de las pruebas rápidas usando la plataforma Patria. A través de ella se puede obtener una big data, producto de una encuesta, identificar los posibles casos positivos. Con la participación de más de 20 mil profesionales de la salud del programa Barrio Adentro, con la Misión Cubana, los estudiantes del último año de medicina, se han avocado a buscar casa por casa, gracias a la big data, los posibles pacientes para realizarles las pruebas rápidas y el chequeo médico integral.

El uso de esta herramienta evita que las personas salgan de sus casas para diagnosticarse (colocando en riesgo de contagio a otros), al mismo tiempo que le indica al sistema de salud dónde y con qué intensidad zonificar la atención primaria de casos leves o severos.

De esta forma, se corta la cadena de transmisión del virus, se focaliza la atención médica, se ahorran recursos sanitarios (como kits de pruebas y otros insumos) y se establece una jerarquía de prioridades de acuerdo a la información suministrada, la cual indicará qué zonas atender, cuáles hospitales fortalecer y donde reforzar las medidas de aislamiento.



PAÍS	TOTAL CASOS CONFIRMADOS	MUERTOS	RECUPERADOS	TOTAL TESTS
Brasil	18,176	957	173	62,985
Chile	5,972	57	1,274	68,353
Perú	5,256	138	1,438	48,435
Ecuador	4,965	272	339	19,102
Colombia	2,223	69	174	34,910
Argentina	1,894	79	365	14,850
Uruguay	473	7	206	6,856
Bolivia	268	19	2	591
<b>Venezuela</b>	171	9	84	<b>139,282</b>
Paraguay	129	6	18	2,262
Guyana F.	83	0	43	Desconocido
Guyana	37	6	8	145
Surinam	10	1	4	Desconocido
I. Malvinas	5	0	1	137
<b>TOTAL:</b>	<b>39,662</b>	<b>1,620</b>	<b>4,129</b>	

Tabla 1: Reporte de la OMS (09-04-2020) de los datos estadísticos de la pandemia de coronavirus en países de Suramérica, incluyendo el número de pruebas rápidas realizadas dentro de la población.

Ya para el 09 de abril se ha obtenido grandes resultados en la aplicación de estas pruebas rápidas en la población venezolana, según un reporte oficial de la OMS, tal como se detalla en la **tabla 1**. Se han realizado 139.282 pruebas para el 09 de abril, superando con creces a países vecinos, que a pesar de presentar valores exponenciales de la pandemia viral, la cantidad de pruebas rápidas realizadas es mucho menor.

En conclusión, contrario a lo realizado tardíamente y gradualmente por la mayoría de los gobiernos occidentales, el gobierno venezolano y el pueblo cuenta con un mecanismo que ofrece una visibilidad integral de la crisis y de sus nudos críticos, orientando las acciones a tomar para controlar la epidemia. Ni Estados Unidos ni Reino Unido, y mucho menos España, Italia o Francia, cuentan con un sistema de

infogobierno como el Sistema Patria, ya probado en situaciones de contingencia anteriores.

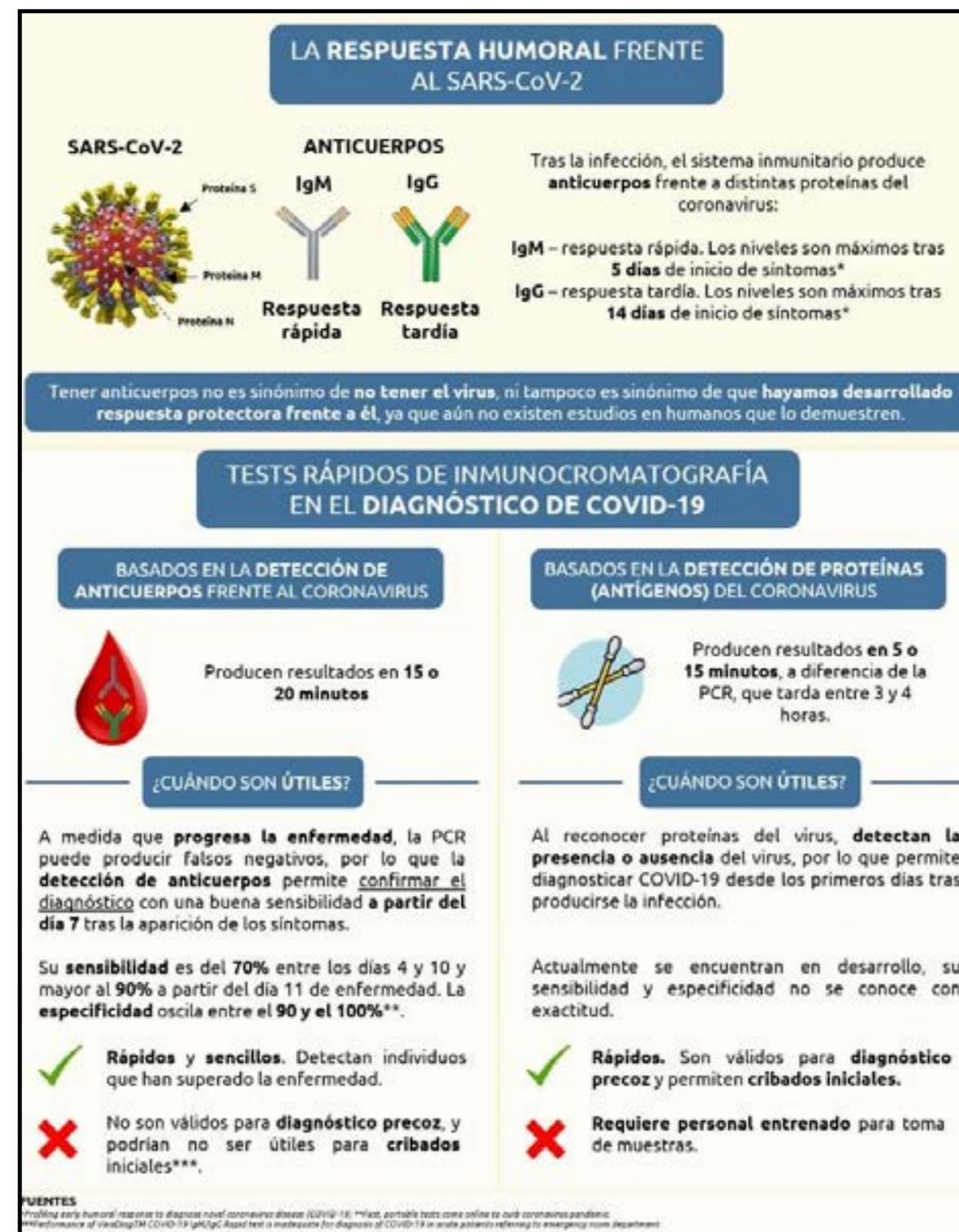
Para tener una mejor idea en que consiste las pruebas rápidas, en la **figura 8** se resume los tipos de pruebas, su fundamento y sus ventajas.

Una buena alternativa para el diagnóstico rápido, simple y altamente sensible de COVID-19 sería probando en sangre de pacientes la presencia de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2.

Es ampliamente aceptado que el anticuerpo IgM provee la primera línea de defensa durante las infecciones virales, previo a la generación de la adaptativa respuesta de IgG de alta afinidad, importante para la inmunidad de largo término y para la memoria inmunológica <sup>(1)</sup>. Se ha descrito que durante la infección por SARS,

el anticuerpo IgM puede ser detectado en la sangre de los pacientes después de 3 - 6 días y la IgG puede ser medida después de 8 días<sup>(2,3)</sup>. Debido a que el virus SARS-CoV-2 pertenece a la misma familia de los virus que causan las infecciones MERS y SARS, se asume que los

procesos de generación de anticuerpos son similares, y la detección de anticuerpos de IgG e IgM contra SARS-CoV-2 será una indicación de infección. Adicionalmente, la detección de anticuerpos IgM generalmente indica una exposición reciente al SARS-CoV-2, mientras que la



**LA RESPUESTA HUMORAL FRENTE AL SARS-CoV-2**

Tras la infección, el sistema inmunitario produce anticuerpos frente a distintas proteínas del coronavirus:

- IgM** – respuesta rápida. Los niveles son máximos tras 5 días de inicio de síntomas\*
- IgG** – respuesta tardía. Los niveles son máximos tras 14 días de inicio de síntomas\*

Tener anticuerpos no es sinónimo de no tener el virus, ni tampoco es sinónimo de que hayamos desarrollado respuesta protectora frente a él, ya que aún no existen estudios en humanos que lo demuestren.

**TESTS RÁPIDOS DE INMUNOCROMATOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19**

**BASADOS EN LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL CORONAVIRUS**

Producen resultados en 15 o 20 minutos

**¿CUÁNDO SON ÚTILES?**

A medida que **prograsa la enfermedad**, la PCR puede producir falsos negativos, por lo que la **detección de anticuerpos** permite **confirmar el diagnóstico** con una buena sensibilidad **a partir del día 7** tras la aparición de los síntomas.

Su **sensibilidad** es del 70% entre los días 4 y 10 y mayor al 90% a partir del día 11 de enfermedad. La **especificidad** oscila entre el 90 y el 100%\*\*.

- ✓ **Rápidos y sencillos.** Detectan individuos que han superado la enfermedad.
- ✗ No son válidos para **diagnóstico precoz**, y podrían no ser útiles para **cribados iniciales\*\*\***.

**BASADOS EN LA DETECCIÓN DE PROTEÍNAS (ANTÍGENOS) DEL CORONAVIRUS**

Producen resultados en 5 o 15 minutos, a diferencia de la PCR, que tarda entre 3 y 4 horas.

**¿CUÁNDO SON ÚTILES?**

Al reconocer proteínas del virus, **detectan la presencia o ausencia** del virus, por lo que permite diagnosticar COVID-19 desde los primeros días tras producirse la infección.

Actualmente se encuentran en desarrollo, su sensibilidad y especificidad no se conoce con exactitud.

- ✓ **Rápidos.** Son válidos para **diagnóstico precoz** y permiten **cribados iniciales**.
- ✗ **Requiere personal entrenado** para toma de muestras.

FUENTES: \*Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). \*\*Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. \*\*\*Performance of the iQ200 COVID-19 IgM/IgG Assay test as a triage test for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department

Figura 8: Las pruebas rápidas contra el coronavirus. Fuente: Sociedad Española de Inmunología, autor: Dr. Jesús Gil-Pulido

**PRUEBA RÁPIDA DE ANTICUERPOS IgM/IgG**

**Tipo de muestra:** suero, plasma o sangre total

**Anticuerpos IgM**  
 Sensibilidad: 86,8 % (IC95 % 71,9 % - 95,6 %)  
 Especificidad: 98,6 % (IC95 % 95,0 % - 99,8 %)

**Anticuerpos IgG**  
 Sensibilidad: 97,4 % (IC95 % 86,2 % - 99,9 %)  
 Especificidad: 99,3 % (IC95 % 96,2 % - 99,9 %)

Datos de fabricante extraídos de Test Biopanda Reagents. COVID-19 iGM/iGG Rapid Diagnostic Test.

Figura 9: La sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas contra el coronavirus.

detección de anticuerpos IgG indica la exposición al virus un tiempo después. De este modo, la medición de IgM e IgG puede proveer información del tiempo de curso de la infección viral. La rápida medición de ambos anticuerpos puede ser valiosa para el diagnóstico y tratamiento para la enfermedad COVID-19.

En el caso de Venezuela se está aplicando una prueba rápida que determina anticuerpos específicos contra el virus SARS-CoV2 en los operativos de casa por casa, en los centros de salud, tales como los CDI, los hospitales centinelas, entre otros. Esto ha garantizado una mayor cobertura de los posibles casos posi-

tivos, para ser aislados, cumpliendo la cuarentena domiciliaria u hospitalizado, según la gravedad sintomatológica que presente.

Por otra parte, estas pruebas serológicas presentan diferentes grados de sensibilidad y especificidad, tal como se observa en la **figura 9**; mientras que la cinética de la producción de los anticuerpos contra el virus, IgM e IgG se muestra en la **figura 10**. Finalmente, la interpretación de los resultados obtenidos por las pruebas rápidas combinada con la técnica de Biología Molecular de la PCR se detalla en la **figura 11**.

### 3. LA ZONA CALIENTE: LAS FRONTERAS DE VENEZUELA Y LA PANDEMIA.

Para complicar mucho más la situación de Venezuela con respecto a la pandemia del coronavirus, los gobiernos de sus países vecinos, Brasil y Colombia, tomaron la decisión de posponer las mencionadas medidas de **distanciamiento social** y de **contención** con prontitud, anteponiendo mantener “estable” sus economías en contraposición a proteger a sus poblaciones de la peligrosa pandemia.



Figura 10: La cinética de la producción de anticuerpos contra SARA-COV-2 y sus significados.

Figura 11: El significado clínico de los resultados de las pruebas rápidas y la PCR contra SARS-CoV-2.

RESULTADO			Significado Clínico
PCR	IgM	IgG	
(-)	(-)	(-)	Negativo
(+)	(-)	(-)	Período Ventana
(+)	(+)	(-)	Fase inicial de la infección
(+)	(+)	(+)	Fase activa de la infección
(+)	(-)	(+)	Fase final de la infección
(-)	(+)	(-)	Fase inicial con falso positivo PCR
(-)	(-)	(+)	Infección pasada
(-)	(+)	(+)	Fase recuperación o falso negativo PCR

El resultado es que actualmente estos países están presentando un crecimiento exponencial de los casos positivos a la infección, tal como lo observamos en la **tabla 1**. Esto ocasiona un gran riesgo para Venezuela, no solamente por la cercanía de su territorio a los focos infecciosos extranjeros, sino que un gran sector de venezolanos han decidido regresar a su país de origen luego de haber emigrado a estos países vecinos en búsqueda de mejores condiciones socio-económicas.

Ante esta realidad, el alto gobierno tomó la decisión de realizar el estricto seguimiento sanitario en las fronteras, especialmente en la frontera con Cucuta (Colombia), ante la avalancha de criollos que están entrando al territorio venezolano. Se han instalado los grupos de salud para realizar el examen clínico y la realización de pruebas rápidas para tomar de manera oportuna las medidas de contención de los casos sospechosos y confirmados (**figura 12**).

Todos estos casos son puestos en cuarentena en diferentes centros de salud, hoteles y otras dependencias, y para aquellos que presentan síntomas moderados o graves son inmediatamente hospitalizados en

esa región o en los estados del país donde el paciente reside, cuyo traslado se realiza principalmente por puente aéreo militar.

Recientemente, el sábado 11 de abril, salió del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR), mientras se preparaba esta edición especial de la revista, uno de los dos laboratorios móviles para trabajar en condiciones de bioseguridad (P3) con patógenos altamente infecciosos como el caso del coronavirus.

Este laboratorio móvil fue adquirido en el 2015, gracias al gobierno de Nicolás Maduro y asesoramiento de la OPS, el cual reúne las adecuadas condiciones de trabajo para el es-



Figura 12: Seguimiento de contención en la frontera con Cucuta (Colombia) para identificar aquellos casos sospechosos de infección del SARS-CoV-2.



Figura 13: Preparando todas las condiciones (mecánicas, electrónicas, biológicas) del laboratorio móvil en la sede del INHRR antes de partir a la región del Tachira para cubrir las pruebas de PCR contra coronavirus (09-04-2020).



Figura 14: Salida del laboratorio móvil de la sede del INHRR a la región del Tachira para cubrir las pruebas de PCR contra coronavirus (11-04-2020), escoltado por la FANB.

tudio y diagnóstico de enfermedades de enfermedades producidas por agentes patógenos que requieren un nivel de bioseguridad 3 por ser capaces de producir una infección potencialmente letal, además que se pueden

contagiar por aerosoles o salpicaduras (figuras 13 y 14).

Ese día, el sábado 11 de abril, partió parte del equipo de diagnóstico del INHRR e investiga-



Figura 15: Ministro del MPPS: Dr. Carlos Alvarado

dores del IVIC, altamente especializados, para realizar las pruebas de PCR en esta frontera caliente del Estado Táchira, permitiendo de esta manera obtener una mayor cobertura y confirmar más rápidamente aquellos casos sospechosos identificados en esa región mediante el examen clínico y las pruebas rápidas.

#### 4. PAPEL DEL MPPS Y EL INHRR DURANTE LA PANDEMIA.

Ha sido muy importante, vital, el trabajo coordinado por el MPPS, presidido por el Dr.

Carlos Alvarado (figura 15), sus equipos de epidemiología (bajo la jefatura del Dr. José Manuel García), de las redes de salud y del INHRR, presidido por la Dra Lesbia Muro, quienes les ha tocado enfrentar esta grave situación de salud para el país (figura 16).

Hasta el momento, se ha podido lograr controlar la pandemia, tal como lo analizamos en párrafos anteriores, pero para llegar a ello, se tuvo que planificar inicialmente una serie de fases vitales para asumir el reto de la infección que nos llegaba del lejano oriente y de los países europeos.

En la figura 17 se indica las fases de una pandemia, de acuerdo a los criterios de la OMS. Durante la primera fase, entre el mes de enero y febrero, el equipo de epidemiología del MPPS se avocó a la preparación de las condiciones epidemiológicas del país ante el posible arribo de casos infecciosos proveniente de China o de otro país con altos focos de la infección viral. Se controlaron las entradas de aeropuertos y puertos, así como de las fronteras terrestre, se



Figura 16: Parte del equipo directivo (superior) y parte del equipo de diagnóstico del INHRR (foto derecha).

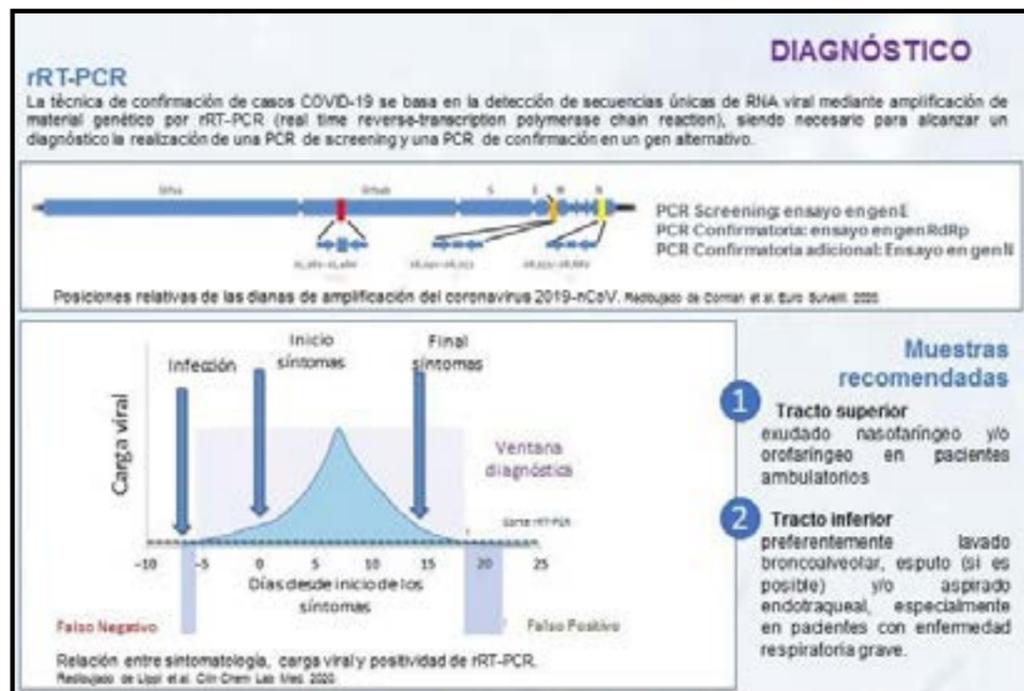


Figura 18: Aspectos generales de la prueba PCR contra coronavirus.

de diagnóstico de PCR específicos para el SARS-CoV-2, protocolo aprobado por la OPS, debido a su alta sensibilidad y especificidad, con muy bajos porcentajes de falsos negativos y falsos positivos.

establecieron los protocolos en los centros de salud del país, mediante numerosas reuniones de los equipos de salud y de las redes de tales centros. Fueron meses silenciosos para la opinión pública pero muy intensos en la operatividad y, reflexión y planificación de los equipos responsables.

Asimismo, el equipo de Diagnóstico del INHRR, ya en febrero estaba entrenándose con el protocolo de Berlín para realizar las pruebas

de los primeros casos de coronavirus del país, el **13 de marzo**, se comenzó a desarrollar los protocolos hasta ahora conocidos para este tipo de infección, por parte de los funcionarios del sector salud, coordinado por el MPPS.

Ya se habían establecido los centros centinelas, para recibir los pacientes con síntomas moderados y graves. Se establecieron reuniones con el sector privado de la salud para la coordinación

Al identificarse los



Figura 17: Las fases de una epidemia, según la OMS.

de los protocolos clínicos, reuniones con dueños de hoteles para recibir pacientes si se desbordan en número la ocurrencia. Se efectuaron reuniones entre los científicos del INHRR, el IVIC y algunas universidades para ir al trabajo mancomunado de la parte técnica de diagnóstico.

Adicionalmente, se planificaron y ejecutaron la ayudas técnicas con los gobierno de Rusia y China, UNICEF, la OPS, para ir recibiendo las toneladas de insumos, pruebas de PCR, pruebas rápidas y asesorías altamente técnica para combatir la epidemia en un país bloqueado y asediado desde hace años por el gobierno estadounidense.

La prueba estándar para el diagnóstico del coronavirus SARS-CoV-2 que se desarrolla en el INHRR se realiza en un equipo automatizado mediante la técnica de *Real Time*, caracterizándose por ser de dos etapas. Una primera etapa es una PCR, cuyas sondas usadas reconocen a la familia del coronavirus, para posteriormente, en el mismo equipo se realiza automáticamente la PCR con sondas muy específicas para un gen del SARS-CoV-2. El tiempo que se demora en reportar los resultados desde el momento que llega a la muestra es de 24 horas

(promedio 1.1 día). En la **figura 18** se muestra detalles generales de tal técnica.

Finalmente, en el INHRR se recibió varias veces a la misión China (conformada por médicos, técnicos, epidemiólogos) para interactuar con los funcionarios del instituto y del MPPS, en la discusión y evaluación de las medidas clínicas, epidemiológicas y de la prueba PCR, comparando en vivo, la aplicación de la misma y analizando los resultados obtenidos, comparándolos con los protocolos que realizaron en China durante la fase exponencial de la infección en Huwuan (**figura 19**). Sus conclusiones fueron públicas: estamos haciendo las cosas bien, muy bien.

**REFERENCIAS**

1. Racine R, Winslow GM. IgM in microbial infections: taken for granted? *Immunology letters*. 2009;125(2):79-85.
2. Lee HK, Lee BH, Seok SH, et al. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43. *J Vet Sci*. 2010;11(2):165-167.
3. Wan ZY ZX, Yan XG IFA in testing specific antibody of SARS coronavirus. *South China J Prev Med* 2003;29(3):36-37.

M.A.

Figura 19: Una de las visitas efectuadas pro la Misión China al INHRR, En plena discusión de los protocolos establecidos para la prueba PCR contra coronavirus entre los altos funcionarios chinos, del MPPS y los científicos del instituto.



# ¿APLANAR LA CURVA DE LA PANDEMIA DE CORONAVIRUS ES SUFICIENTE?

## ¿QUÉ HACER DESPUÉS?

**Ahora sabemos que la estrategia para combatir la pandemia viral ha sido una elección difícil, pero tiene una gran ventaja a corto plazo. Sin embargo, las personas tienen preocupaciones legítimas sobre esta estrategia. Nadie sabe cómo será la vida cuando se relajen las restricciones. ¿Cuánto durará realmente? ¿Qué tan caro será? ¿Habrá un segundo pico tan grande como si no hiciéramos nada? Lo que si es seguro es que llegará un día en que el virus haya sido contenido. Y ese día tendremos un objetivo muy claro: habrá que luchar para que el virus no rebrote. El problema es que no sabemos si es posible ganar esa batalla y hacer vida normal.**

### INTRODUCCIÓN

El 13 de abril el canal de Rusia Today (RT) titula una noticia inquietante: China continental registra 108 nuevos casos de covid-19, el máximo diario en casi 6 semanas (<https://actualidad.rt.com/actualidad/349735-china-coronavirus-nuevos-casos>).

Este hecho anunciado por la Comisión Nacional de China

ha provocado una gran preocupación del Gobierno chino ante una posible segunda ola del brote de coronavirus que podrían causar los infectados que ingresan en el país desde el extranjero (la parte continental del país se registraron dos muertes y 108 nuevos casos de contagio del SARSCoV-2, 98 de ellos importados de otros países afectados por el brote), activando nuevamente

medidas de vigilancia epidemiológica (ver **figura 1**).

Ante este terrible escenario de la posibilidad de la reactivación de la pandemia en China, coloca a los demás gobiernos en alerta, no solamente en lograr amortiguar la fase exponencial de la infección viral, o en el caso de Venezuela, de evitar la fase exponencial, sino que deben luchar para que en el momento de

controlar la pandemia dentro de sus territorios afectados, no se reactiven brotes que conlleven a peores consecuencias.

En el caso de Venezuela que hasta ahora ha podido controlar la pandemia, si se suspende la cuarentena en un momento mal calculado, con cualquier cantidad de pocos casos, incluyendo posibles casos asintomáticos, se pudiera desatar la

Figura 1. Un personal médico toma una muestra de una persona para analizar el nuevo coronavirus en Wuhan, China, 29 de marzo de 2020. (Foto: AFP).



epidemia y la curva se iría en forma exponencial como ha sucedido en varios sitios del mundo.

Es por ello que parte del análisis que vamos a exponer en este artículo se usará la segunda parte del trabajo del magister en Ingeniería, Tomás Pueyo, titulado: *Coronavirus: el martillo y la danza*, cuyo con-

tenido arroja importantes luces de lo que nos depara el futuro y lo que se debe hacer desde el punto de vista epidemiológico para evitar recurrentes olas de la infección por coronavirus.

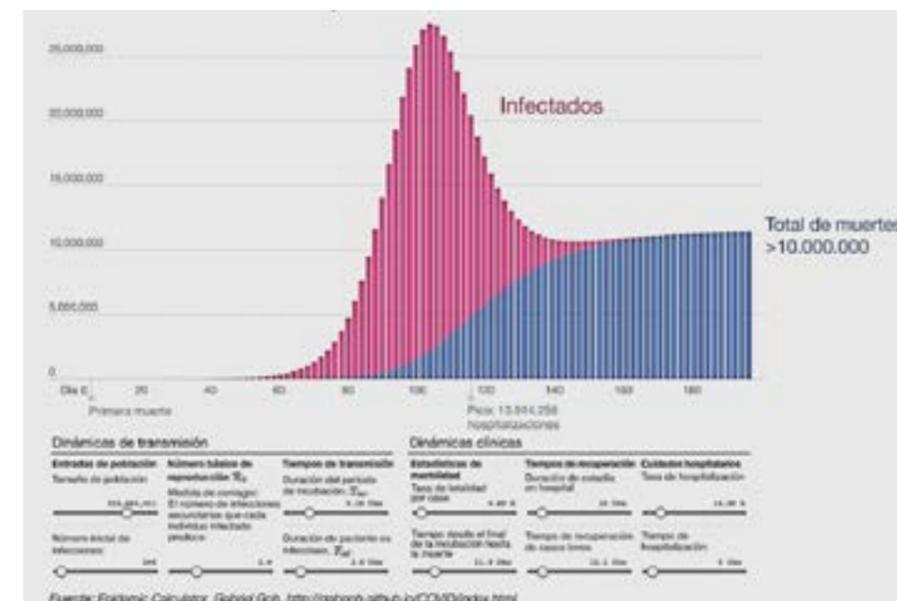
A partir del primer artículo de este autor, hemos observado que las hipótesis de su trabajo se han cumplido al pie de la

letra a lo largo de la pandemia, tanto de aquellos gobiernos que inicialmente tomaron la decisión de no hacer nada o de aquellos que tomaron las medidas drásticas de mitigación y contención de la epidemia en diferentes momentos de la misma en sus países, cuyos efectos fueron ocurriendo tal como los predijo el autor.

Ahora el tema es ¿qué hacer cuando controlaste la fase exponencial de la pandemia? ¿Se mantendrá el comportamiento de la curva, es decir, aplanado?

Para responder a estas preguntas debemos analizar primeramente las consecuencias de las diferentes medidas tomadas.

**Figura 2. Infecciones y muertes si no hacemos nada en EEUU. Debajo del gráfico se encuentran factores clave que determinan el comportamiento del virus. Nótese el pico de los infectados en decenas de millones a una determinada fecha. La mayoría de las variables han sido mantenidas al valor por defecto, a excepción de R, de 2.2 a 2.4 (correspondiendo mejor a la información disponible ahora. Ver al pie de la calculadora epidemiológica), "Fatality Rate" – Tasa de letalidad (4% debido al colapso de sistema de salud). Ver detalles debajo, duración de internaciones (de 20 baja a 10 días) y tasa de hospitalización (baja de 20% a 14% basado en casos severos y críticos. Nótese que el WHO hace referencia a una tasa del 20%) basado en nuestro más reciente relevo de investigación. Nótese que estos números no cambian considerablemente. Lo único relevante es la "Fatality Rate" (Tasa de Letalidad).**



## 1. No hacer nada.

Resumidamente, coloquemos a EEUU como ejemplo (figura 2). Si no hacemos nada: muchos se infectan, el sistema de salud colapsa, explota la tasa de letalidad (porcentaje de casos que acaban en muerte), y mueren ~10 millones de personas (barras azules), valor que surge de un pequeño cálculo: si ~75 % de los estadounidenses se infectan y muere el 4 %, eso resulta en 10 millones de muertos o sea aproximadamente 25 veces la cantidad de estadounidenses muertos en la Segunda Guerra Mundial. Estas cifras sólo se centran en muertes directas del coronavirus. Pero ¿qué sucede si todo el sistema de salud colapsa por los pacientes con coronavirus? Morirán aquellos que presentan otras enfermedades y requieren del servicio de salud que estará saturado por los casos de coronavirus. Esto provocará un aumento considerable de las muertes provocadas.

## 2. La estrategia de la mitigación.

El caso de mitigación es el siguiente: “Es imposible prevenir el coronavirus. Dejemos que siga su curso mientras intentamos reducir el pico de infecciones. Aplastemos la curva para que sea más manejable para el sistema de salud.” Esto puede ser representando en la figura 3, la cual presenta los diferentes comportamientos de la curva de necesidad de unidades de cuidado intensivos (UCI)/100 mil habitantes dependiendo de las distintas medidas de distanciamiento social que se tomen, a partir de un estudio del Imperial College London, del cual, impulsó a los

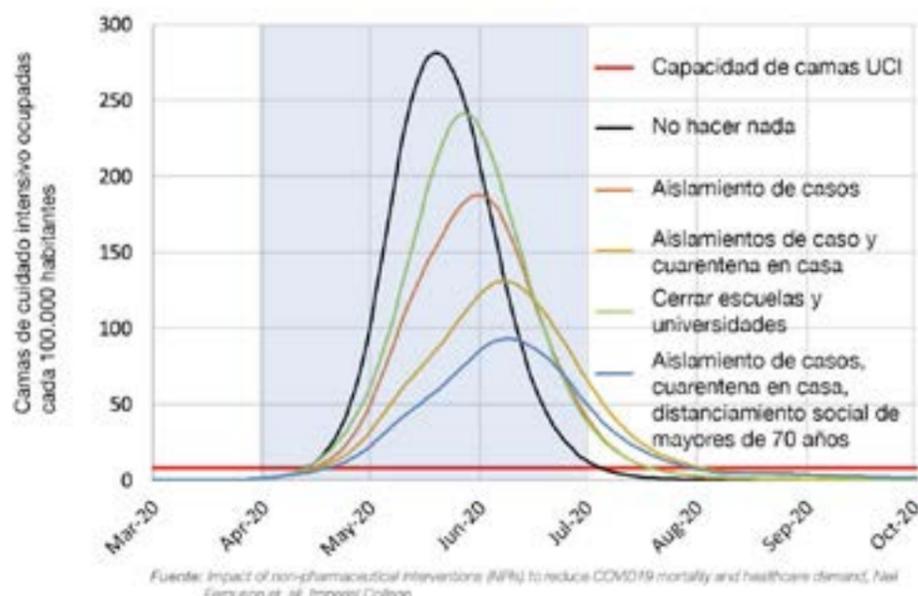


Figura 3. Curva de la necesidad de camas UCI en el reino Unido según diferentes medidas de distanciamiento social.

gobiernos del Reino Unido y de Estados Unidos a cambiar el rumbo del manejo de la pandemia.

Podemos observar que en la situación de “No hacer nada” es la curva negra. Cada una de las otras curvas indica lo que sucedería si implementáramos medidas de distanciamiento social cada vez más duras. La azul indica las medidas de distanciamiento social más duras: el aislamiento de las personas infectadas, la cuarentena de personas que podrían estar infectadas y el aislamiento de las personas mayores. La línea roja es la capacidad en términos de unidades de cuidados intensivos que existen en el Reino Unido. Nuevamente esa línea está muy cerca del extremo inferior. Toda esa área de la curva por encima de la línea roja representa a los pacientes con coronavirus que, sin los cuidados intensivos que necesitarían, probablemente morirían. Es decir, que aún la cantidad de casos positivos a coronavirus que requieren de las UCI sobrepasa de manera significativa a la capacidad total real de UCI que posee actualmente el Reino Unido, por lo que habrá miles de muertes, a pesar de las duras medidas tomadas.

Es importante destacar que en el caso de Venezuela este panorama aún no se vislumbra. La diferencia con los otros países es que sus gobiernos tomaron las medidas duras pero tardíamente, mientras que el gobierno de Venezuela tomó todas las medidas más drásticas en la fase inicial de la pandemia, eso ha ocasionado que hasta la fecha se presenten significativos bajos valores en el número de casos y fallecimientos en el país, a pesar que ya tenemos más de 30 días de la pandemia, en relación a otros países con si-

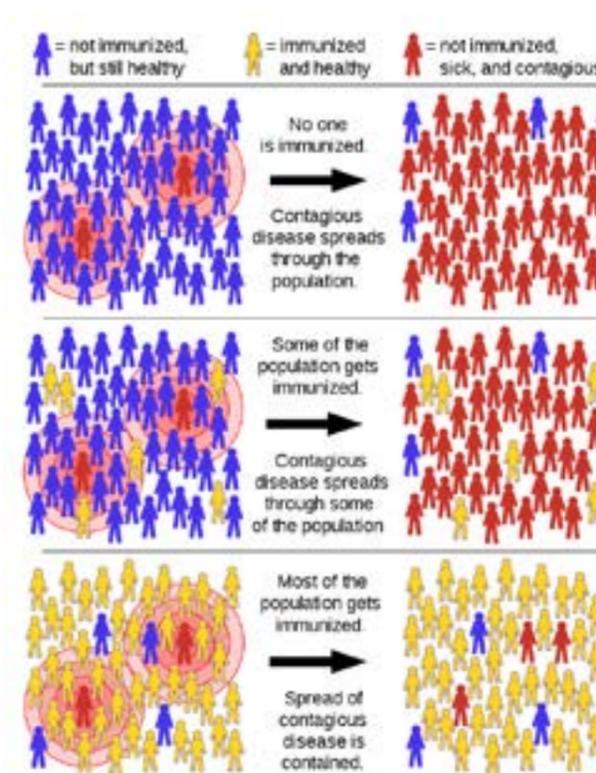


Figura 4. El cuadro superior muestra un brote en una comunidad en la que algunas personas están enfermas (en rojo) y el resto están sanos pero no inmunizados (en azul); la enfermedad se extiende libremente entre la población. El cuadro central muestra la misma población en la que un pequeño número ha sido vacunado (en amarillo); los inmunizados no se ven afectados por la enfermedad, pero los demás sí. En el cuadro inferior, una gran parte de la población ha sido inmunizada, lo que impide la propagación de la enfermedad significativamente, incluso a personas no inmunizadas.

milares periodos de tiempo.

Un detalle importante de esta estrategia de la mitigación es lo que denominamos “Inmunidad de Grupo” o “inmunidad del rebaño”, de la cual se basaron algunos gobiernos como el del Reino Unido para decidir inicialmente en no aplicar las medidas de distanciamiento social. Si recordamos este concepto implica que todas las personas infectadas que luego se recuperan ya son inmunes al virus. La esencia de esta estrategia es: *Sé que será duro por algún tiempo, pero una vez que pase y hayan muerto algunos millones de personas, el resto de*

*nosotros seremos inmunes, el coronavirus dejará de propagarse, y le diremos adiós. Mejor hacerlo de una vez y terminar con él porque nuestra alternativa es hacer distanciamiento social durante por lo menos un año, y aun así no evitaremos el pico de contagios que venga más tarde.* Este concepto puede ser visualizado en la figura 4.

Sin embargo, esta hipótesis, debe cumplir con una condición: que el virus no cambie mucho. Esto permitirá que muchas personas obtengan inmunidad y en algún punto la epidemia desaparece.

Sin embargo, lamentablemente el SARS-

CoV2 muta con alta frecuencia (ver figura 5), debido a que los virus basados en el ARN como el coronavirus o la gripe tienden a mutar aproximadamente 100 veces más rápido que los basados en el ADN — aunque el coronavirus muta más lentamente que los virus de la gripe.

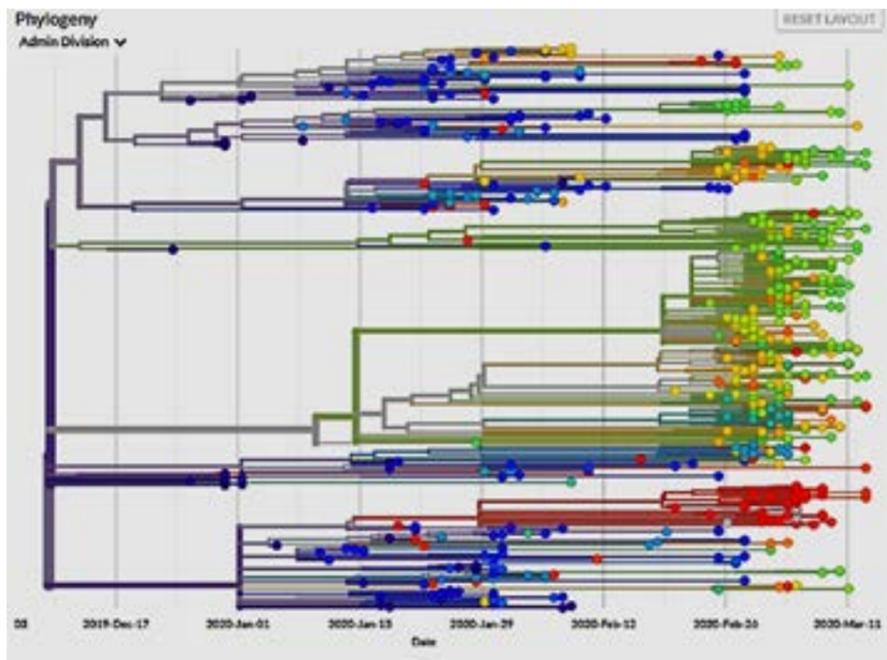
Es por ello que hay que vacunarse contra la gripe todos los años. Como existen muchas cepas del virus de la gripe, y otras nuevas que siempre evolucionan, es imposible que la vacuna contra la gripe pueda protegernos contra todas las cepas. Dicho de otro modo: la estrategia de mitigación no sólo asume millones de muertes en países como Estados Unidos o el Reino Unido. También apuesta a que el virus no mutará demasiado — pese a que sabemos que sucede. Y le dará la oportunidad de mutar aún más. O sea que una vez que se hayan muerto varios millones de personas más, podríamos es-

tar listos para otros millones de muertes — cada año. Este coronavirus podría convertirse en un hecho recurrente de la vida, como la gripe, pero muchísimo más mortal. Ante este hecho podemos observar que si las opciones de no hacer nada y o mitigación no son efectivas, ¿cuál es la alternativa?

## 3.- La estrategia de Supresión.

La estrategia de mitigación no trata de contener la epidemia, sino de aplanar levemente la curva. Mientras tanto, la estrategia de supresión trata de aplicar medidas duras para controlar rápidamente la epidemia. Específicamente:

- Aplicar medidas duras ahora mismo. Ordenar un duro distanciamiento social. Poner esta situación bajo control (Como el caso de Venezuela).
- Eventualmente, relajar las medidas, de forma que la gente pueda recuperar gradualmente sus libertades y pueda



**Figura 5. Mapa filogenético de relaciones genéticas entre los genomas obtenidos de personas infectadas con SARS-CoV-2. Imagen tomada de Nexstrain.org.**

3. Esto no resolvería el problema porque sólo estaríamos posponiendo la epidemia: una vez que se liberen las medidas de distanciamiento social, millones de personas se seguirán infectando y morirán.

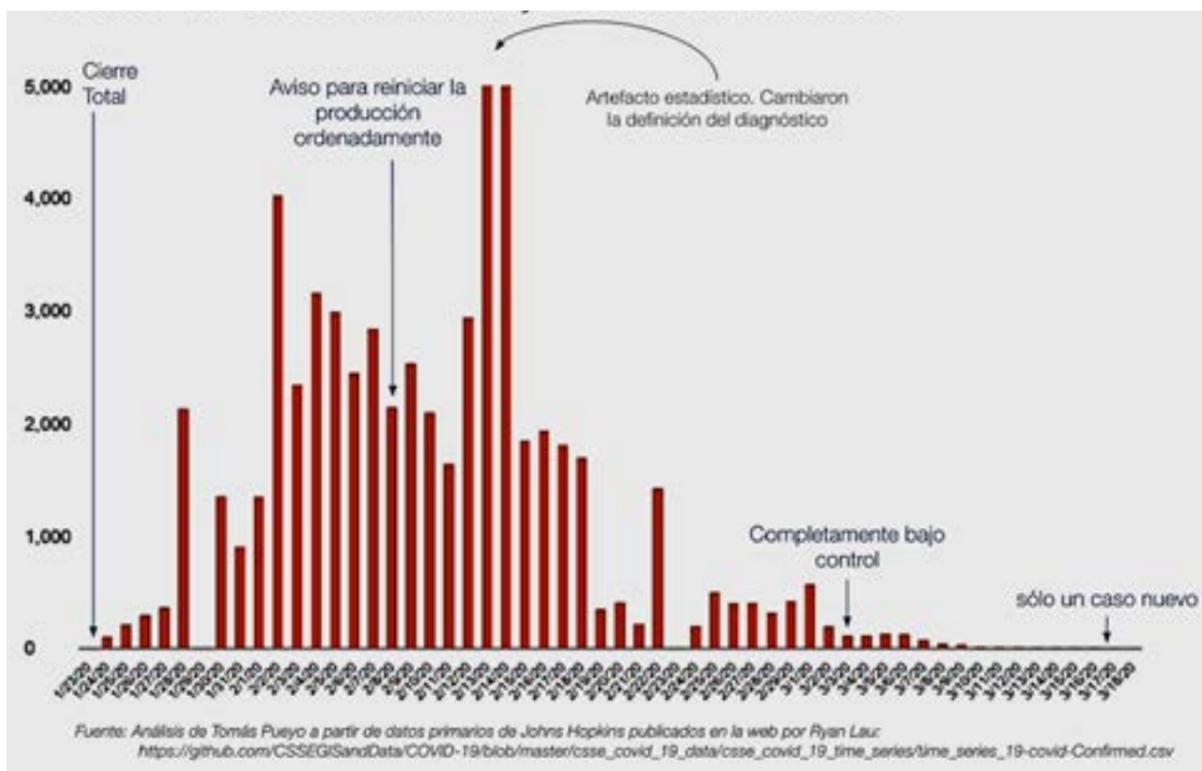
Sin embargo, es necesario aprender de lo que sucedió en Hubei durante y después del pico de la pandemia, de lo que está sucediendo hasta

reanudar algo parecido a una vida social y económica normal.

Pero, entonces, ¿por qué algunos gobiernos no se deciden a aplicarla? Porque temen tres cosas:

1. Este primer cierre durará meses, lo que resulta inaceptable para mucha gente.
2. Un cierre de varios meses destruiría la economía del país.

ta hace poco que existían cero nuevos casos diarios de coronavirus en toda la superpoblada región de Hubei, que tiene 60 millones de habitantes, tal como se detalla en la **figura 6**, la cual, muestra los nuevos casos en toda la región de Hubei, día a día a partir del 23 de enero. En dos semanas la región volvía al trabajo. A las ~5 semanas, la situación estaba completamente bajo control. Y en 7 semanas la cantidad de nuevos casos era mínima. Recordemos que se trata de la región más afectada



**Figura 6. Casos de Wuhan (China) y evolución de la infección.**

tada en China.

Es decir, en forma general, los diagnósticos irían creciendo por un par de semanas, pero después comenzarían a disminuir. Con menos casos, la tasa de letalidad también comienza a descender. Y el daño colateral también se reduce: habría menos muertes por causas ajenas al coronavirus que no podrían ser atendidas simplemente porque el sistema de salud está colapsado. Todo esto sucederá si no ocurre otro brote importante de la infección. Es por ello de la vital importancia de mantener la vigilancia epidemiológica todo el tiempo hasta que se encuentre el tratamiento o la vacuna adecuada.

En resumen, gracias a la estrategia de supresión:

- Se reducirían los casos de coronavirus.
- Se produciría un alivio inmediato del sistema de salud y a los trabajadores sanitarios.
- Se reduciría la tasa de letalidad.
- Se reduciría el daño colateral
- Los trabajadores de la salud infectados, aislados y en cuarentena se recuperarán y podrían volver a trabajar.

A medida que buscan un camino a seguir, los gobiernos de todo el mundo deben triangular la salud de sus ciudadanos, las libertades de su población y las limitaciones económicas. La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la reapertura de la sociedad será un largo recorrido, marcado por prueba y error. Tendrá que ser algo con lo que tengamos que dar pequeños pasos.

Sin embargo, como se dijo al principio, es

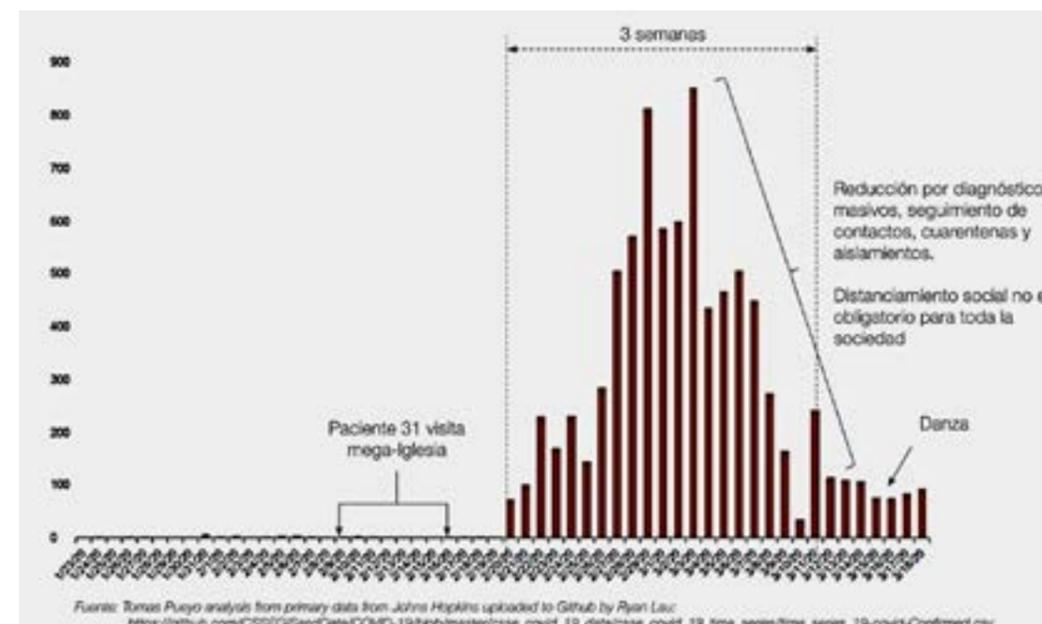
**Figura 7. Nuevos casos diarios en Corea del Sur.**

vital evitar los nuevos brotes o neutralizarlos nuevamente con medidas duras que se aplicaron para el primer pico, es decir el "martillo". Tal como lo están haciendo en China, Corea del Sur y Taiwán, países que se prepararon, con autoridades epidemiológicas más fuertes, educación en higiene y distanciamiento social, y detección temprana y aislamiento, no tuvieron que pagar medidas más costosas más adelante, tal como se muestra la **figura 7**.

Si se usa el martillo con el coronavirus, en unas semanas estará controlado y las condiciones para hacerle frente serán mucho mejores.

A continuación, se requerirá un esfuerzo a largo plazo para mantener el virus contenido hasta tener un tratamiento o una vacuna. Esto último se refiere a la "Danza" como el período de varios meses entre el Martillo y la vacuna o el tratamiento, porque las medidas duras no serán permanentes y habrá que ajustarlas a los casos que vayan brotando. En ciertas regiones se verán nuevos brotes, otras no sufrirán nuevos brotes en períodos largos. Según evolucionen los casos tendremos que extremar las medidas de distanciamiento social o no. De eso se trata la danza de la R: una danza de las medidas entre recuperar la normalidad y extender la enfermedad, una danza entre la economía y el sistema sanitario.

Y esa danza hay que aprenderla a bailar. Todo gira alrededor de la R, la cual es la tasa



de transmisión de la infección. Si  $R$  está por encima de 1, el brote crece; debajo de 1 se encoge. El objetivo de los bloqueos actuales es llevar a  $R$  muy por debajo de 1. Una vez que la pandemia se haya domesticado, los países pueden intentar aflojar las restricciones mientras  $R$  se mantiene alrededor de 1, cuando cada persona infectada en promedio infecta a otra persona, manteniendo el número de casos nuevos estable (**figura 8**).

Para regular  $R$ , los gobiernos tendrán que darse cuenta de que básicamente hay tres botones de control en el tablero: aislar a los pacientes y rastrear sus contactos, restricciones fronterizas y distanciamiento social. He ahí la clave para mantener controlada la curva aplanada.

Si entendemos la cinética y/o el desarrollo de la infección en una persona, podemos ver cuando es más contagiosa. Veamos.

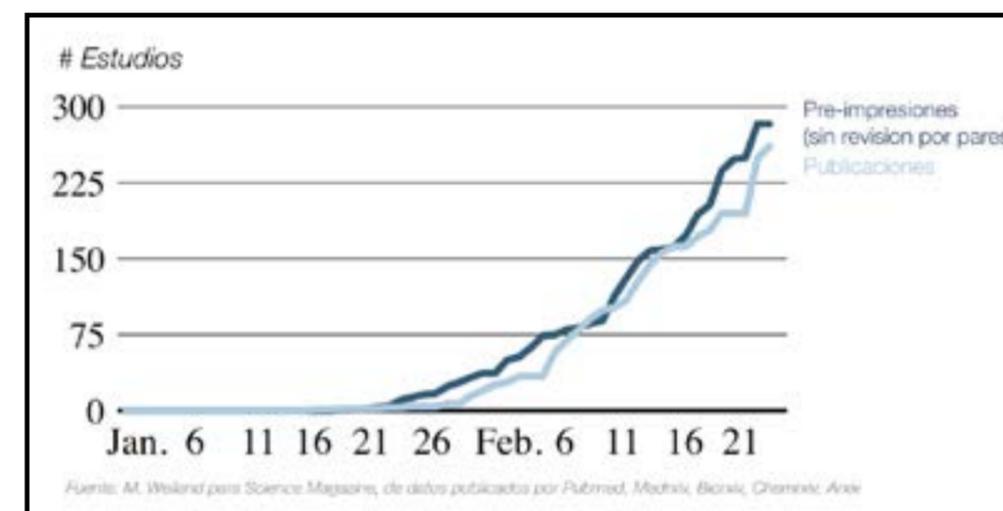
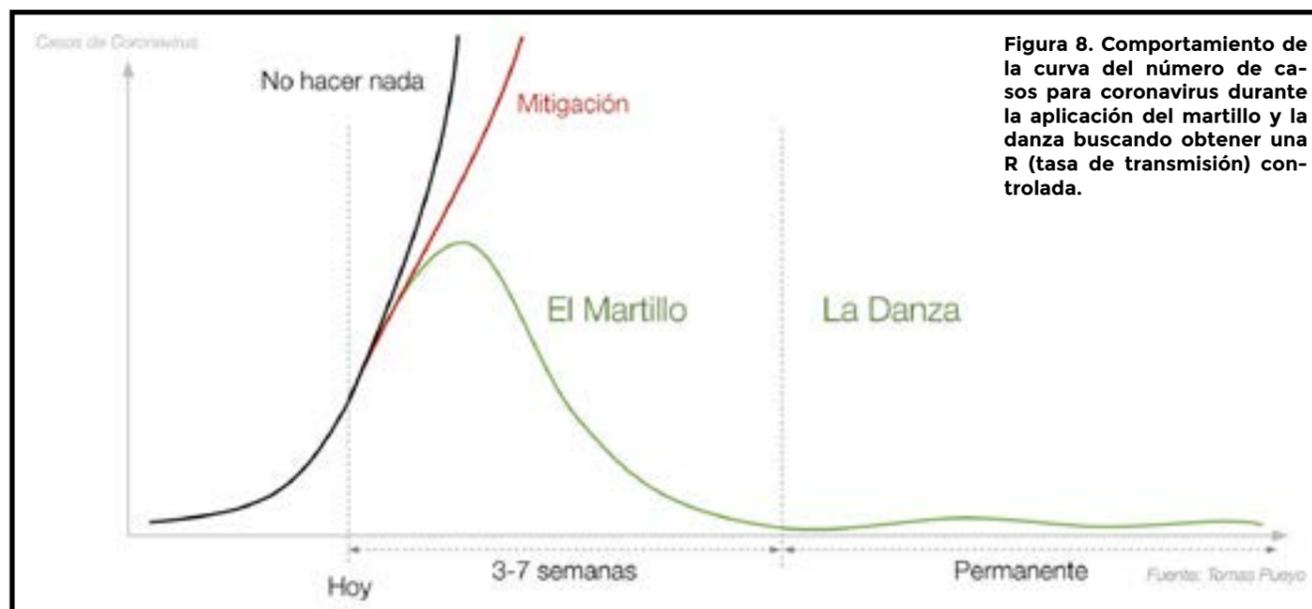
A partir del momento en que una persona contrae el virus, tiene un potencial diario de contagio. En conjunto, todos estos días de contagio suman 2.5 contagios de promedio. Se cree que se producen algunos contagios durante la fase "asintomática." Transcurrida esta fase, a medida que los síntomas aumentan, normalmente las personas consultan al médico, son diagnosticadas y su posibilidad de contagio disminuye.

Por ejemplo, en un comienzo, cuando eres portador del virus y no presentas síntomas, te comportas normalmente. Al hablar con otros, lo transmites. Al tocarte la nariz y

luego abrir una puerta la siguiente persona que abra esa puerta y se toque la nariz se habrá contagiado. A medida que el virus se desarrolla en tu interior, es más contagioso. Una vez que se presentan síntomas, puede que dejes de ir al trabajo, que te quedes en la cama, que lleves una mascarilla o consultes al médico. Cuantos mayores sean los síntomas, más te alejas de los demás, y disminuyes la posibilidad de transmisión del virus. Una vez que estás hospitalizado, aun siendo un caso muy contagioso, no transmites tanto el virus porque estás aislado.

Aquí es donde se puede ver el impacto enorme de políticas como las implementadas en Venezuela y para bailar bien la "danza" debe aplicarlas si surgen nuevos brotes:

- Si a las personas se les aplican las pruebas de diagnóstico masivamente, se pueden identificar todos los casos muy pronto, incluso los asintomáticos. Si permanecen en cuarentena, no pueden transmitir nada.
- Si se educa a la gente para que pueda identificar los síntomas rápidamente, se puede poner en cuarentena mucho antes, reduciendo el período de riesgo, y por tanto el pico.
- Si se aísla a las personas en cuanto exhiben síntomas o en cuanto saben estar infectadas, los contagios desaparecen.
- Si se educa a las personas para mantener la distancia entre sí, utilizar mascarillas, lavarse las manos o desinfectar los espacios, la propagación del virus será menor en todo el período.



Solamente cuando todas estas medidas fallan debemos establecer medidas de distanciamiento social más severas.

Posiblemente estos son los escenarios que están analizando el alto gobierno de Nicolás Maduro cuando ha expresado en diferentes oportunidades que la vida a partir de esta pandemia no será "normal". Es decir, estaremos en alerta, realizando seguimiento de casos y aplicando las medidas sanitarias que afectan a la economía y a la dinámica del día a día de la población pero a largo plazo tendrán un enorme beneficio a la sociedad.

Adicionalmente, se debe señalar que el conocimiento es y será una herramienta eficaz de lucha contra la pandemia, porque para controlarla hay que entender al virus. Sabemos muy poco sobre el virus. Pero cada semana se publican cientos de nuevos estudios sobre el tema, tal como se observa en la **figura 9**.

Los investigadores del mundo han creado un frente de lucha para responder preguntas vitales sobre el virus, tratamientos, vacunas, mecanismos inmunológicos en los asintomáticos, convalecientes, los mecanismos fisiopatológicos que se activan en el hospedador en presencia del virus, entre otros. Varios de estos temas serán tratados en los siguientes artículos de esta edición especial.

Para finalizar, no podemos olvidar dos grandes hechos que pueden trastocar el panorama en Venezuela después del control del inicio de la pandemia.

#### 4. La ausencia de control de la pandemia en los países vecinos de Venezuela.

Lamentablemente, los países vecinos de Venezuela, Brasil y Colombia, sus respectivos gobiernos encabezados por los presidentes Jair Bolsonaro (**figura 10**) e Iván Duque (**figura 11**), respectivamente, tomaron la decisión de banalizar la gravedad de la pandemia por coronavirus o de no visualizar lo que se le avecinaba, creando así un escenario explosivo no sólo para sus pueblos sino para nuestro país.

En el caso del gobierno brasileño presentó la campaña publicitaria "Brasil no puede parar" para pedirles a los brasileños que abandonen la cuarentena y otras restricciones por la pandemia abriendo empresas y comercios, en un claro enfrentamiento contra los especialistas en salud, gobernadores y alcaldes. Todo en nombre de la economía.

A finales de marzo, el premier brasileño Bolsonaro indicó que el impacto del Covid-19 no superaría las 800 muertes por la infección H1N1 registradas en todo 2019, sin embargo, Brasil fue el primer país latinoamericano en tener más de 100 muertes en 24 horas (114) el pasado 7 de abril, y la semana siguiente el número de muertos por la pandemia creció más del doble. El más extenso de los países de Suramérica, ha superado las mil muertes a casi 40 días del primer caso y su curva de muertes es peor que la de Estados Unidos, sin que aún haya colapsado el sistema de salud. El panorama indica que el país puede llegar rápidamente a lugares aún más altos



Figura 10. El presidente de Brasil, Jair Bolsonaro, anunciando que salió negativo el examen para coronavirus (13 de marzo).

en el ranking mundial de la enfermedad. Solo en la ciudad de Sao Paulo hay 670 muertes por síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que están esperando por la prueba del coronavirus.

Ha sido tal el impacto de esta ausencia de política adecuada para combatir la gran amenaza viral que está a las puertas de la sociedad brasileña que salió un comunicado firmado por el ministro de la defensa de ese país, Fernando Azevedo e Silva, y los comandantes del Ejército, La Marina y la Aeronáutica, cuando dice: "En cuanto dure la situación de crisis (por el impacto del coronavirus), el Presidente Operacional de Brasil será el general (Walter) Braga Neto", indicando claramente, que el mandatario continúa en funciones, pero no cumplirá ninguna misión (<https://medium.com/@misionverdad2012/los-frentes-donde-brasil-est%C3%A1-siendo-derrotado-a-manos-de-bolsonaro-621eb6613cf1>).

Por otra parte, el presidente colombiano, Iván Duque, se ha caracterizado en que sus políticas han sido una mezcla incongruente de medidas que han acelerado la curva de contagios. La aplicación de restricciones a destiempo, la descoordinación en los distintos niveles de la administración pública y un sistema de salud privatizado configuran un cuadro catastrófico para la nación vecina. A esto se suma el abandono gubernamental a grandes capas de la población que subsisten de la economía informal (un tercio del PIB) sin que la Casa de Nariño les ofrezca una alternativa para alimentar y cubrir sus gastos mínimos a medida que se expande la pandemia.



Figura 11. El presidente de Colombia, Iván Duque, anunciando que salió negativo el examen para coronavirus (20 de marzo).

Adicionalmente, el presidente colombiano se ha cerrado a la cooperación con Venezuela para atender coordinadamente la frontera binacional sensible.

Hay un alto riesgo que a pesar de los grandes sacrificios que la población venezolana ha realizado con las audaces pero pertinentes medidas duras que tomó el presidente Nicolás Maduro, se pueda perder el control de la pandemia por los apocalípticos escenarios que se acercan a sus países vecinos.

### 5. La entrada de casos positivos por las fronteras: San Antonio del Táchira, el puente viral.

El gobierno venezolano ha tomado medidas rápidas y duras ante el regreso al país de miles de venezolanos que años atrás emigraron para la búsqueda de mejores condiciones socio-económicas. Este regreso se está evidenciando principalmente en la frontera más caliente de Latinoamérica, la entrada de Cúcuta (Colombia) a San Antonio del Táchira por el puente internacional Simón Bolívar (figura 12).

Tal como expusimos anteriormente, la ausencia del control de la pandemia en Colombia está ocasionando que en pocos días llegue la fase exponencial de la pandemia, por lo que habrá altas probabilidades que muchos de los venezolanos que están entrando por la frontera estén infectados, peor, sean asintomáticos, los cuales serán difícil de identificar.

Esta posible entrada de la infección debe ser controlada, es por ello que por órdenes ejecutivas, se va a realizar a todos los

inmigrantes la prueba de PCR, la cuarentena obligatoria mientras se obtenga los resultados y hospitalización para aquellos que presenten ya los síntomas.

Esto ha ocasionado que en la segunda semana de abril haya llegado miles de muestras al INHRR para la realización de la prueba de PCR. Además, fue enviado el laboratorio móvil del instituto al Edo Táchira para cubrir la contingencia, tal como fue señalado en el artículo anterior de esta edición especial.

En conclusión, por ahora, el escenario más probable para controlar la pandemia en Venezuela y el resto del mundo es el de aliviar las medidas de distanciamiento social cuando sea posible, y luego reducirlas de nuevo cuando las infecciones vuelvan a subir, una estrategia de "suprimir y levantar", o como la llamó Tomás Pueyo, el "martillo" y la "danza". Queda por ver si ese enfoque puede lograr el equilibrio adecuado entre mantener el virus a raya y aliviar el descontento y el daño económico.

Lo que si es cierto, es que existe un camino para salir del dilema que ahora enfrenta el mundo, el de la investigación. Puede tomar la forma de un tratamiento efectivo para pacientes gravemente enfermos, o un medicamento que pueda prevenir infecciones en los trabajadores de la salud o, en última instancia, una vacuna. La ciencia es la estrategia de salida pero para ello se requiere del tiempo, recurso altamente escaso en los actuales momentos.

## M.A.



Figura 12. Entrada de venezolanos al país por el puente internacional Simón Bolívar huyendo de la pandemia que se está expandiendo en Colombia.



# VENCER AL CORONAVIRUS...

## EN LA BÚSQUEDA DE TRATAMIENTOS.

*Y dijo Dios: Hagamos al hombre a nuestra imagen, conforme a nuestra semejanza; y ejerza dominio sobre los peces del mar, sobre las aves del cielo, sobre los ganados, sobre toda la tierra, y sobre todo reptil que se arrastra sobre la tierra. **Gen 1: 26***

*“La mayor amenaza concreta al dominio permanente del hombre en el planeta es un virus”.*  
**Joshua Lederberg (1925-2008). Premio Nobel de Medicina (1958).**

La pandemia del coronavirus (SARS-CoV-2) que nos ha sorprendido a finales de diciembre del 2019, cuyos primeros casos surgen en una provincia de China (Wuhan), no llamaron la atención a una humanidad, a pesar de estar acostumbrada a ver películas de ficción sobre pandemias, contagios, terror colectivo. Sería por la fecha, cuando gran parte de la sociedad estaba concentrada en el consumismo de las fiestas navideñas. Sin embargo, íbamos a ser testigos de la mayor pandemia del siglo XXI, declarada dos meses después por la OMS, esta vez causado por un virus desconocido en todos sus aspectos.

El SARS-CoV-2 entraba en escena, un virus que va a crear grandes cambios en la dinámica mundial. Pero debemos iniciar con una pregunta pertinente ¿qué es un virus?. La frase del inmunólogo **Peter Medawar** (1915-1987) puede ilustrar muy bien el concepto: Un virus es *una muestra de malas noticias envuelta en proteína*. Constituyen la forma más simple de materia organizada capaz de *pensar* en el único objetivo de replicarse sin fin. Son, sin embargo, la mayor amenaza para la humanidad, con una rapidísima capacidad para mutar, adaptarse a los cambios y permanecer dormidos esperando tiempos mejores. Regresan cíclicamente con el único afán de reproducirse, incluso aniquilando a su hospedador. Esta vez, nos tocó el SARS-CoV-2 (**figura 1**).

Para descubrir el tratamiento contra COVID19, hay que conocer y comprender como mata el virus, algo que aún está en sus etapas iniciales de investigación. Esta incertidumbre es el principal obstáculo de la capacidad de los médicos e investigadores para elegir el o los tratamientos adecuados. Lo que es seguro es que no puede ser un nuevo medicamento porque eso llevaría mucho más tiempo ponerlo a punto.

Hay varias pistas: el virus que ha sido secuenciado en China, Francia, Inglaterra y los Estados

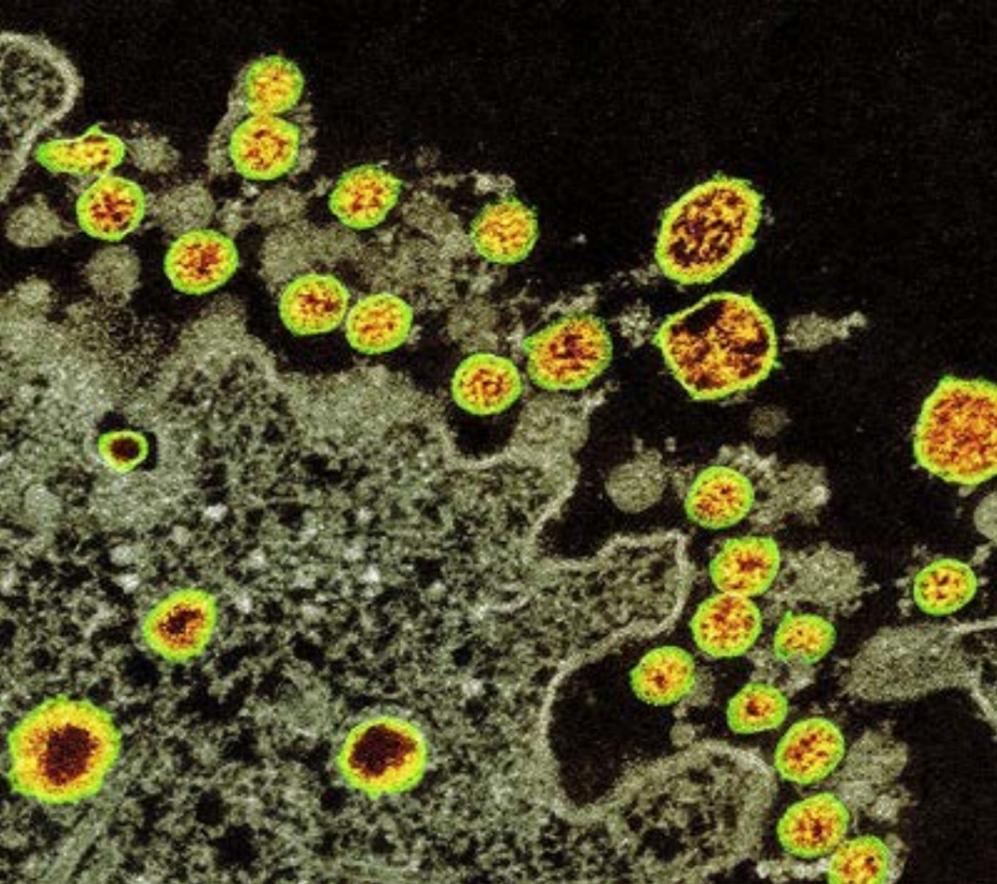


Figura 1. Células humanas rodeadas de virus. Esta imagen microscópica coloreada muestra el virus SARS-CoV-2 (en amarillo) invadiendo tejido celular humano. El virus fue aislado de una muestra de un paciente estadounidense infectado a finales de febrero. Uno de los debates más interesantes sobre los virus es si se trata o no de seres vivos. Podría decirse que no están vivos, porque no pueden reproducirse por sí mismos, pero tampoco están muertos, pues son capaces de entrar en nuestras células y replicarse. Su evolución viene de lejos, pues se remonta a hace unos 3.500 millones de años, cuando empezaron a prosperar las primeras formas de vida, el debate sobre su naturaleza está todavía vivo entre la comunidad científica. Foto: Niaid/Planet Pix via Zuma Press/ Cordon Press.

Unidos, y las pistas para el tratamiento es utilizar tratamientos antivirales como el Interferón, que actúa de manera no específica contra los virus. Otra pista son los medicamentos utilizados contra el VIH, los anti retrovirales. Y un tercer tratamiento, aumentando la capacidad del sistema inmunitario para destruir al virus, entre otros (figura 2).

### Esteroides. ¿Peor el remedio que la enfermedad?

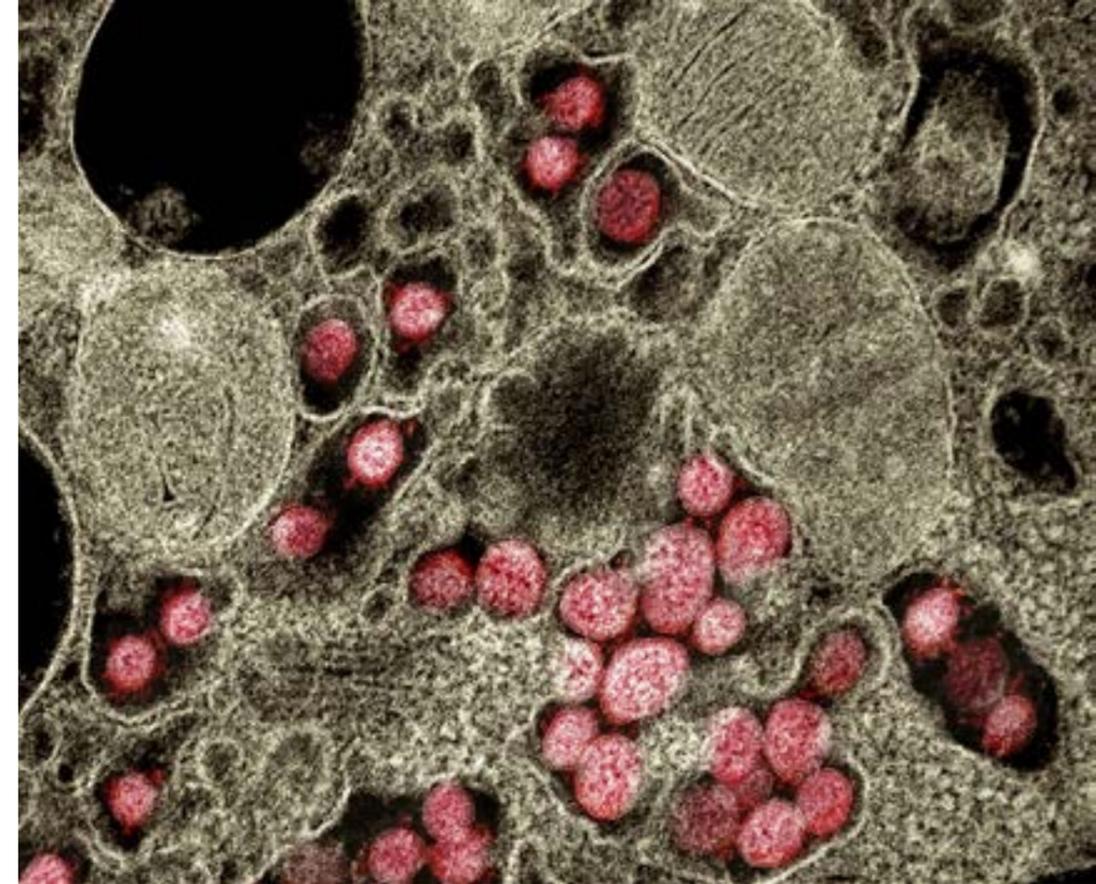
El centro de la incertidumbre es sobre si es el virus en sí, o la respuesta del sistema inmunológico de una persona, lo que finalmente abruma los órganos de un paciente, lo cual dificulta que los médicos determinen la mejor manera de tratar a los pacientes que están gravemente enfermos con el coronavirus.

Algunos de los primeros análisis de pacientes con coronavirus en China sugirieron que podría no ser solo el virus que devasta los pulmones y mata; más bien, una respuesta inmune hiperactiva tam-



Figura 2: Un investigador del Instituto Pasteur (París) trabajando en muestras en su laboratorio para detectar drogas que puedan ser utilizadas en tratamientos contra el covid-19. REUTERS/ Thomas Peter.

Figura 3: El pulmón, un órgano vulnerable al coronavirus. Un grupo de coronavirus (coloreados en esta imagen en color rosado) ataca el tejido celular circundante de una muestra de un paciente aquejado de neumonía a principios de marzo. La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 causan fiebre a medida que el sistema inmunitario lucha para eliminar el virus. En casos severos, este puede reaccionar exageradamente y comenzar a atacar las células pulmonares. Los pulmones se obstruyen con líquido y células moribundas, lo que dificulta la respiración. Un pequeño porcentaje de infecciones puede conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, en ciertos casos puede incluso provocar la muerte. Foto: Niaid/Planet Pix via Zuma Press/ Cordon Press.



bién podría enfermar gravemente a las personas o causar la muerte. Algunas personas que estaban gravemente enfermas con COVID-19 tenían niveles altos de proteínas en la sangre llamadas citocinas, algunas de las cuales pueden aumentar las respuestas inmunológicas. Estas incluyen una proteína de señalización pequeña pero potente llamada interleucina-6 (IL-6). La IL-6 es un llamado a las armas para algunos componentes del sistema inmunológico, incluidas las células llamadas macrófagos. Los macrófagos alimentan la inflamación y también pueden dañar las células pulmonares normales. La liberación de esas citocinas, conocida como tormenta de citocinas, también puede ocurrir con otros virus, como el VIH.

Estos hechos han estimulado un impulso para tratamientos como los esteroides que controlan esa respuesta inmune. Pero algunos de estos tratamientos actúan ampliamente para suprimir el sistema inmunológico, avivando los temores de que en realidad podrían obstaculizar la capacidad del cuerpo para mantener

la infección viral bajo control. Sin embargo, a nivel mundial no hay suficiente medicamento para todos, ni mucho menos específicos para el coronavirus, por lo que muchos médicos están recurriendo a los esteroides, lo que en general amortigua el sistema inmunológico.

Los esteroides y algunas otras terapias que actúan de manera más general podrían reducir significativamente la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones en general. Estos medicamentos no solo suprimirán los macrófagos, sino también las células inmunológicas llamadas células T CD4, que son cruciales para iniciar las respuestas inmunes, y también las células T CD8, que son los asesinos antivirales del cuerpo, capaces de destruir las células infectadas con más precisión que los macrófagos. Una contradicción que puede ser mortal.

Por otra parte, se ha planteado que es realmente una combinación de daños causados por el virus y la respuesta inmune. Los efectos de los virus de "golpear y correr", como el

norovirus, que enferman a las personas casi inmediatamente después de la infección, se deben probablemente al virus en sí. Por el contrario, las personas infectadas con virus como el coronavirus no muestran síntomas hasta varios días después de la infección. Para entonces, el daño colateral de la respuesta inmune a menudo contribuye a la enfermedad (**figura 3**).

Esto ha conllevado a la búsqueda de alternativas salomónicas, como por ejemplo, se están usando inhibidores de IL-6 que pueden suprimir solo las respuestas inmunes que se rigen por IL-6, permitiendo que continúen otras respuestas inmunes que podrían ayudar al cuerpo a combatir COVID-19. Dichos medicamentos, conocidos como inhibidores de IL-6, ya existen para el tratamiento de la artritis reumatoide y otros trastornos. Uno llamado Actemra (tocilizumab), fabricado por la firma farmacéutica suiza Roche, ha sido aprobado en China para tratar pacientes con coronavirus, y los investigadores de todo el mundo están trabajando intensamente para probarlo y otros medicamentos de este tipo.

También se están probando otros medicamentos que se dirigen al sistema inmunológico, incluido uno llamado anakinra, que se dirige a una proteína de señalización llamada IL-1, y puede proporcionar una forma de reducir las respuestas inmunológicas específicas sin obstaculizar las células T CD4 y CD8.

Sin embargo, se espera que los investigadores lleguen a una terapia combinada, como un inhibidor de IL-6 que no suprime por completo el sistema inmunitario, combinado con un medicamento antiviral que se dirige directamente al virus (**figura 4**).



Figura 4. La investigación ha sido intensa para la búsqueda de tratamientos contra SARS-CoV2.

## 2.- Los Antivirales contra VIH.

Aunque por el momento no hay antivirales aprobados frente al nuevo coronavirus, algunos fármacos son bastante prometedores. Dada la dificultad en identificar y desarrollar desde cero moléculas que inhiban de forma específica la replicación del SARS-CoV-2, se están examinando antivirales ya aprobados para otras infecciones. Esta modalidad de desarrollo clínico de fármacos se conoce como *drug repurposing* y su objetivo es acortar el tiempo de aprobación de los medicamentos para otra indicación.

La joya de la corona de momento es el remdesivir, un antiviral de amplio espectro frente a virus ARN, que está en fase de ensayo clínico frente al Ébola. Se trata de un análogo de un nucleótido (la adenina) que se incorpora a

la cadena de ARN viral e interrumpe su síntesis. El talón de Aquiles de este fármaco es que los coronavirus como SARS-CoV-2 tienen una enzima denominada exonucleasa que corrige los errores de copia en la replicación del ácido nucleico y, de este modo, limitan el efecto inhibitorio del remdesivir.

Gilead, la compañía farmacéutica que ha descubierto el remdesivir, ha renunciado a los beneficios de su comercialización frente a la COVID-19. Esta empresa estadounidense ha sido (y es) líder mundial en la comercialización de otros antivirales frente al VIH-SIDA, la hepatitis B y la hepatitis C.

También ofrece cierta esperanza el favipiravir, un análogo de guanina que inhibe la polimerasa de diversos virus ARN. Fue desarrollado

en Japón y está aprobado para tratar la gripe. En el laboratorio, tiene actividad antiviral frente al SARS-CoV-2. En dos estudios realizados en China que han incluido un total de 340 pacientes con COVID-19, favipiravir ha acelerado la curación, con remisión virológica y mejoría radiológica más rápida.

Por otra parte, se están utilizando en diferentes ensayos clínicos, medicamentos anti-retrovirales que son tratamientos habituales contra la infección por VIH, esto por diversas ventajas que presenta:

- i. Son fármacos aprobados y utilizados en otras indicaciones, por lo que no hay dudas sobre su seguridad
- ii. Son medicamentos en disposición en grandes cantidades.
- iii. El coronavirus presentan componentes similares a los del VIH.

En España se está probando en pacientes infectados por coronavirus con la combinación de lopinavir y ritonavir que inhiben a la proteasa del VIH y bloquea al VIH, la cual es una enzima fundamental para que el virus pueda replicarse. Esto se basa en que la proteasa del SARS-CoV-2 se parece mucho a la del VIH. Los resultados hasta ahora obtenidos de este estudio son alentadores. Aunque hay que señalar que el tratamiento está siendo usado en combinación con interferón beta, otro fármaco que tiene un mecanismo de actuación distinto. Es una de las llamadas proteínas señalizadoras que de forma natural producen las células del ser humano cuando son infectadas por un virus. El objetivo es alertar a las demás células, que desarrollan así una mayor resistencia a la infección, aunque de nuevo la evidencia sobre su efectividad es escasa.

Lamentablemente, este estudio español se ha limitado a un solo caso, por lo que no significa que pueda ser utilizado en otros enfermos ni que el desenlace vaya a ser el mismo. Además, las expectativas para tratar la COVID-19 con inhibidores de la proteasa del VIH se han desvanecido tras la publicación de un ensayo clínico con lopinavir que demuestra su efecto nulo contra el virus.

### 3. La cloroquina, el antimalarico ahora el antiviral

La cloroquina, un fármaco utilizado frente a la malaria y algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus o la artritis reumatoide ha levantado ciertas esperanzas en diferentes rincones del planeta. Se ha observado que la cloroquina tiene un efecto antiviral frente al coronavirus, modificando el pH de los lisosomas –los orgánulos de la célula– donde se refugia y se multiplica.

Además, se ha observado que ejerce una acción anti-inflamatoria que reduce la tormenta de citocinas que puede producir problemas respiratorios en COVID-19. Generalmente es bien tolerada y tiene pocos efectos secundarios. Sin embargo, se ha visto que en dosis elevadas puede producir problemas cardíacos.

### 3. Inmunoterapias.

Desde los inicios de la inmunología, con el descubrimiento de los anticuerpos (denominados en esos momentos como antitoxinas), fueron usados para neutralizar ciertas toxinas (de allí su nombre inicial) producidas por algunas bacterias (como aquellas que producen la difteria). Hoy en día, este tipo de inmunoterapia son frecuentemente usadas para ciertas infecciones, por lo que para la pandemia de coronavirus, era lógico pensar que iba pronto a ser usada para combatir esta infección.

Efectivamente, ya existen estudios sobre el tóxico, como por el ejemplo, el trabajo de Xiaoming Yang, del Centro Nacional de Investigación de Tecnología de Ingeniería para Vacunas Combinadas en Wuhan, China, y sus colegas, quienes suministraron el plasma a diez personas gravemente enfermas. Al sexto día después del tratamiento, el virus que causa COVID-19 era indetectable en siete de los diez. Los receptores no experimentaron efectos secundarios significativos (K. Duan et al. Preprint en medRxiv <http://doi.org/dqrs> ; 2020).

En otro trabajo, esta vez de un grupo dirigido por Lei Liu en el Shenzhen Third People's Hospital en China suministró plasma de sobrevivientes a cinco personas gravemente enfermas (C. Shen et al. J. Am. Med. Assoc. [Http://doi.org/dqn7](http://doi.org/dqn7) ; 2020 ). Los resultados obtenidos indican que los síntomas disminuyeron en los cinco; dentro de los diez días de haber recibido el plasma, de los cuales, tres receptores ya no necesitaban ventiladores.

Sin embargo, aún es muy temprano los estudios sobre estas inmunoterapias para llegar a conclusiones esperanzadoras con certeza. Son numerosos los grupos que están estudiando este tipo de inmunoterapia, mientras se logra la o las vacunas contra este terrible flagelo viral.

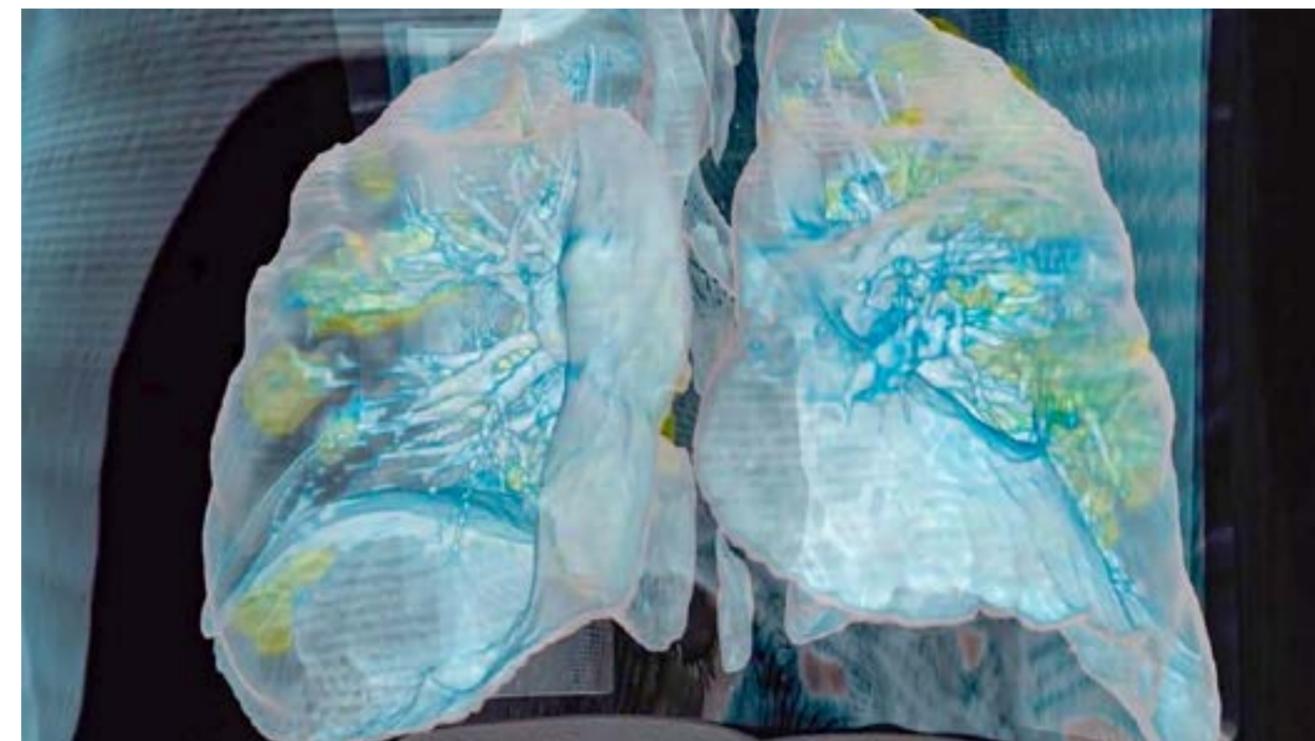
### 4. Los anticoagulantes.

Como describimos previamente, la patogenia aún no se comprende bien. Sin embargo, la caracterización clínica de los casos por COVID19 se conoce que para un 25% de los pacientes graves, existe una situación francamente complicada y para el 5%, hipoxia severa, inflamación y sepsis con trastornos de coagulación asociados e incluso, datos de daño vascular trombotico en grandes y pequeños vasos (figura 5). Y aún menos se comprende como un

paciente de varios días de evolución empeora repentinamente en horas, precisando UCI y soporte respiratorio. Ello da pie a multitud de hipótesis patogénicas, desde coagulación intravascular diseminada (CID), daño endotelial tipo microangiopatía trombotica (MAT) con activación de complemento, ataque del virus a la cadena B1 de la hemoglobina y su consecuente inhibición de la molécula hem con disminución severa de la capacidad de carga de la hemoglobina y liberación de hierro a la circulación.

En este sentido, los expertos señalan que las alteraciones de la coagulación y las complicaciones tromboticas en pacientes con Covid-19 juegan un papel importante en términos de incidencia y relevancia clínica, representando una de las variables más importantes asociadas con la mortalidad. Esto ha conllevado a recomendar el uso de anticoagulantes como tratamiento.

Figura 5. El coronavirus causó un daño extenso (amarillo) en los pulmones de un hombre de 59 años que murió en el Hospital de la Universidad George Washington, como se ve en un modelo 3D basado en tomografías computarizadas. HOSPITAL GEORGE WASHINGTON.



En el mes de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó prevenir el tromboembolismo venoso en sujetos infectados con SARS-CoV-2 recurriendo a la administración subcutánea de heparina, preferiblemente con bajo peso molecular. Aún esta en estudios clínicos para llegar a conclusiones precisas sobre este tratamiento.

### REFERENCIAS

Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Jianzhong Shi et al., Science, 2020

SARS Researchers Report New Animal Models. Martin Enserink, Science, 2003

Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. Barry Rockx et al., Science, 2020

How SARS-CoV-2 binds to human cells Valda Vinson et al., Science, 2020.

Vaccine designers take first shots at COVID-19. Jon Cohen, Science, 2020.

M.A.



# LA VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS

## LA JOYA DE LA CORONA.

¿Cuánto tardará en llegar la vacuna que acabe con la pandemia? La pregunta es extensible a otras enfermedades infecciosas como el Ébola, la malaria o el SIDA, frente a las que se lleva luchando mucho más tiempo y, sin embargo, aún no cuentan con una vacuna efectiva. Y la respuesta no es muy halagüeña a corto plazo: se tardará en conseguir.

## INTRODUCCION

// Tres vacunas ya han comenzado los ensayos clínicos, más de 70 están en desarrollo. Y estamos trabajando con socios para acelerar el desarrollo, la producción y la distribución de las vacunas". Palabras expresadas por el Director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), **Tedros Adhanom Ghebreyesus**, en una conferencia de prensa, las cuales levantó una ola de esperanzas en la humanidad ante la pandemia de coronavirus que se está expandiendo por el globo terráqueo desde diciembre pasado.

Sin embargo, tales esperanzas se debilitaron cuando la portavoz del organismo, **Margaret Harris**, advirtió en ese mismo día que una vacuna contra el coronavirus no estaría disponible al menos hasta la primavera de 2021.

¿Por que se tarda "tanto" en descubrir una vacuna, se preguntarán muchos?

En este artículo trataremos de responder a esta ansiosa interrogante. Hablaremos de su preparación, aspectos inmunológicos, la necesidad de desarrollo de tecnología, el uso de modelos animales y su eventual distribución mundial.

### DESARROLLO DE UNA VACUNA.

Desarrollar una vacuna es un proceso complejo. Para empezar, se requiere partir del conocimiento previo sobre las características biológicas e inmunológicas del patógeno -virus, bacteria, o parásito-. A continuación, habría que sintetizar el candidato vacunal y desarrollar ensayos que permitan evaluar su eficacia. Finalmente, si los pasos anteriores han sido exitosos, hay que cumplir todos los re-



Figura 1. El desarrollo de vacunas, desde la época de Pasteur, ha implicado muchos esfuerzos, tiempo y financiamiento. Es por ello de la necesidad de desarrollar cada vez mas la biotecnología para la producción a escala y que sea asequible para todas las clases sociales. Ante la pandemia del coronavirus es un gran reto a enfrentar.,

quisitos legales: su puesta en circulación (**figura 1**).

Un conocimiento detallado de la biología del patógeno, la estructura de sus proteínas y las características clínicas de la enfermedad asociada influyen decisivamente en el éxito de la vacuna. En casos como el que nos ocupa, en el que el adversario al que nos enfrentamos es nuevo, estudios previos sobre microorganismos similares pueden resultar fundamentales.

La elección del antígeno o antígenos- es decir las proteínas del patógeno que se incluyen en la vacuna- es un aspecto esencial en el diseño de la estrategia de ataque.

**Desarrollar una vacuna es un proceso complejo. Para empezar, se requiere partir del conocimiento previo sobre las características biológicas e inmunológicas del patógeno, sintetizar el candidato vacunal y realizar ensayos para evaluar su eficacia y su posterior distribución mundial.**

En el siglo XVIII, Edward Jenner sentó las bases de la vacunación empleando un microorganismo entero como inmunógeno, dando origen a uno de los grandes hitos de la medicina, la erradicación de la viruela. Pero esta estrategia no es ni posible ni segura para todas las enfermedades infecciosas, y hoy se existen distintos tipos de vacunas.

Actualmente se imponen las llamadas "vacunas de subunidad", en las que se elige un antígeno del patógeno frente al que se dirigirá la respuesta. Esta elección no es nada fácil, ya que se trata de un proceso básicamente empírico: aunque existen algunas herramientas para predecir la inmunogenicidad de una molécula, y conocer bien al patógeno resulta de ayuda, siempre hay que probar qué funciona y qué no.

Una complicación añadida es que, normalmente, la receta de la vacuna también incluye adyuvantes- compuestos que favorecen la inducción de una respuesta más fuerte frente al antígeno. La elección de la combinación adecuada de antígeno y adyuvante requiere probar. Y esto implica tiempo, algo muy valioso en situaciones como la actual.

Una vez elegida la estrategia de ataque es necesario comprobar si es efectiva. Para ello, primero se debe probar en animales. Por una parte, se evalúa la inducción de la respuesta inmunológica después de inyectar el prototipo de vacuna en el animal de experimentación, estudiando el tipo de respuesta inmunológica que se induce, y su capacidad de neutralizar al microorganismo enemigo.

Antes de comprobar la efectividad en humanos se debe probar en animales, analizando la respuesta inmune inducida.

Para valorar los resultados, se debería contar con conocimiento previo que correlacione los parámetros inmunológicos medidos en el laboratorio con el grado de protección conferida en el paciente. Esto implica disponer de datos obtenidos de pacientes que hayan superado la enferme-

dad. Y, de nuevo, esto requiere tiempo.

Otra posibilidad es contar con modelos animales que desarrollen la enfermedad para inyectarles la vacuna y evaluar la protección frente a la posterior inoculación del patógeno. Estos modelos animales de enfermedad son extremadamente útiles, pero su desarrollo requiere esfuerzo y, cómo no, más tiempo.

Una vez superadas las pruebas en animales, llega el momento de evaluar la seguridad y eficacia en humanos: los ensayos clínicos. Primero se valora la seguridad del candidato vacunal en un pequeño grupo de voluntarios sanos –ensayos en fase I–, para posteriormente pasar a grupos más grandes en los que probar las dosis y pautas adecuadas –fase II–.

Si todo va bien, se procede a evaluar la eficacia de la vacuna en un número aún mayor de individuos –fase III–. Pasado este proceso se puede empezar a producir la vacuna. Y debe hacerse en las cantidades adecuadas y asegurando los altos estándares de calidad y legalidad requeridos por la industria farmacéutica. Cada paso debe contar con la aprobación de las autoridades competentes para garantizar la seguridad de todos.

En situaciones de emergencia como la actual, estos ensayos se pueden acelerar, claro. Pero seguramente no tanto como nos gustaría, ya que no hay que olvidar que constituyen una cadena: si nos saltamos un escalón es más probable que fallemos en el siguiente.



Figura 2. Un investigador de la Universidad de Hong Kong consigue que un hámster sirio esté acostumbrado a ser manipulado antes de los estudios en los que los roedores están infectados con el nuevo coronavirus. Foto: DEWI ROWLANDS / UNIDAD DE ANIMALES DE LABORATORIO / UNIVERSIDAD DE HONG KONG.

### ANIMALES DE LABORATORIO. ¿PODRÁN AYUDAR A COMBATIR CONTRA EL SARS-COV-2?

Durante una emisión televisiva, Jean Paul Mira propuso hacer un estudio en África, *donde no tienen mascarillas, ni tratamientos, ni reanimación*, idea que fue apoyada por su colega Camille Loch. Esta propuesta de estos dos expertos médicos franceses de probar las vacunas contra el coronavirus en África provocó la indignación del Director de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, quien afirmó en una conferencia de prensa que tal propuesta *es racista, espantosa y un resabio de la*

*mentalidad colonial*, en una conferencia de prensa y agregó, que estaba *horrorizado por esos comentarios racistas*.

Estos hechos resumen el drama que vive la humanidad y el mundo científico para lograr obtener rápidamente la vacuna contra este peligroso virus. Los investigadores deben realizar todos los esfuerzos posibles para no violentar la ética al tratar de realizar los ensayos de una potencial vacuna en poblaciones humanas, de países que presentan leyes regulatorias muy laxas sobre el tópico para realizar estos estudios.

Es por ello de la enorme y urgente necesidad de encontrar un modelo animal que reúna todas las condiciones para lograr obtener una vacuna efectiva, segura y barata contra el coronavirus. No es la primera vez que se usan modelos de animales (que también debe cumplirse condiciones de experimentación con criterios de bioética) para el desarrollo de una vacuna.

#### Hamster.

En el caso del coronavirus, los hámsters sirios están ganando la atención por parte de los científicos que intentan comprender y derrotar a COVID-19 (**figura 2**). Hace

quince años, los científicos descubrieron que los hámsters podrían infectarse fácilmente con el coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Sus síntomas eran sutiles, por lo que los animales no obtuvieron mucha atracción como modelo para la enfermedad. Pero con COVID-19, causado por un virus relacionado, SARS-CoV-2, las perspectivas del modelo parecen más brillantes.

Cuando el científico Jasper Fuk-Woo Chan de la Universidad de Hong Kong (HKU) y sus compañeros de trabajo infectaron recientemente a ocho hámsters, los animales perdieron peso, se volvieron letárgicos y desarrollaron pelaje con volantes, una postura encorvada y respiración rápida. Se encontraron altos niveles de SARS-CoV-2 en los pulmones e intestinos de los hámsters, tejidos taponeados con el objetivo del virus, un receptor de proteína llamado enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Estos hallazgos “se parecen mucho a las manifestaciones de infección del tracto respiratorio superior e inferior en humanos”, escribieron Chan y coautores en un artículo del 26 de marzo en *Enfermedades infecciosas clínicas*.

Una de las principales prioridades es probar las vacunas experimentales inmuni-

**El uso de un modelo animal para el desarrollo de una vacuna contra coronavirus requiere de numerosos ensayos que implican grandes conocimientos de la genética del animal, de inmunología e incluso de bioinformática, por lo que los equipos de investigación deben ser multidisciplinarios obligatoriamente.**

zando a los animales y luego “desafiándolos” con el virus, experimentos que deben hacerse en laboratorios de nivel 3 de bioseguridad (**figura 3**). Los modelos animales también podrían advertir sobre los peligros de las vacunas y drogas COVID-19; Los desafíos de algunas vacunas experimentales contra el virus del SARS relacionado, por ejemplo, desencadenaron anticuerpos que aumentaron la gravedad de la enfermedad.

Además, los experimentos con animales pueden explicar por qué los niños rara vez desarrollan síntomas, qué tan fácilmente el SARS-CoV-2 se transmite a través de partículas en aerosol frente a gotas más grandes, y si los factores genéticos del huésped hacen que algunas personas sean más susceptibles a enfermedades graves. Un estudio con monos ya ha demostrado que los animales que eliminan una infección por SARS-CoV-2 pueden resistir la reinfección durante al menos 1 mes.

#### **Ratones y ratas.**

Los ratones, fáciles de manejar y reproducir, han sido durante mucho tiempo el pilar de la biomedicina, y un buen modelo de ratón sería una gran ayuda para la investigación de COVID-19. Pero ignoran la infección con SARS-CoV-2 porque el receptor ACE2 de ratón tiene muchas diferencias clave con respecto al humano. Es por ello que se ha observado cómo el virus puede tener tanta devastación en los humanos, y luego se puede dar un millón de partículas a un ratón y es inerte,

Otros investigadores del SARS-CoV-2 están recurriendo a las ratas. No son más susceptibles al COVID-19 que los ratones, pero su mayor tamaño es una ventaja. “A



Figura 3. El estudio para la obtención de una vacuna contra SARS-CoV-2 requiere de laboratorios de alta seguridad biológica (P3), condiciones que no todos los países presentan en sus centros de investigación.

menudo quieres hacer un sangrado repetitivo en un experimento, y no puedes hacerlo con ratones”, dice Prem Premrurut de Mirimus, cuya compañía está colaborando con un grupo académico que está usando CRISPR para crear un modelo de rata con un receptor ACE2 humano.

#### **Hurones.**

Los hurones son otros candidatos de la investigación de otra enfermedad respiratoria, la influenza, debido a que los virus de la gripe no solamente los infecta, sino que produce síntomas muy similares a la enfermedad humana. Los hurones infectados cuando estornudan, realmente esparce al virus en el aire. Sin embargo, estos animales pueden fallar como modelo para COVID-19. Los virus los infecta y causa incremento de la temperatura del cuerpo, tal como Young Ki Chou de la Universidad Nacional de Chungbuk y colegas publicaron online del 06 de abril

en la revista *Cell Host & Microbe*. Pero el virus no se replica en altos niveles en los hurones y no desarrollan otros síntomas.

El equipo encontró evidencia de que los hurones podrían imitar un aspecto de COVID-19: la transmisión respiratoria. Los animales que infectaron no solo propagaron el SARS-CoV-2 a sus compañeros de jaula, sino también a dos de los seis hurones en jaulas adyacentes. Aunque los investigadores sospechan que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotas respiratorias relativamente grandes que caen rápidamente a las superficies, este hallazgo sugiere que partículas más finas, capaces de derivar en el aire por períodos más largos y a distancias más largas, también pueden transportar virus infecciosos.

Los autores también sugieren que trabajar con hurones mayores que los jóvenes



Figura 4. La biotecnología es una poderosa herramienta para el desarrollo de vacunas. La pandemia del coronavirus ha obligado a que los países evalúen rápidamente el financiamiento para el desarrollo de la producción de la misma.

utilizados en el experimento inicial podría mejorar el modelo animal de su grupo. En humanos, por razones que aún no están claras, el SARS-CoV-2 ataca a los ancianos mucho más fuerte. El grupo de investigadores observaron lo mismo en hurones con un virus que causa la pérdida de plaquetas. Los hurones jóvenes infectados con ese virus no tenían síntomas, pero el 93% de los mayores murieron, informó el grupo el año pasado en *Nature Microbiology*. Si se toma en cuenta la edad de los hurones, se podrá ver una enfermedad más grave, después de la infección por SARS-CoV-2, que probablemente sea similar a la situación en humanos.

### Monos.

Los animales que probablemente tengan más peso en la evaluación de posibles medicamentos y vacunas son los monos. Aunque son caros y difíciles de manejar, su estrecha relación genética con los hu-

manos a menudo convierte a los monos en guardianes de los ensayos clínicos de medicamentos y vacunas.

Los esfuerzos intensos para infectar cuatro especies diferentes de monos con SARS-CoV-2 comenzaron poco después del aislamiento del virus de las personas.

En un estudio holandés de ocho monos cynomolgus inoculados con SARS-CoV-2, los cuatro monos más antiguos desarrollaron niveles más altos del virus en los hisopos de nariz y garganta en comparación con los animales más jóvenes. Ninguno de los monos desarrolló enfermedad sintomática, pero las autopsias encontraron algún daño pulmonar en dos de los cuatro animales, similar a lo que se ve en los casos leves de humanos, trabajo publicado el 17 de marzo en bioRxiv. Los autores sugieren que el modelo animal usado, sugiere, podría funcionar mejor que uno

que causa una enfermedad grave para evaluar la seguridad de la vacuna porque los problemas de salud serían más fáciles de detectar.

Los estudios con monos también han comenzado a explorar preguntas sobre la protección inmune. Dos monos rhesus que se recuperaron de la infección por SARS-CoV-2 en el Peking Union Medical College fueron resistentes a la reinfección 4 semanas después. El hallazgo proporciona una pista de buenas noticias, ya que sugiere que tanto las infecciones naturales como la inmunidad desencadenada por la vacuna proporcionarán al menos alguna protección posterior.

Los humanos que sufren de COVID-19 grave a menudo tienen enfermedades subyacentes, como hipertensión o diabetes, por lo que los investigadores deben encontrar o crear monos con estas comorbilidades para desarrollar el modelo más significativo.

Finalmente, la lista de modelos animales puede crecer pronto. Un estudio reciente publicado en línea el 8 de abril por *Science*, por ejemplo, informó que el virus puede infectar a los gatos. Las autopsias mostraron que la infección condujo a lesiones "masivas" en sus fosas nasales, tráquea y pulmones.

### LA DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LA VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS. UN RETO DIFÍCIL DE SUPERAR

Los investigadores advierten que las limitaciones de producción y el acaparamiento podrían limitar el suministro de vacunas contra el SARS-CoV-2. Un problema de difícil resolución.

A medida que el mundo busca una forma de poner fin a la pandemia de coronavirus, la carrera continúa para encontrar y

**Las organizaciones internacionales como la OMS y la ONU deben abogar y avocarse para que la disponibilidad de la futura vacuna contra coronavirus sea mundial, no debe ocurrir una distribución desigual de tal tratamiento, del cual los países más ricos y poderosos garantizan el producto a sus sociedades a costa de los demás.**

producir una vacuna. Algunos pronósticos optimistas sugieren que uno podría estar disponible en 12-18 meses, tal como lo mencionamos anteriormente, pero los investigadores ya advierten que podría no ser físicamente posible fabricar suficiente vacuna para todos, y que los países ricos podrían acumular suministros.

Se requieren miles de millones de dólares para que los fabricantes de vacunas aumenten su capacidad de producción por adelantado, cuyas instalaciones necesarias dependerán del tipo de vacuna que funcione mejor. Aunque se ha prometido dinero para ayudar con esto (La Fundación Bill Gates entre otros), las promesas no alcanzan los miles de millones de dólares que los expertos en salud pública dicen que son necesarios.

Por otra parte, miles de millones de personas necesitan un nuevo tipo de vacuna contra el coronavirus, sin embargo, las empresas continúan produciendo y aplicando el conjunto normal de vacunas contra la gripe, el sarampión, las paperas



Figura 5. La obtención de una vacuna contra coronavirus va a implicar mucha investigación, recursos financieros, conocimientos y tiempo. Pero si no se practica la solidaridad, el futuro de la humanidad está más amenazado por el egoísmo que por la pandemia misma.

la década de 1950.

Sin embargo, la producción y purificación del virus completo de SARS-CoV-2 a altas concentraciones podría

y la rubéola y otras enfermedades, por lo que podría haber una escasez de producción de altas dimensiones (figura 4).

El gran reto es producir enormes cantidades de tales vacunas a una corta velocidad pero la infraestructura necesaria para ello variará según el tipo de vacuna.

La vacuna podría consistir en una versión debilitada o inactivada del coronavirus, o alguna parte de una proteína de superficie o una secuencia de ARN o ADN, inyectada en el cuerpo dentro de una nanopartícula u otro virus, como el sarampión. Es posible que deba cultivarse en incubadoras de células, o una máquina que sintetiza ARN o ADN, o incluso cultivado en plantas de tabaco.

El modelo de vacuna típica es aquella que es construida a partir de formas inactivadas de SARS-CoV-2, por lo que resulta la más efectiva, nos permitirá estimar más fácil lo que se necesitaría para producir las dosis necesarias, porque esta tecnología industrial ha existido desde al menos

requerir instalaciones con certificación de nivel 3 de bioseguridad y estos son escasos, por lo que podría ser la razón por la cual muy pocas compañías dicen que están probando este enfoque.

Otra manera es la de inyectar en el cuerpo formulaciones de ARN o ADN que provocarían que nuestras células produzcan una de las proteínas utilizadas por el SARS-CoV-2. Esta metodología presenta las ventajas es que es un proceso más simple, lo que probablemente hará que sean más fáciles de ampliar. Sin embargo, aún no se ha aprobado ninguna vacuna con este enfoque para ninguna enfermedad en humanos.

En relación al financiamiento se ha pensado en usar a la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI), la cual es un fondo con sede en Oslo que se lanzó en 2017 como una alianza global para financiar y coordinar vacunas para brotes.

El CEPI ha anunciado la financiación de seis equipos de investigación de vacunas, incluida una colaboración que quiere rediseñar una vacuna contra el sarampión para que produzca una proteína inmunizadora de SARS-CoV-2 en el cuerpo. Si eso funciona, es posible que las instalaciones de fabricación de vacunas contra el sarampión puedan usarse para fabricar una vacuna COVID-19, pero hay que aumentar la capacidad para no interrumpir el enfoque original.

Otros elementos en el proceso de fabricación pueden crear cuellos de botella. Las vacunas 'subunitarias', que están compuestas por una proteína SARS-CoV-2, o un fragmento clave de una, a menudo necesitan un adyuvante, moléculas agregadas para aumentar la respuesta inmunológica. Esto podría requerir ingredientes que podrían escasear durante una pandemia, como lípidos específicos.

Una pregunta abierta es cómo garantizar que los gobiernos y las empresas del mundo inviertan suficiente dinero ahora, para que las vacunas se puedan fabricar rápidamente en 2021. El CEPI dice que se necesita una financiación global de al menos US \$ 2 mil millones para ayudar a desarrollar vacunas candidatas y fabricarlas, de los cuales los gobiernos nacionales le han prometido \$ 690 millones. Se necesitan \$ 1 mil millones adicionales para fabricar y distribuir una vacuna exitosa de SARS-CoV-2 para el mundo, según los cálculos hechos por el CEPI.

Un detalle que debemos indicar es que si se fabrican muchas vacunas, parece que no hay forma de obligar a los países a compartirla. Un ejemplo de ello ocurrió

durante la pandemia de influenza H1N1 2009. Australia fue una de las primeras en fabricar una vacuna, pero no la exportó de inmediato porque primero quería vacunas para sus ciudadanos. La mayoría de los países tienen leyes promulgadas que permiten al gobierno obligar a los fabricantes a vender en el país.

La OMS ha intentado intervenir antes para asegurarse de que las existencias de vacunas se compartan de manera equitativa (figura 5). Después del brote de H5N1 en países como China, Egipto e Indonesia, los estados miembros de la OMS adoptaron una resolución conocida como el Marco de **Preparación para la Influenza Pandémica** (PIP). Bajo este marco, los países proporcionan muestras de virus a una red de laboratorios coordinados por la OMS, con el entendimiento de que la organización los consideraría según sea necesario para acceder a una reserva de vacunas, diagnósticos y medicamentos de la OMS en caso de una pandemia de influenza. Pero debido a que el programa PIP está diseñado para la influenza, lamentablemente no se aplica al brote actual de coronavirus.

Una solución sería que los países pudiesen acordar un marco similar al PIP para la pandemia actual, pero es muy poco probable que un proyecto de acuerdo esté listo a tiempo para una Asamblea Mundial de la Salud programada para el próximo mes de mayo, en la cual los estados miembros tendrían que votar por ella. Y debido a que ya hay mucho SARS-CoV-2 circulando, no está claro si este tipo de acuerdo funcionaría, porque los fabricantes de vacunas pueden acceder a muestras de virus de laboratorios privados.

Finalmente, es posible que cuando llegue una vacuna, gran parte del mundo ya esté infectado con el nuevo coronavirus. Sin embargo, incluso en ese caso, muchos podrían querer inyecciones para aumentar la inmunidad y/o para las futuras generaciones. Pensar en el futuro para garantizar que haya suficiente capacidad de fabricación de vacunas en cualquier epidemia futura sigue siendo vital.

### LAS VACUNAS MAS POTENCIALES CONTRA CORONAVIRUS.

Según un informe de la OMS publicado a inicio de abril, destaca que en febrero de 2020, esta organización internacional convocó a investigadores a nivel mundial para definir la agenda de investigación de medicamentos y vacunas contra el SARS-CoV-2, a través de la Iniciativa Global para Investigación y Desarrollo, señalando las prioridades de la Agenda para desarrollo de vacunas:

- Modelos animales en los cuales evaluar la efectividad vacunal.
  - Pruebas estandarizadas, pruebas para apoyar el desarrollo de vacunas, particularmente la evaluación de respuesta inmunológica.
  - Protocolo multi-país para los ensayos clínicos de fase 2b/3 con la intención de facilitar la coordinación y eficiencia.
  - Estudios de potencia y procesos de producción para que se puedan producir grandes cantidades de vacunas.
- La OMS también desarrollará un Perfil del Producto Objetivo (TPP por sus siglas en inglés), con la intención de definir las expectativas y características esperadas de la vacuna, así como una plataforma Web para compartir información.

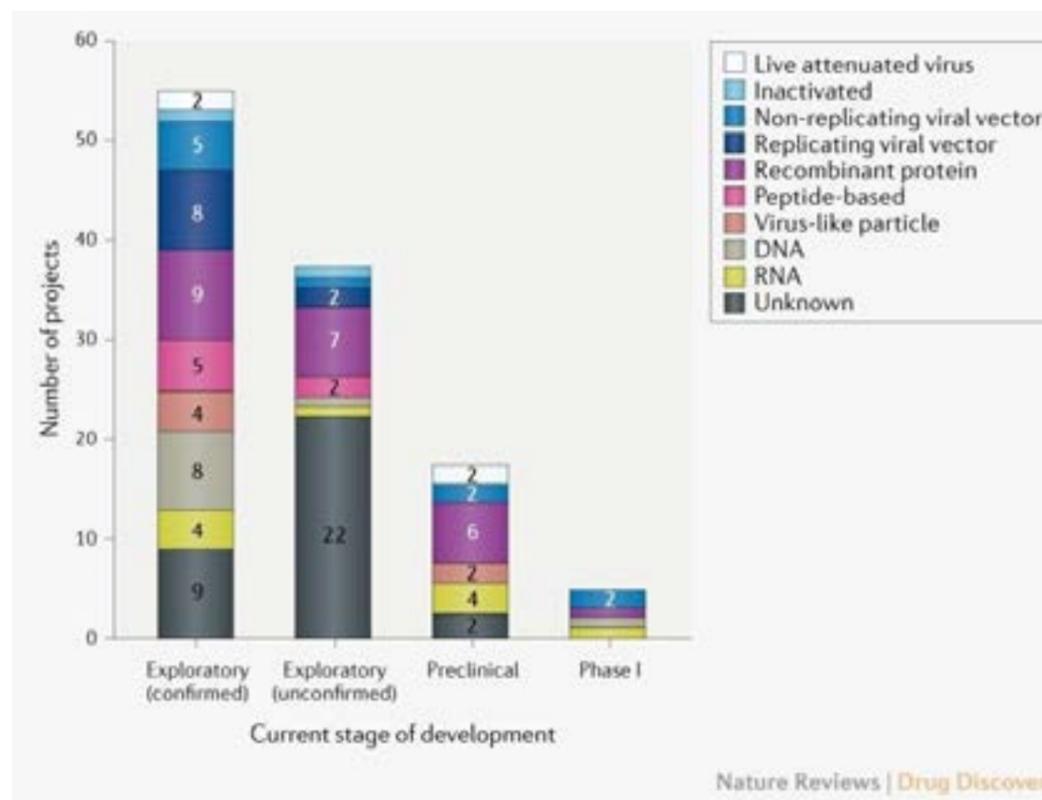


Figura 6. Numero de proyectos que se están desarrollando para producir diferentes modelos de vacuna contra coronavirus. (Nature Reviews Drug Discovery).

Actualmente existen 54 candidatas a vacunas contra la COVID-19, 51 candidatas en fase preclínica y tres han iniciado los ensayos clínicos fase 1 en humanos (Figura 6). Este avance es un hito histórico, en comparación con el desarrollo de otras vacunas contra enfermedades emergentes tales como el SARS, Influenza A (H1N1), Ébola. Por ejemplo, tomó 20 meses iniciar los primeros ensayos en humanos para la vacuna contra el SARS en el 2003, cuatro meses para la vacuna contra Influenza A (H1N1) en el 2009, mientras que la primera vacuna candidata contra el SARS-CoV-2 tardó solo 2 meses, desde la secuenciación del virus hasta la administración de la primera vacuna en un ensayo clínico en humanos.

Se están utilizando diversas tecnologías y plataformas tales como ácidos nucleicos (DNA, mRNA), vacunas de vectores vira-

les, vacunas inactivadas, vacunas de subunidades de proteínas, vacunas atenuadas, vacunas intranasales, vacunas orales, entre otras. Algunas de estas tecnologías se habían utilizado para desarrollar vacunas para otros coronavirus (como SARS, MERS) y probadas en animales.

A continuación, se describen brevemente las 3 vacunas que a fecha 03 de abril de 2020, se encuentran en ensayo

clínico de Fase I:

- 1) **Compañía:** Moderna de Cambridge, Massachusetts en colaboración con el NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) que es parte de National Institutes of Health (NIH). **Nombre de la vacuna candidata:** mRNA-1273, desarrollada en base a estudio previos con SARS y MERS. **Descripción:** utiliza una cadena sintética de ARN mensajero (ARNm), diseñada para que las células produzcan anticuerpos contra el virus. **Diseño del estudio:** Fase 1, abierto, uso de distintas dosis en 45 adultos sanos voluntarios de 18-55 años. **Estado:** El 16 de marzo Inició el proceso de reclutamiento y el 19 de marzo lo completó. El estudio evalúa distintas dosis de la vacuna experimental desde el punto de vista de seguridad e inmunogenicidad. Moderna ha indicado que comercialmente la vacuna podría estar disponible en Estados Unidos en 12-18

meses, aunque ya ha solicitado un permiso para su uso en situación de emergencia que podría permitir su uso antes que obtenga la licencia. (<https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>).

- 2) **Compañía:** CanSino Biological Inc. y Beijing Instituto de Biotecnología de China **Nombre de la vacuna candidata:** Ad5-nCoV. **Descripción:** utiliza la misma plataforma usada para Ébola (vector viral de adenovirus). Su enfoque se basa en tomar un fragmento del código genético del coronavirus y entrelazarlo con un virus inofensivo, vector viral de adenovirus. **Diseño del estudio:** fase 1, 108 participantes entre 18 y 60 años que recibirán baja, media y alta dosis de vacuna. **Estado:** Ha empezado el reclutamiento. El estudio evaluará seguridad y tolerabilidad (<http://www.cansinotech.com/>).

- 3) **Compañía:** Oxford University: **Nombre de la vacuna candidata:** ChAdOx1. **Descripción:** Un equipo de investigadores del Instituto Jenner de la Universidad de Oxford, quien venía trabajando en vacunas contra el MERS, adaptó rápidamente la tecnología para producir una vacuna contra el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. **Diseño del estudio:** Fase 1, 510 adultos voluntarios sanos de 18 a 55 años. **Estado:** Actualmente se encuentra reclutando los participantes (<https://www.ovg.ox.ac.uk/>).

**M.A.**



# LOS ASINTOMÁTICOS

## LOS MÁS BUSCADOS

Unos de los más buscados en el planeta ante el tsunami de la pandemia del coronavirus que azota a la humanidad son los asintomáticos. Una de las primeras investigaciones sobre la transmisión asintomáticas no deja dudas sobre el potencial expansivo del coronavirus. Más del 10% de los positivos de coronavirus se infectan por un paciente sin síntomas. La única manera de frenarlo, según los especialistas, es con medidas extremas como el confinamiento, tal como fue establecido en Venezuela. Sin embargo, este sector de la población, representan sujetos de valor para la investigación inmunológica. ¿Cuales son los mecanismos de su sistema inmunológico del asintomático que se activaron para conferirle protección ante esta enfermedad viral?

Para medir la velocidad de una epidemia, los científicos se basan principalmente en dos aspectos: el número de personas que infecta cada portador del virus y el tiempo que tarda en propagarse. El primer concepto se denomina **'número de reproducción'**, mientras que el segundo es el **'intervalo en serie'**.

La vertiginosa curva de contagios de la última cepa de coronavirus hace pensar que este nuevo agente infeccioso cuenta con las dos cualidades, lo que no imaginaba la comunidad científica es que su capacidad de ataque podría ser altamente efectiva incluso cuando el portador no muestra síntomas.

Un equipo de investigadores de enfermedades infecciosas de la Universidad de Texas en Austin querían averiguar cuál era esa tasa de infección con independencia de la sintomatología, y descubrieron algo sorprendente: el tiempo de contagio entre casos de una cadena de transmisión de menos de una semana, y más del 10% de los pacientes se infectan por alguien que ni siquiera presenta síntomas, lo que da una idea de la extrema velocidad de transmisión que adquiere el coronavirus en muy poco tiempo.

Para medir el intervalo en serie, los científicos observan el tiempo que tardan los síntomas en aparecer en dos personas con el virus: la que infecta a otra y la segunda persona infectada. Los investigadores encontraron que, en China, el promedio de contagio era de unos cuatros días, lo que da una idea de la capacidad exponencial de transmisión del patógeno.

Para tener una idea de tal capacidad de transmisión, la profesora Lauren Ancel Meyers, involucrada en el estudio, comparó la velocidad de propagación del coronavirus con el del Ébola, cuyo intervalo de propagación dura varias semanas. "Ante semejante amenaza no hay más remedio que movernos rápidamente", asevera la especialista, quien, junto a su equipo, examinó más de 450 informes de casos de infecciones de 93 ciudades en China, con información extrapolada sobre las cadenas de transmisión de personas infectadas basadas en sus declaraciones.

La investigación, publicada en un artículo de la revista *Emerging Infectious Diseases*, es uno de los primeros estudios que



Figura 1. Los niños y jóvenes pueden ser infectados por el SARS-CoV-2 pero un gran porcentaje de este grupo etario no presentan los síntomas graves de la enfermedad viral. Actualmente se están estudiando intensamente para descubrir los posibles mecanismos responsables de tal resistencia ([https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/ninos-y-coronavirus-hipotesis-resistencia-juvenil-ante-pandemia\\_15376](https://www.nationalgeographic.com/es/ciencia/ninos-y-coronavirus-hipotesis-resistencia-juvenil-ante-pandemia_15376)).

recoge las transmisoras asintomáticas del nuevo coronavirus, por lo que podría servir a las autoridades para hacerse una idea de las dimensiones de la amenaza. Sus conclusiones son claras: hasta el 10% de todos los contagios procedían de un paciente que no presentaba síntomas de la enfermedad, lo que significa que la transmisión asintomática hace que la contención del virus sea tremendamente complicada.

### Los niños y el coronavirus.

Otra pregunta que nos viene rápidamente al pensamiento es ¿por qué los jóvenes resisten mejor la pandemia?

Los más jóvenes parecen ser más resistentes a la infección del SARS-CoV-2 que los adultos y existen varias teorías que podrían explicarlo. La edad, la genética y las experiencias previas pueden ayudar, pero no son concluyentes ante el virus (**figura 1**).

Cuando infecta, el SARS-CoV-2 no discrimina geografía, género, ni clase social ni profesión. El virus parece afectar a las personas del mismo modo, incluso a los niños que no parecen ser más inmunes al virus. Las últimas cifras de China, donde se inició el brote el pasado diciembre, muestran que los menores de edad podrían contraer el patógeno en tasas comparables a las de los adultos. (<https://www.nationalgeographic.com/ciencia/2020/03/el-coronavirus-perdona-la-mayoria-de-los-ninos>)

ria-de-los-ninos)

No obstante, la enfermedad no parece afectarles del mismo modo: tras infectarse, los niños parecen tener menos probabilidades de caer gravemente enfermos. De hecho, más de un 90% de los casos pediátricos son moderados, leves o asintomáticos. Esta fortaleza juvenil no es nueva y se ha observado antes en otras enfermedades, como la varicela.

Ahora mismo, el test de SARS-CoV-2 se realiza a pacientes con síntomas evi-

dentos y es probable que no se haya detectado a mucha gente con síntomas leves o asintomática, por lo que representan un gran peligro por ser una posible causa de la enorme rapidez de la expansión del virus a nivel mundial.

En los pasados brotes de SARS y MERS se observó un patrón similar: en ambas enfermedades respiratorias graves, también ocasionadas por coronavirus, no parecían afectar del mismo modo a los más jóvenes. Los científicos y los médicos siguen en proceso de aprendizaje sobre el nuevo virus y las defensas que utiliza el sistema inmunológico, pero averiguar por qué el SARS-CoV-2 es menos grave en niños podría ser relevante para conocer nuevas formas de combatir la propagación de la enfermedad.

### El equilibrio del sistema inmunológico.

Las enfermedades infecciosas son las causantes de una dura batalla en el cuerpo humano, librada entre los patógenos malignos y sistema inmunológico, la defensa natural del organismo. En condiciones ideales, el sistema inmunológico limpia al cuerpo humano de los patógenos sin ocasionar daños colaterales en las células sanas, pero no siempre es así. No todos los sistemas inmunológicos son iguales ni tienen la fortaleza de organizar una respuesta contundente que evite que los gérmenes invasores causen estragos. También pueden darse las reacciones inmunológicas exageradas, que pueden causar más daños que los propios patógenos. Un difícil equilibrio en el interior del cuerpo humano.

Los adultos podrían sufrir los efectos de esta nueva enfermedad con más gravedad que los niños porque sus sistemas inmunitarios no son capaces de encontrar un término medio y se debaten entre una respuesta insuficiente y una excesiva. Las personas mayores, que hasta la fecha representan la mayoría de los fallecimientos por COVID-19, podrían encontrarse en peores condiciones porque su sistema inmunitario ha empezado a decaer.

Los sistemas inmunitarios poco desarrollados también podrían estar en riesgo, ya que no han tenido tiempo de dar respuestas a un amplio abanico de patógenos. Los casos de COVID-19 entre bebés son poco habituales, pero un estudio realizado en China a 2143 niños (de menos de 18 años) contagiados por SARS-CoV-2 determinó que la mayoría de los casos graves o críticos se daban en niños de cinco años o menos.

Sin embargo, tras unos años de crecimiento, los sistemas inmunitarios de los más jóvenes podrían alcanzar un estado ideal y haberse hecho lo bastante resistentes como para contener una infección sin necesidad de responder de forma exagerada. Muchos de los casos más graves en adultos parecen ser por respuestas inmunitarias hiperactivas que destruyen células sanas junto a las infectadas, algo que podría ser menos común en niños.

Kanta Subbarao, viróloga y especialista en enfermedades infecciosas pediátricas del Instituto Peter Doherty de Infección e Inmunidad de Melbourne, intuye que una exposición previa a coronavi-



Figura 3. Un niño se protege con una máscara al llegar a la estación de Pekín. GETTY IMAGES | ATLAS

rus de poca gravedad podría beneficiar a los niños frente a los adultos a la hora de enfrentarse a la COVID-19. Los niños, inmersos en entornos escolares, podrían estar generando anticuerpos constantemente para responder a esos coronavirus más leves y dichos anticuerpos serían suficientemente versátiles como para combatir el nuevo coronavirus, mucho más grave.

Cuando un patógeno invade el cuerpo, los anticuerpos reconocen las características específicas de ese microbio, se unen a él y lo desarman antes de entregárselo a un leucocito para que lo destruya. Una estrategia muy eficaz cuando los anticuerpos encajan a la perfección con un virus, pero cuando estos mismos anticuerpos solo reconocen un patógeno parcialmente, podrían no incapacitarlo por completo. Al no haber sido reducido, el virus infectaría al leucocito y este facilitaría la propaga-

ción de la enfermedad por el cuerpo.

### La producción y exposición desigual del receptor ECA2.

Al estudiar las células que ataca el SARS-CoV-2, los científicos han planteado otra teoría de por qué la enfermedad podía afectar más a los adultos. Al igual que su pariente el SARS-CoV-1

(que provoca el SARS), el SARS-CoV-2 impulsa el proceso infeccioso uniéndose a la proteína ECA2. Esta proteína se encuentra en las superficies de las células de todo el cuerpo, pero se concentra en especial en partes de los pulmones y el intestino delgado (**figura 4**).

Algunos investigadores han planteado que las células pulmonares de los niños podrían fabricar menos proteínas ECA2, por lo que esta singularidad del desarrollo humano podría frustrar desde el principio los intentos del virus de infectar y extenderse.

Hay una serie de variables no relacionadas con la edad que complican la cuestión, como la genética de una persona, el entorno o su medicación.

En conclusión, se requiere mucha investigación sobre el tópico para llegar a conclusiones más claras y precisas.

**M.A.**

Figura 5. Interacción entre SARS-CoV-2 y el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Se muestra la entrada inicial del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en las células, principalmente los neumocitos tipo II, después de unirse a su receptor funcional, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Después de la endocitosis del complejo viral, la superficie ACE2 se regula aún más, lo que resulta en una acumulación de angiotensina II sin oposición. La activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede mediar las respuestas de lesión pulmonar a las agresiones virales. (ACE = enzima convertidora de angiotensina y ARB = bloqueador del receptor de angiotensina ARB) (<https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=95880>).

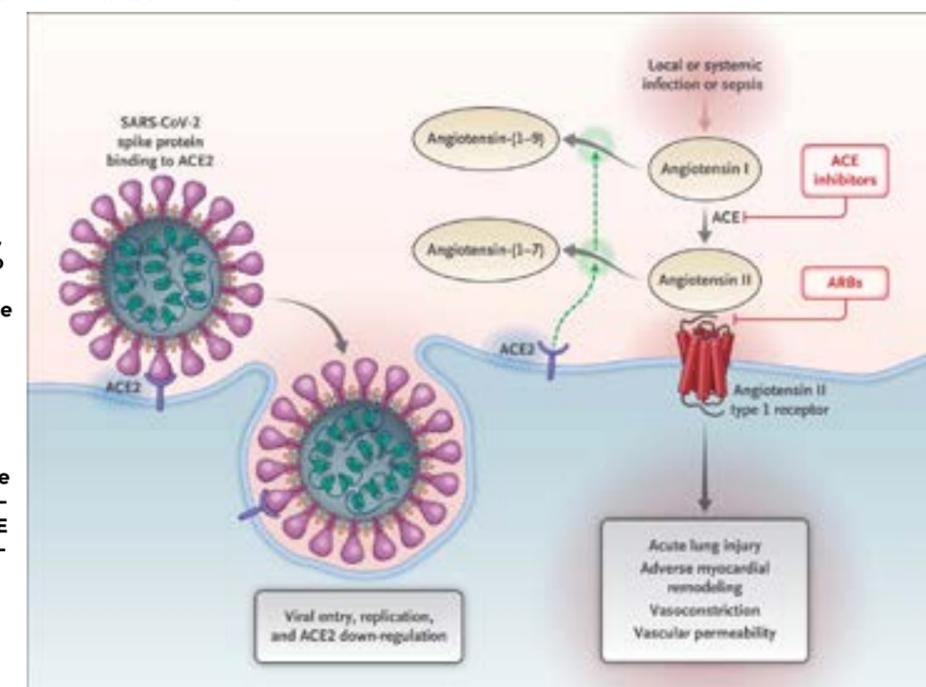




Fig. 1. Ciudades, paisajes, calles desoladas ante el inminente peligro de SARS-CoV-2.

# La «Stultifera navis» El “Destierro” en Tiempos de Coronavirus.

*Precisamente en el trato con los riesgos resultan muchas diferenciaciones y conflictos sociales nuevos. Estos ya no siguen el esquema de la sociedad de clases. Surgen, sobre todo, de la doble faz de los riesgos en la sociedad de mercado desarrollada: los riesgos son aquí no sólo riesgos, sino también oportunidades de mercado (...). De una manera similar crece el significado social y político del saber y, por tanto, el poder sobre los medios que lo configuran (la ciencia y la investigación) y lo difunden (los medios de comunicación de masas).*

**Ulrich Beck**

En el año 2007, Alan Weisman construye un imaginario posible llamado: The World without us (El mundo sin nosotros).

**«En lugar de ello, imaginemos un mundo del que súbitamente hemos desaparecido.**

**Mañana mismo.**

**Improbable quizás pero no imposible. Imaginemos que un virus que ataca única y específicamente al Homo sapiens -sea de origen natural, sea el producto de una diabólica nanoingeniería- nos quita de en medio, pero deja intacto todo lo demás...»**

Justamente, estamos viendo, hoy, casi un mundo sin nosotros. Las ciudades, las calles, el pavimento, los suelos y los paisajes naturales y artificiales aislados del exceso de contacto humano (**figura 1**).

Sí. París, donde Swann ya no comerá en Lapérouse 110 (En busca del tiempo perdido).

Sí. La Fontana di Trevi, donde ya no se baña y se besa a Anita Ekberg (**figura 2**).

Sí. El Coliseo de Roma, donde ya no lucharán los gladiadores imaginarios en las men-



Fig. 2. Escena del Film La Dolce Vita. Federico Fellini. 1960.

tes de los turistas.

Sí. Y aquellas escaleras míticas que unen las avenidas Shakespeare y Anderson en West 167th Street, Bronx, N.Y., no serán ya reco-

rridas en baile como en el film “Joker” [Todd Phillips, 2019] (**figura 3**).

Sí, y en nuestra Caracas, Aquiles Nazoa no podrá decir aquello «que mucho han conta-



Fig. 3. Joaquin Phoenix (Joker) en su danza ya mítica sobre unas escaleras de Harlem.



Fig. 4. Heladero de Puerto La Cruz. Venezuela. Los Heladeros como fuente de relaciones humanas.

do los helados como amable motivación y fomento de las buenas relaciones sociales entre los caraqueños» (figura 4)

Las redes sociales, las páginas web de los diarios, los reportes científicos y divulgativos sugieren esta imagen con la insistencia debida y a lo Weisman y a lo:

- Las ciudades y el Covid-19: ¿qué hacer? (El País, 14/04/2020)
- COVID-19 en las ciudades: ¿Cómo está afectando la pandemia a la salud urbana? (Is-Global. Instituto de Salud Global. Barcelona. España. 25/03/2020).
- Coronavirus et Pandémie de Covid-19.



Fig.5. Le Radeau de la Meduse. Théodore Géricault. 1819.

Tous nos articles sur l'épidémie due au coronavirus SARS-CoV-2. (Le Monde, Abril/2020) Hoy, la humanidad entera se encuentra en cuarentena, en una especie de gran experimento social, jamás visto. Millones de personas aisladas, refugiadas, en una variedad del destierro en tu propia casa.

Ovidio ejemplo de real exilio nos deja constancia de ese momento (Tristes. Edit. Gredos):

**«Con el tiempo, el buey acaba por soportar el arado que rotura el campo y ofrece su cuello para que sea oprimido por el curvo yugo; con el tiempo, el fogoso caballo obedece a las flexibles riendas y acepta con boca apacible el duro bocado; con el tiempo, se amansa la ira de los leones africanos y desaparece su primitiva fiereza; y la bestia india, que acata las advertencias de su domador, con el tiempo acaba por soportar vencida la servidumbre».**

El 17 de Junio de 1816, la fragata «La Meduse» intenta llegar a las costas de Senegal (colonia de Francia), abordo se hallaban el que sería nuevo gobernador en la colonia, su familia, un batallón de infantería, un equipo de investiga-

ción científica, y el Capitán De Chaumareys, es decir unas 400 personas. En le banc d'Arguin, el barco encalla y se ordena evacuar el navío. Seis botes salvavidas son reservados para el equivalente a personal VIP; mientras que 149 personas restantes son obligadas a instalarse en un balsa de unos 15x8m. La balsa, que navegará a la deriva durante 13 días (algo menos que una cuarentena), será visitada por el hambre, la sed, la locura, el suicidio, la muerte y el canibalismo...

Théodore Géricault va a componer una majestuosa, delicada y dolorosa obra artística basada en la deriva de la balsa de La Meduse, denominada: «Le Radeau de la Meduse» (figura 5).



Fig.6. Hieronymus Bosch. The Ship of Fools.

Esta obra representa en forma desgarradora la muerte, la locura y lo inhumano que representa la ruptura de los lazos sociales humanos. Lazos dejados a la gran incertidumbre de la deriva en el mar: «el agua y la navegación tienen bien ese rol. Encerrados en el navío, de donde uno no puede escapar (...), ante esta grande incertidumbre exterior a todo» [M. Foucault. Histoire de la folie à l'âge classique].

•••

Foucault, en el texto anterior, describe la «Stultifera navis», que yo adapto a Le Radeau de la Meduse. Originalmente, «Stultifera navis», fue relatada por Sebastian Brant (1494) en una obra conocida, justamente, Narrenschiff o Stultifera navis. En unos 2079 octosílabos, Brant discurre en forma satírica sobre la Nave de los locos...pero como deja claro Foucault, los barcos que transportaban a los locos de una ciudad a otra existieron realmente. No era un viaje simbólico, era un viaje hacia el aislamiento social, la separación, la ruptura, un exilio ritual...«hacerlo prisionero de su propia partida» (ibid.)

Albert Camus nos recuerda literariamente sobre el confinamiento de una ciudad, denominada Oran, debido una epidemia de Peste, son extractos que seleccioné para la reflexión:

**«Mientras nuestros conciudadanos se adaptaban a este inopinado exilio, la peste ponía guardias a las puertas de la ciudad y hacía cambiar de ruta a los barcos que venían hacia Oran. Desde la clausura ni un solo vehículo había entrado. A partir de ese día se tenía la impresión de que los automóviles se hubieran puesto a dar vueltas en redondo. El puerto presentaba también un aspecto singular para los que miraban desde lo alto de los bulevares. La animación habitual que hacía de él uno de los primeros puertos de la costa se había apagado bruscamente. Todavía se podían ver algunos navíos que hacían cuarentena. Pero en los muelles, las grandes grúas desarmadas, las vagonetas volcadas de costado, las grandes filas de toneles o de fardos testimoniaban que el comercio**

también había muerto de la peste».

...

En esta época, poco más o menos, hubo también un recrudescimiento de los incendios, sobre todo en los barrios de placer, al oeste de la ciudad. Según informaciones, se trataba de algunas gentes que, al volver de hacer cuarentena, enloquecidas por el duelo y la desgracia, prendían fuego a sus casas haciéndose la ilusión de que mataban la peste.

...

Pues bien, lo que caracterizaba al principio nuestras ceremonias ¡era la rapidez! Todas las formalidades se habían simplificado y en general las pompas fúnebres se habían suprimido.

...

Por la noche, en casa de Rieux, donde acabó por instalarse cuando convirtieron el hotel en casa de cuarentena...

...

La cuarentena que al principio no había sido más que una simple formalidad, había quedado organizada por Rieux y Rambert de un modo muy estricto. Habían exigido particularmente que los miembros de una familia fuesen aislados unos de otros, porque si uno de ellos estaba infectado sin saberlo, había que evitar que contagiase la enfermedad a los demás.

...

Rieux explicó todas estas razones al juez, que las encontró bien. Y sin embargo él y su mujer se miraron de tal modo que el doctor sintió hasta qué punto esta separación les dejaba desamparados.

Recientemente, así rezaba un párrafo introductorio de <https://mundo.sputniknews.com/>: **MONTEVIDEO (Sputnik) — Sin besos, sin**

**abrazos, sin visitas y en pleno aislamiento, las madres tienen que enfrentar una de las experiencias más estresantes y paradigmáticas de su vida como es dar a luz en un momento en donde existe una gran incertidumbre a nivel mundial y un pleno colapso ante la pandemia de COVID-19.**

Y no sólo eso,

**“Siempre es estresante ser mamá, enfrentar el parto, pero aún más ante esta situación convulsionada (...) Lo que más sentimos de la situación de emergencia es que en el sanatorio nadie pudo visitarnos y el personal médico te hablaba desde la puerta, no se acercaban si no era estrictamente necesario y en mi casa, nadie de mis amigos o familiares pudo venir a vernos. Se sintió la falta de la visita, de que vengan y te abracen, de compartir la llegada del nuevo integrante”.**

Este último párrafo nos reenvía drásticamente a aquella observación acertada de Margarita Boladeras y Neus Campiño en su *Filosofía Social* (2001):

**La dotación genética nos hace individuos de la especie Homo sapiens, con posibilidades de llevar cabo habilidades muy sutiles de carácter operativo manual o relacional y cognitivo abstracto, que sólo se harán efectivas si el sujeto encuentra el medio adecuado para recibir los estímulos y los aprendizajes necesarios, así como los medios de maduración y perfeccionamiento de las complejas estructuras corporales y mentales de las que dispone.**

Más adelante, agrega Boladeras & Campiño que la socialización primaria [esa de la llegada al mundo, del nacimiento y ese desarrollo primario en el entorno familiar o aquel más próximo al niño(a)] comporta algo más que procesos cognoscitivos. Implica circunstancias de una enorme carga emocional. Sin esa adhesión primaria de los infantes los procesos de aprendizajes resultan particularmente difíciles. Pues, el niño devendrá un individuo al localizarse en su mundo de vida social. Por ende, lo que denominamos identidad es un proceso dialéctico y, por tanto, complejo, en-

tre el individuo y su entorno.

Hoy, los niño(a)s y adult(a)s nos encontramos en nuestras propias *Stultifera navis*.

...

Recientemente, Reuters publica un desmentido acerca de la acusación que pesa sobre Bill Gates en redes sociales: “lanzaré cápsulas implantables en humanos que tienen ‘certificados digitales’ que pueden mostrar quién ha sido examinado para el coronavirus y quién ha sido vacunado contra él”

Sin embargo, el 26.03.2020, se publica en el portal web de WIPO (World Intellectual Property Organization, perteneciente a la Organización Naciones Unidas), una patente con código de registro WO2020060606, cuya denominación es: *Cryptocurrency System Using Body Activity Data*. Y, literalmente, se presenta así:

**La actividad del cuerpo humano asociada a una tarea proporcionada a un usuario puede utilizarse en un proceso de extracción de un sistema de criptomoneda (minería).**

Es decir, tendríamos un servidor proporcionando una tarea a un dispositivo de un utilizador dado al cual se está acoplado. Así, puede comunicar con el servidor. Voilà! *Un sensor acoplado o incluido en el dispositivo de un usuario puede detectar la actividad corporal del usuario.*

Esto se parece mucho a un sistema de rastreo... ¡minando!

Esto me hace recordar aquel párrafo perdido por allí en *Histoire de la folie à l'âge classique* que explicita:

**A partir del siglo XVII, la locura ya no es la más grande obsesión global (...). Ella se enmarca en un hecho humano, de una variedad espontánea dentro del campo de las especies sociales. Lo que fue una vez el inevitable peligro de las cosas y del lenguaje del hombre, de su razón y de su tierra, adquiere ahora la figura de un personaje. De personajes, más bien. Los hombres toma-**

**dos por la locura son tipos que la sociedad reconoce y aísla (...). La locura se comenzará a medir según una cierta desviación a la norma social.**

Termino con el corolario de mi artículo anterior (*Bioterrorismo siglo XXI. ¿Covid-19, Una Deriva Del Conocimiento Científico? Bajo La Lupa*. *Los Ojos de La Ciencia*. No 3. 2020)

**Algo que ha demostrado la gestión del brote epidémico y, hoy, pandemia, COVID-19 es poner en la mesa de nuevo el ya clásico debate entre: la salud colectiva como instrumento de emancipación de los pueblos vs una salud colectiva como un mero mecanismo de control (de ejercicio de poder), de sujeción de los seres humanos (Michel Foucault). Nosotros los servidores de la salud pública nos toca reflexionar y accionar bajo esta especie de incertidumbre... El propio Foucault lo sintetizaba así: «El cuerpo es una realidad biopolítica; la medicina es una estrategia biopolítica».**

¿Qué relación ha establecido el poder con la vida? ¿Está la inclusión de la vida biológica en los cálculos explícitos del poder traducidos en una reingeniería social y económica del mundo?

El problema de base en todo esto lo supo asir Ulrich Beck en su ya clásica y exquisita obra: *La Sociedad de Riesgo. Hacia una nueva modernidad*.

**«...en las definiciones del riesgo se rompe el monopolio de la racionalidad de las ciencias. Las pretensiones, los intereses y los puntos de vista en conflicto de los diversos actores de la modernización y de los grupos afectados son obligados a ir juntos en las definiciones de riesgo en tanto que causa y efecto, culpable y víctima».**

**C.A.**

## — FRASES VISIONARIAS —



### La Peste en la literatura

“...Oyendo los gritos de alegría que subían de la ciudad, Rieux tenía presente que esta alegría esta siempre amenazada...sabía que esta muchedumbre dichosa ignoraba lo que se puede leer en los libros, que la peste no muere ni desaparece jamás, que puede permanecer durante decenios dormida en los muebles, en la ropa, que espera pacientemente en alcobas, suelos, bodegas, pañuelos, papeles; que puede llegar un día en que la peste, para desgracia y enseñanza de los hombres, despierte a sus ratas y las mande a morir en una ciudad dichosa”. La Peste (1947).

Albert Camus, Premio Nobel de literatura (1957).



### PALABRA SANA DE LA OMS QUE PUEDE CURAR:

“Yo he sido político, sé lo difícil que puede ser, pero hay que hacerlo, porque todos los partidos políticos deben tener la prioridad de salvar la vida de su gente, así que por favor que no se politice este virus... Hay que poner en cuarentena a la politización del Covid-19 y trabajar por encima de divisiones políticas, religiosas o de cualquier otro tipo, si los gobiernos quieren evitar ver más bolsas de cadáveres... Los líderes tienen muchas otras maneras de probar su valor y que utilizar el coronavirus para ello es como *jugar con fuego*”.

*Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director de la OMS*

*Me preocupa este terror que lleva a crear reservas obscenas de alimentos en países donde está disponible en una abundancia igualmente obscena.*

*Me preocupa que la salud se convierta en un objeto de comunicación bélica y de conflicto como cualquier otro, cuando debería ser una causa fundamental de encuentro,*

*Me preocupan nuestros ancianos que ya están solos y que ya no deberíamos verlos ni tocarlos por miedo a matarlos. Morirán más rápido pero “solo” por la soledad.*

*Me preocupa que este pequeño ser vivo solo revele las inmensas fracturas y debilidades de nuestras sociedades. Las muertes que luego se contarán en millones serán las de la confrontación de individuos en la indiferencia total del interés colectivo.*

**Professeur Gilbert Deray,  
Profesor de Medicina. (Universite Paris 6)**



**LA PREOCUPACIÓN DE MUCHOS:  
LA ACTITUD DE LA GENTE MÁS QUE  
DEL CORONAVIRUS**



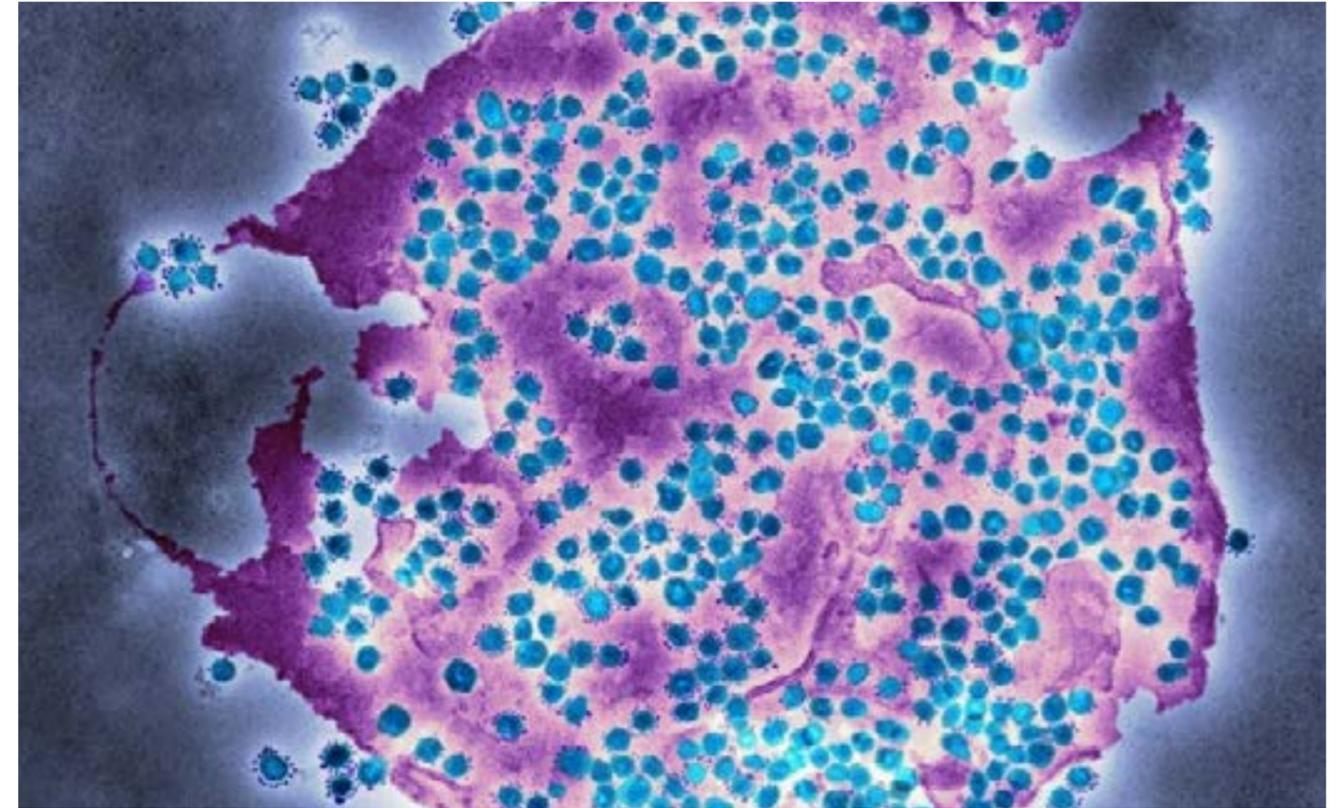
## Las máscarillas podrían reducir la propagación del virus SARS-CoV-2

Los coronavirus estacionales son una de las causas del resfriado común. Benjamin Cowling, de la Universidad de Hong Kong, y sus colegas tuvieron voluntarios enfermos infectados con coronavirus estacionales que se sentaron en una cabina cerrada y colocaron sus caras en un dispositivo de muestreo, llamado Gesundheit-II, que captura partículas en el aire (NHL Leung et al. *Nat. Med.* . <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2> ; 2020).

Los científicos detectaron el ARN del coronavirus tanto en gotas gruesas como en gotas de "aerosol" más finas emitidas por voluntarios que no llevaban máscaras. La máscara redujo la detec-

ción de ARN viral en ambos tipos de gotitas. Los estornudos y la tos transportan partículas más grandes, mientras que el aliento exhalado puede esparcir gotas de aerosol, que tienen un diámetro de cinco micrómetros o menos.

Los autores dicen que las máscaras quirúrgicas reducen la transmisión no solo de coronavirus estacionales, sino también de influenza.



## La carga viral se dispara cuando las personas infectadas comienzan a sentirse enfermas

Kwok-Yung Yuen, del Hospital de la Universidad de Hong Kong-Shenzhen, China, y sus colegas analizaron muestras de saliva tosidas por 23 personas infectadas con SARS-CoV-2. El equipo descubrió que las concentraciones virales de los participantes del estudio alcanzaron su punto máximo poco después de que comenzaron a sentirse enfermos, y comenzaron a disminuir aproximadamente una semana después del pico.

Cuanto más ARN viral se detecta en el cuerpo de una persona, más se excreta al toser o estornudar. Los autores dicen que los altos niveles de partículas de SARS-CoV-2 detectadas al inicio de los síntomas sugieren que el virus

puede transmitirse fácilmente entre las personas, incluso cuando los síntomas son relativamente leves (KK-W. To et al. *Lancet Infect. Dis.* . <http://doi.org/ggp4qx> ; 2020).

Los resultados son consistentes con otro estudio de hisopos de nariz y garganta de 18 personas con COVID-19. Las concentraciones de ARN viral en los 17 pacientes sintomáticos fueron similares a las del paciente asintomático (L. Zou et al. *N. Engl. J. Med.* . <http://doi.org/ggmzsp> ; 2020).



## Los murciélagos albergan un grupo de coronavirus relacionados con el culpable de la pandemia.

Los virus estrechamente relacionados con el SARS-CoV-2, el virus que causa la pandemia de COVID-19, han estado circulando en murciélagos en herradura, listos para saltar a los humanos, durante décadas, y tal vez incluso más.

David Robertson, de la Universidad de Glasgow, Reino Unido, y sus colegas analizaron el ARN de 68 coronavirus, incluido el SARS-CoV-2 y el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo o SARS (MF Boni et al. Preprint en bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015008> ; 2020). Este análisis muestra que los murciélagos de herradura (Rhinolophus spp.) Albergan un linaje de virus en expansión que, como el SARS-CoV-2, puede infectar a los humanos. El equipo estima que el antepasado del SARS-CoV-2 se separó hace 40 a 70 años del virus RaTG13 estrechamente relacionado. Aunque los dos virus son genéticamente muy similares, RaTG13 no infecta a los humanos.

El análisis también sugiere que los virus en el linaje están listos para saltar a los humanos directamente de los murciélagos. Pero el SARS-CoV-2 podría haber saltado primero a otra especie a la que los humanos están más expuestos, en lugar de extenderse directamente de murciélago a humano.



## VENCER AL CORONAVIRUS IMPLICA ROMPER LOS HABITOS DE TODA UNA VIDA

Sin una vacuna o medicamento para hacer frente al nuevo coronavirus, las personas en todo el mundo han buscado, o se les ha ordenado que busquen, protección al cambiar la forma en que actúan de manera grande y pequeña, desde lavarse las manos con más frecuencia hasta evitar casi todo contacto físico. Ahora, los líderes del gobierno y de la industria están recurriendo a los científicos del comportamiento para obtener consejos sobre cómo persuadir a sus ciudadanos y trabajadores para que cumplan con estos cambios dramáticos.

Para vencer la pandemia, necesitamos “un cambio de comportamiento más rápido de lo que puedo pensar en la historia humana reciente”, dice Robb Willer, un sociólogo de la Universidad de Stanford. Recientemente ayudó a reclutar a más de 40 científicos especializados en comportamiento para resumir la investigación de su campo sobre cómo dirigir a las personas hacia ciertas acciones y cómo podría ayudar a la respuesta a la pandemia.

Los mensajes pueden venir de maneras más sutiles. Los defensores de los “empujones” enfatizan las formas en que pequeñas señales visuales, breves recordatorios o pequeños cambios en el entorno de las personas pueden cambiar sus acciones. En el caso del coronavirus, puede ser tan simple como pintar líneas en un sendero para mostrar cómo se ve una separación de 2 metros, dice Susan Michie, psicóloga de salud del University College London y directora de su Centro para el Cambio

de Comportamiento.

Está contemplando cómo deshacer a las personas del hábito de tocarse la cara, porque el virus infecta a las personas a través de las membranas mucosas que recubren la nariz y las vías respiratorias. Se pregunta si el software en la computadora o teléfono inteligente con cámara de una persona podría alertarlos de un toque en la cara. “Se trata de romper los hábitos de toda una vida y establecer hábitos ligeramente diferentes”, dice ella.

Se necesitará más que solo mensajes para cambiar comportamientos en una escala tan gigantesca, dice Ann Bostrom, quien estudia la percepción y comunicación de riesgos en la Universidad de Washington, Seattle. A menudo, el cumplimiento depende de dar a las personas las herramientas que necesitan para seguir fácilmente las nuevas reglas. “El contexto físico en el que tomas estas decisiones es a menudo más importante que las grandes ideas ideológicas”, dice Bostrom. “Si hay una máscara disponible desde el dispensador en la parte delantera del edificio, es más probable que se la ponga”. Lo mismo ocurre con la fácil disponibilidad de cosas como desinfectante de manos, dicen otros.

Artículo tomado de <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/crushing-coronavirus-means-breaking-habits-lifetime-behavior-scientists-have-some-tips>

## Comité Editorial:

1. Yelitza Velásquez
2. Luis Márquez
3. Luisana Orta
4. Adriana Martínez
5. Alberto Castro
6. Carlos Aponte
7. Miguel Alfonzo Díaz
8. Eneida López
9. Nicole Ramírez

*Estimados y estimadas lectoras, el equipo del Comité Editorial de la revista divulgativa “Los Ojos de la Ciencia” nos complace en hacerle llegar la invitación que los motive a escribir un tema científico de actualidad que Ud considere debe ser divulgado en nuestra revista, el cual será aprovechado y disfrutado por el público, al mismo tiempo que aprenden y aprehenden la ciencia.*

*Les recordamos que tenemos nuestra publicación hermana, la Revista Científica del INHRR, la cual les brinda la oportunidad de presentar sus investigaciones en el ámbito nacional e internacional por ser indexada, con formato digital y con nuevo diseño próximamente.*

*Consideramos que el conocimiento es un patrimonio de la humanidad y si se divulga democráticamente, se garantiza que le llegue a una mayor parte de la población porque no sólo del pan vive el hombre.*

*Sus escritos, observaciones y dudas serán recibidos con mucho gusto por los siguientes correos:*

**carlos.aponte@inhrr.gob.ve**  
**luis.marquez@inhrr.gob.ve**  
**miguel.alfonzo@inhrr.gob.ve**

