

ACADEMIA CHILENA DE MEDICINA

NUEVO CORONAVIRUS 2019: situación actual, al 1-8-2020.

Dr. Luis Fidel Avendaño C.
Profesor Titular. Universidad de Chile.
Miembro Honorario. Academia Chilena de Medicina

El progreso de la pandemia sigue siendo mayor en las Américas, sosteniendo la curva ascendente en el mundo, donde Europa se sitúa en una endemia alta. Han ocurrido algunos rebrotes que elevan la preocupación mundial por la incertidumbre sobre el futuro progreso de la pandemia. Figura 1. (1)

En Chile la curva de nuevos casos muestra que la epidemia alcanzó una cima a mediados de Junio y ahora está en descenso franco. Figura 2. Esta mejoría de la situación la corroboran otros indicadores como la positividad de los exámenes de PCR que desciende a 8.1%, la ocupación de camas UCI que baja a 80%, la disponibilidad de camas UCI que sube a más de 500 y los niveles del Índice de Reproducción efectivo (Re) que se ubican bajo el nivel 1. Figura 3.

Sin embargo, autoridades y “expertos” insisten en no bajar la guardia y seguir las recomendaciones de uso de mascarillas, distanciamiento, lavado frecuente de manos – especialmente en espacios cerrados - y confinamiento, pues hay rebrotes en algunas localidades en todo el mundo, donde ha sido necesario reinstaurar la cuarentena.

Las noticias científicas y de prensa se han centrado en el desarrollo de vacunas, especialmente en las que entran a fase 3, elucubrando sobre cuánto tiempo resta para que estén disponibles y qué participación le cabrá a Chile en el proceso. En el Instituto de Chile el Profesor Eduardo Engel se refirió recientemente al tema de cuándo se dispondrá de vacunas para la COVID. En el Ministerio de Ciencias se ha formado un Comité para analizar la potencial participación de Chile en la fase 3 de algunas vacunas.

Por eso me permitiré comentar especialmente los aspectos virológicos de las vacunas y aquéllos relacionados con la implementación del proceso de desconfinamiento, siempre restringido en lo sanitario.

Aspectos virológicos.

El progreso de la pandemia es pausado, y aunque Ud. no lo crea, la contagiosidad del virus es baja. El virus no es estacional (OMS). Hay estimaciones que indican que se ha contagiado el 5% de la población en España. Gracias al PCR se puede tener información del número de infectados - si hay capacidad de hacer el examen - una gran ventaja epidemiológica actual. Se estima que por cada caso clínico hay posiblemente 4 asintomáticos y no se sabe cuántos casos reales hay en relación con los confirmados oficiales. La cifra de conocidos habría que multiplicarla por un factor para calcular el número total de afectados. Ejemplo: si en el mundo van 17.6 millones de casos confirmados, sobre 7.700 millones de habitantes, resulta que 0.23% se han contagiado; si multiplicamos por 5 para incluir los asintomáticos, se llega a 1.15%. Pero como no

conocemos el número de casos reales no estudiados, elucubraremos que se haya infectado hasta hoy el $\pm 10\%$ de la población. Reitero que las epidemias de influenza estacionales comprometen cerca del 35% de la población y las pandemias más que eso.

Hay acuerdo que la inmunidad de rebaño, considerando el R_0 de 2.3, se obtendría al alcanzar el contagio del 58% de la población. Es decir, todavía falta mucho, porque la primera ola pandémica tiende a pasar en algunas regiones y los rebotes probablemente sean de menor magnitud (3) (Fig 4). A esta velocidad, tendríamos que confiar en el pronto desarrollo de vacunas para alcanzar más pronto dicha meta. La historia nos muestra que viruela se erradicó con un programa OMS de 10 años con una vacuna viva atenuada (1967-77); en 1988 la OMS decidió erradicar los 3 virus poliomielitis, y se han erradicado recientemente los serotipos 2 y 3 usando la vacuna Sabin de virus atenuado. El desarrollo de esas vacunas demoró muchos años y no se disponía de los adelantos ni conocimientos biomoleculares de hoy.

Las estadísticas sobre la evolución de la pandemia de COVID son difíciles de interpretar, porque la información mostrada por la prensa con frecuencia es incompleta o de poca credibilidad. Algunas publicaciones internacionales más serias van mostrando la evolución de la pandemia y nos hacen mirar e interpretar el “vaso medio lleno o medio vacío”. Porque falta mucho para obtener una inmunidad de rebaño, pues todavía queda no menos de 90% de individuos susceptibles; pero, como el conteo diario de afectados avanza, deberíamos mirarlo como rebaño en crecimiento. Así, si en Chile hoy van 357.658 contagiados, hay también 330.507 casos mejorados que se supone aportan inmunidad. Además, habiendo pasado la cima, se ha cumplido uno de los principales objetivos del plan de salud: aplanar la curva para que los recursos en salud alcancen a cubrir los enfermos y atender eficientemente a los más graves. Nadie sabe cómo seguirá el SARS-CoV-2, si va a desaparecer como el SARS-CoV-1 o persistir endémico como el virus influenza H1N1 (2009). Tendremos que esperar un par de años para saberlo.

Cuidado cuando miren las cifras, porque Chile tiene bien organizada la Salud Pública y estimo que sus cifras son dignas de crédito (Gob.cl-Cifras Oficiales). En las estadísticas de El Mercurio (26-7-20) Chile aparece con 472 muertes por millón de htes. cifra sobre EEUU (451), Brasil (407), Ecuador (312), Colombia (162), Argentina (64) Bolivia (212), Venezuela (134) Uruguay (34), etc. Sólo lo superan España (608), GB (674) e Italia (580), cuyas curvas (Fig.4) muestran que pasaron lo peor. Algo semejante ocurre cuando se muestran cifras de casos confirmados, basados en la gran cantidad de PCR realizados, comparados con otros países. La baja letalidad relativa observada en Chile ($9.533/357658 = 2.66\%$) es un indicador del buen manejo de la situación sanitaria, si se compara con USA (3.35%), Brasil (3.45%) GB (15%), Italia (14%), Francia (13%), Alemania (4.3%), Rusia 1.65%, Perú (4.7%), etc. (3).

En el manejo de la epidemia se está considerando como las estrategias más eficientes el diagnóstico precoz con PCR y la trazabilidad para proceder a aislamiento y/o cuarentena de casos y contactos estrechos. Se está implementando un desconfinamiento gradual – paso por paso – de las comunas, ciudades, regiones, etc. según indicadores epidemiológicos pre-establecidos que analiza el MINSAL. Es obvio que este proceso

genere polémicas entre los diferentes actores de la sociedad (¿expertos?), a fin de retrasarlo, perfeccionarlo, difundirlo, etc.

Agradezco y felicito a las autoridades de salud y sus asesores la forma de enfrentar este difícil dilema, que trata de equilibrar el manejo de los problemas sanitarios con los socio-económicos.

Las vacunas

Tradicionalmente se han clasificado en vivas-atenuadas y muertas-inactivadas y su desarrollo tomaba años. Actualmente, aplicando los avances en biología molecular al desarrollo de vacunas, se desarrollan vacunas de ADN o ARN, vacunas vectoriales (ADV humano o animal), virus enteros inactivados o subunidades proteicas y otras. Un comunicado de la OMS señala que hay 115 candidatos a vacuna COVID-19 en fase preclínica y 10 en fases clínicas. Entre éstas destacan las cuatro siguientes:

- **Sinovac.** Se propagó el SARS CoV-2 en Vero cells, luego fue inactivado con beta propiolactona y filtrado con 2 pasos de cromatografía (4). Para realizar la fase clínica 3 ha hecho convenios con Brasil (Instituto Butantan). Empieza reclutando 9.000 voluntarios en varios centros en Brasil en Julio 2020. Además, hay en trámite un convenio con la PUC-Chile, para estudiar 5.000 voluntarios, desde Agosto

- **ChAdOx1 nCoV-19.** Oxford AstraZeneca. Emplean un candidato con el gen de proteína S de coronavirus incluido en un ADV de chimpancé. Van en Fase 2b/3. Han hecho vacunas para influenza, Zika, Chikungunya, MERS. Empezarían pronto la fase 3.

- **mRNA-1273** (NLP encapsidado) Moderna/NIAID-USA. Vacuna mRNA de prot S2P-prefusión en nanopartícula lipídica. La Fase animal en mono no humano. (Rhesus macaco) mostró buenos resultados, así como en Fase clínica 1 (5,6)

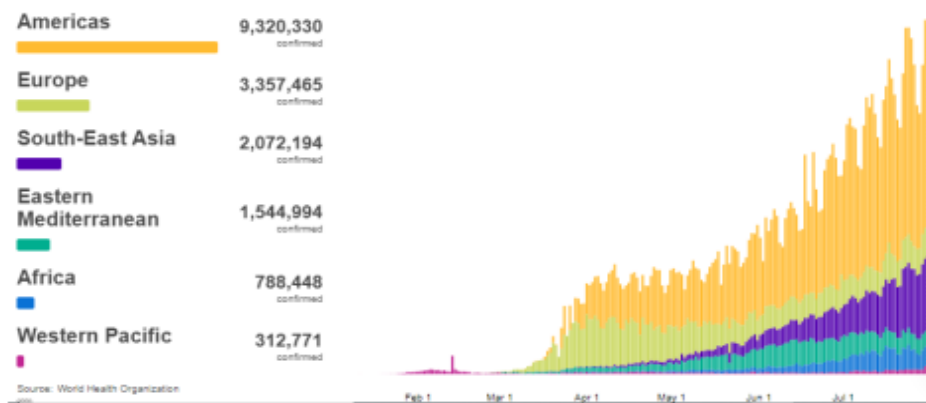
- **Adv5 vectored COVID-19 vaccine. CanSino Biologics.** Beijing. Vacuna que incluye un gen de la proteína S en un vector ADV 5 humano. Fase 1/2: con 108 participantes entre 18 y 60 años, prueban 3 concentraciones por dosis. Demuestra buena respuesta serológica por ELISA, neutralización y respuesta celular T por ELISA y citometría de flujo. Esperan seguir con la fase 2. www.thelancet.com The Lancet. Mayo 22, 2020

La fase clínica 3 se hace en sistema de doble ciego con dos grupos - vacunado y control - incluyendo entre 15.000 y 25.000 participantes, que luego de recibir la vacuna o placebo, se exponen al contacto natural con el virus en una región donde circula el virus en alta proporción. La duración del estudio dependerá que se junte un número significativo de infectados (± 200) para poder analizar estadísticamente la diferencia. Esta fase generalmente no dura menos de un año.

Por todo esto, deberemos seguir acatando fielmente por mucho tiempo las normas y recomendaciones de las autoridades - como lo hemos hecho hasta hoy o mejor aún - pues la gran mayoría seguimos siendo susceptibles al nuevo coronavirus

- (1) <https://covid19.who.int>
- (2) Prof. Mauricio Canals. ESP. Escuela de Medicina. U. Chile
- (3) Coronavirus: Mapping Covid-19 Confirmed Cases and Deaths
www.bloomberg.com › 2020-coronavirus-cases-world-map
- (4) Gao Q, Bao L, Mao H et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020;369:77-81
- (5) Corbette KS, Flynn B, Foulds KE et al. Evaluation of the mRNA1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *NEJM* July 28, 2020
DOI:10.1056/NEJMoa2024671
- (6) Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 —Preliminary Report. *NEJM* July 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2022483

Figura 1. Evolución COVID en el mundo al 31-7-2020. WHO (1)



<https://covid19.who.int/> 31-7-2020

Figura 2. Infectados nuevos diarios (puntos azules) reportados por MINSAL-Chile. Prof. M. Canals et al. ESP. Fac. Medicina. U. Chile. (2)

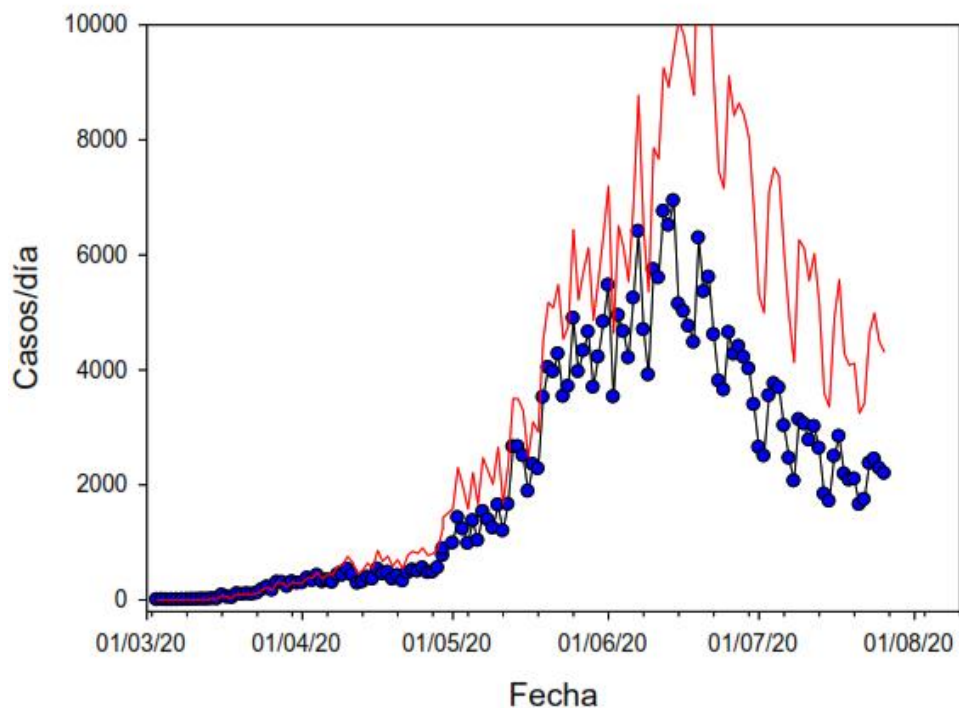


Figura 3. Evolución del R efectivo (R_e) en Chile desde los primeros 14 ds. Se incluye una línea verde, que podemos considerar un nivel de seguridad con R_e claramente < 1 . Prof. M. Canals et al. ESP. Fac. Medicina. U. Chile. (2)

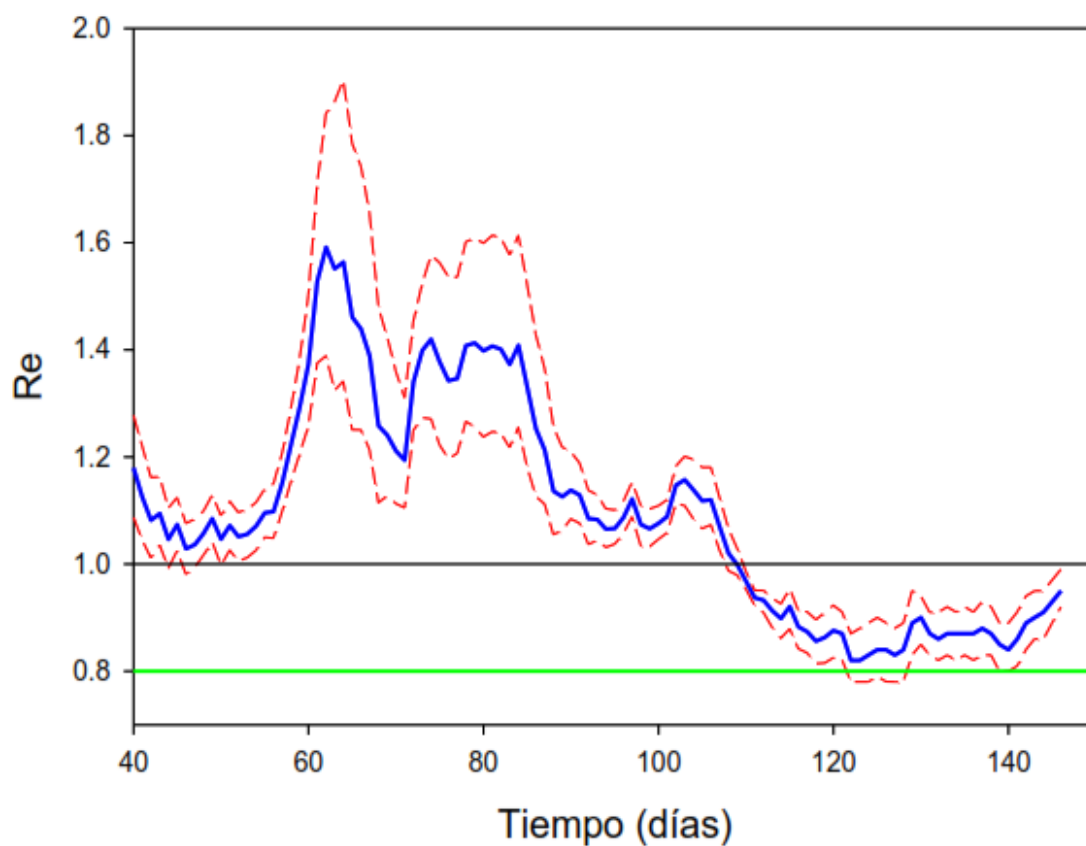


Figura 4. Evolución de la pandemia en diversos países. Julio, 31, 2020. <https://www.bloomberg.com/graphics/2020-coronavirus-cases-world-map> (3)

