

# Covid-19 CORONAVIRUS

## BOLETÍN N°11 DE EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE SARS-CoV-2 / COVID-19



ACHIPIA  
Ministerio de  
Agricultura

Gobierno de Chile

## Antecedentes

Frente a la contingencia provocada por la pandemia COVID-19, la Agencia Chilena para la Inocuidad y Calidad Alimentaria (ACHIPIA), ha activado un proceso de levantamiento de información a fin de sustentar el análisis de la situación mediante evidencia científica en actividades de la cadena de abastecimiento y sector industrial del país, así como también de otros actores del Sistema Nacional de Inocuidad y Calidad Alimentaria (SNICA).

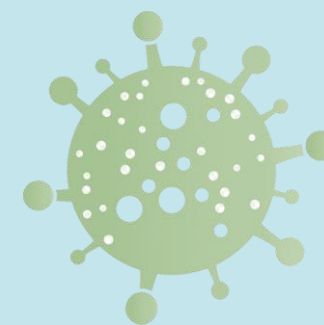
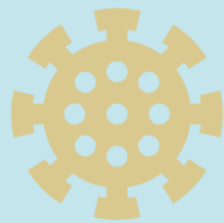
Por lo anterior se ha creado el presente producto, Boletín sobre Evidencia Científica SARS-CoV-2/COVID-19, informativo de distribución semanal que tiene por objetivo difundir evidencia científica reciente por medio de resúmenes de artículos publicados en diversas revistas, plataformas y páginas web del ámbito de la I+D a nivel mundial. Este instrumento de difusión contiene además un listado de fuentes de información desde canales oficiales de gobiernos, organizaciones internacionales y grupos de científicos que han recopilado, analizado y difundido antecedentes sobre COVID-19.

### 1. EVIDENCIA PUBLICADA EN ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

#### 1.1 Obesidad y tabaquismo como factores de riesgo para COVID-19

Los efectos de la obesidad y el tabaquismo en la pandemia COVID-19 siguen siendo controvertidos. Sus admisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y los requisitos subsiguientes de la Ventilación Mecánica Invasiva (IMV por sus siglas en inglés) también son considerablemente más altos. De hecho, un resultado fatal es más probable en fumadores. Estadísticamente los fumadores figuran desproporcionadamente en el número de víctimas graves de COVID-19 en comparación con los pacientes no graves, esto debido al aumento de la gravedad en la respuesta inflamatoria asociada a COVID-19.

Por lo anterior, un grupo de especialistas generó un estudio que incluyó 1.099 pacientes con COVID-19, de los cuales el 19% fueron catalogados como gravemente afectados, poco menos del 17% eran fumadores actuales y el 5,2% eran exfumadores. Los pacientes de la UCI con COVID-19 sufren altas respuestas inflamatorias sistémicas, que se evidencian por niveles elevados en plasma de IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (GC-SF), interferón gamma (Proteína inducible por IFN- $\gamma$  (IP10; CXCL10), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1A) y TNF- $\alpha$ . Las proporciones de IFN- $\gamma$  que producen las células T CD8 + T y CD4 + aumentan en los pacientes con COVID-19 grave en comparación con los casos leves. En cuanto a las personas que padecen de obesidad no solo aumenta la gravedad de la infección por influenza, sino que también afecta la diversidad viral. Más del 70% de los pacientes con COVID-19 que requieren cuidados intensivos tienen una alta tasa de obesidad. En pacientes menores de 60 años en la ciudad de Nueva York, la progresión de la obesidad hacia la obesidad mórbida aumentó más del doble el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados críticos, en comparación con aquellos con Índice de Masa Corporal (IMC) más bajos (<30 kg / m<sup>2</sup>). Se ha establecido que la obesidad mórbida duplica los riesgos de malos resultados en comparación con aquellos que no son clínicamente obesos. Esencialmente, un estado lipotóxico es inducido por la sobrecarga habitual de ácidos grasos saturados en la dieta (AGS), que activa TLR 4 expresado en varias células inmunes, como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. En otro ámbito de la evidencia encontrada, cabe mencionar el rol de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un componente del sistema renina-angiotensina (RAS) y que



funciona como receptor celular humano del SARS-CoV-2. Al respecto, efectivamente la expresión de ACE2 aumenta en las células epiteliales alveolares pulmonares y el tejido adiposo debido a la obesidad, el tabaquismo y la contaminación del aire. Existe una relación significativa entre la contaminación del aire y la infección por SARS-CoV-2, ya que los síntomas más graves de COVID-19 ocurren en los fumadores; condiciones comórbidas debido a la obesidad o al exceso de acumulación de grasa ectópica como factores de riesgo subyacentes severos fomentan el concepto de interacción virus / receptor ACE2-ligando.

**Referencia: Engin, A. B., Engin, E. D., & Engin, A. (2020). Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environmental toxicology and pharmacology*, 78, 103411. Advance online publication.**

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227557/>

## 1.2 Manejo nutricional de personas infectadas con SARS-CoV-2

Se ha observado que dentro de los pacientes con peores resultados y mayor mortalidad para COVID-19, se encuentran personas con sistema inmunocomprometido, aspecto que puede desencadenarse por enfermedades pre-existentes y complejas de diversos tipos, incluyendo las de índole metabólicas como la obesidad y desnutrición. Respecto a esta relación entre COVID-19 y enfermedades crónicas y agudas de tipo metabólico no transmisibles, existe un incremento en la preocupación de especialistas en el mundo. Esto porque el panorama se vuelve aún más difícil de sobrellevar en pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por largos períodos, donde se puede producir un deterioro de la alimentación o causar directamente desnutrición en algunos casos.

Al respecto, la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) ha dispuesto de una guía para el manejo nutricional de pacientes con COVID-19 o personas en riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, la cual manifiesta 10 recomendaciones prácticas y específicas en el tema, para cada caso. Parte de las declaraciones de ESPEN se enfocan en el chequeo de la malnutrición en el paciente, actividades para optimizar el estado nutricional, aspectos de suplementación, nutrición médica en pacientes intubados y disfagia, entre otras. Asimismo, los especialistas de la organización enfatizan en algunos métodos de análisis para diversos factores metabólicos, como por ejemplo la medición de la masa muscular y diagnóstico en base a síntomas gastrointestinales. De acuerdo con la evidencia encontrada y la experiencia en casos de pacientes que se mantienen en UCI por la enfermedad del nuevo coronavirus, especialistas en temas de alimentación declaran que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la malnutrición en pacientes con COVID-19 son actividades que deben aplicarse rutinariamente en estos tiempos.

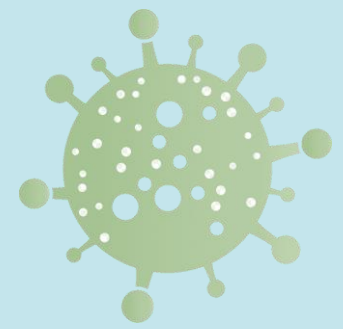
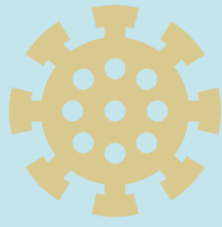
**Referencia: Barazzoni, R., Bischoff, S. C., Breda, J., Wickramasinghe, K., Krznaric, Z., Nitzan, D., Pirlich, M., Singer, P., & endorsed by the ESPEN Council (2020). ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 39(6), 1631–1638.**

Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561420301400>

## 1.3 Potencial uso de hidroxiquina, ivermectina y azitromicina en la lucha contra COVID-19.

Existe una alarma generalizada debido a la aparición de la infección por COVID-19 a nivel mundial, por lo cual se requiere con urgencia desarrollar una estrategia terapéutica para controlar la propagación de la pandemia.



Debido a esta causa, diversos grupos de investigadores de todo el mundo han probado diversos fármacos con potencial efecto sobre este agente, destacándose tres: La hidroxiclороquina, la ivermectina y la azitromicina. Durante la reciente pandemia, se ha descubierto que la hidroxiclороquina actúa como un fármaco potencial en la lucha contra la infección por SARS-CoV-2. Algunos de los ensayos clínicos in vitro y otros mal controlados o no controlados, han revelado que este fármaco tiene actividad contra el SARS-CoV-2. En China, los ensayos clínicos de hidroxiclороquina están en progreso para el tratamiento y manejo de la enfermedad COVID-19. Otro estudio reveló que la ivermectina, que es un fármaco antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA y conocido por tener una actividad antiviral amplia contra varios virus en condiciones in vitro, demostró su eficacia contra COVID-19, inhibiendo la replicación viral. El tratamiento único de este medicamento fue capaz de reducir el virus hasta 5.000 veces en cultivo en 48 horas. Sin embargo, no se informó ninguna reducción adicional al prolongar el tratamiento en un tiempo de hasta 72 horas. Cabe mencionar que en las investigaciones no se ha observado toxicidad con el medicamento, asimismo aún no se conoce el mecanismo por el cual la ivermectina produjo su efecto contra el virus CoV-19 y se cree que funciona de manera similar como lo hace sobre virus conocidos, inhibiendo la importación nuclear de proteínas virales y del huésped. Respecto a la azitromicina, perteneciente a una clase de antibióticos conocidos como macrólidos y que se usa para tratar diversas infecciones, investigadores de la Universidad de Nuevo México han descubierto que, aparte de la hidroxiclороquina, la azitromicina tiene efectos terapéuticos contra COVID-19, actuando como una base débil lipofílica acidotrópica que modula el pH de los endosomas y la red trans-Golgi. Esto provocó efectos in vitro sobre los organelos intracelulares, similares a los provocados por la hidroxiclороquina. Las tres categorías de medicamentos parecen actuar potencialmente contra la nueva infección por coronavirus.

Sin embargo, sus eficiencias deben estudiarse en detalle individualmente y en combinación in vivo para confirmar su efecto inhibitor sobre COVID-19.

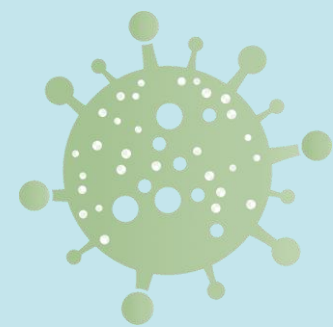
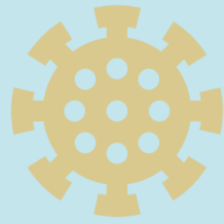
**Referencia: Choudhary, R., Sharma, A. K., & Choudhary, R. (2020). Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New microbes and new infections*, 35, 100684. Advance online publication.**

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175902/>

#### 1.4 Tocilizumab en el tratamiento de la neumonía por el nuevo coronavirus.

Estudios recientes han encontrado que aproximadamente un 15.7% de los pacientes desarrollan neumonía severa en COVID-19 y la tormenta de citoquinas ha sido observada como un factor importante que conduce a la rápida progresión de la enfermedad. Actualmente, no hay medicamentos específicos para COVID-19 ni la tormenta de citoquinas que causa. Varios artículos publicados recientemente han analizado las características clínicas de los pacientes con dicha enfermedad y han encontrado consistentemente que el recuento de linfocitos se reduce significativamente en pacientes con neumonía, especialmente aquellos con neumonía grave, mientras que numerosas citocinas (como IL-6, IL-10, IL-2 y TNF e IFN- $\gamma$ ) aumentaron significativamente. En detalle, las publicaciones advierten que los altos niveles de IL-6 y otras citoquinas in vivo fueron la causa principal de la tormenta de estas. La IL-6 es secretada por casi todas las células del estroma y las células del sistema inmunitario, como los linfocitos B, los linfocitos T, los macrófagos, los monocitos, las células dendríticas, los mastocitos y otros no linfocitos. En circunstancias normales, el nivel de IL-6 en el cuerpo es muy bajo y se puede sintetizar rápidamente para fortalecer la función de defensa cuando hay una infección o lesión.



La liberación excesiva de IL-6 puede causar síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y cuanto más severo es el CRS, mayor es la concentración sérica. Dada esta problemática, investigadores han observado que el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal, funcionaría como antagonista del receptor de IL-6, induciendo la diferenciación de linfocitos B y la producción de anticuerpos, así como también participa en la respuesta inmune del organismo, al inducir la proliferación y diferenciación de linfocitos T. Al respecto, últimamente desde China se ha levantado evidencia sobre el análisis de los subconjuntos de linfocitos y las citoquinas en sangre periférica de 40 pacientes con COVID-19 y a partir de los resultados, descubrieron que el recuento de células T y los niveles de citoquinas de los sobrevivientes con infección grave, se recuperaron gradualmente al mismo nivel que aquellos con infección leve. Adicionalmente en el marco del estudio en un hospital de China, se presentó el papel de la tormenta de citoquinas en COVID-19, el mecanismo de tocilizumab en la tormenta de estas y los puntos claves de la atención farmacéutica en función de la aplicación clínica real de COVID-19, entre otros antecedentes de interés, a fin de proporcionar una referencia para el tratamiento de COVID-19. Cabe mencionar que el tocilizumab, ha sido aprobado por la FDA de los EE. UU, para el tratamiento del SRC y en este momento se encuentra en etapa de ensayos clínicos.

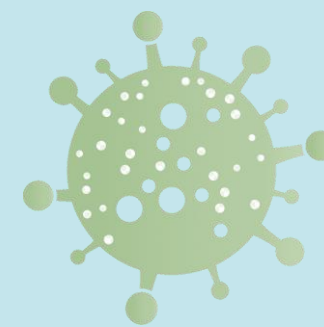
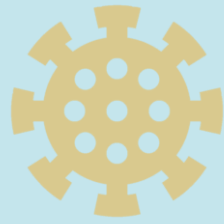
**Referencia: Zhang, S., Li, L., Shen, A., Chen, Y., & Qi, Z. (2020). Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clinical drug investigation*, 40(6), 511–518.**

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183818/>

### 1.5 Reversión en centros de salud frente a COVID-19; aprendizajes para el control y gestión

Uno de los aspectos que ha dejado en evidencia la pandemia provocada por SARS-CoV-2, ha sido la necesidad de contar con métodos de análisis rápidos y efectivos para detectar la presencia del nuevo coronavirus en el organismo humano. Se ha estimado, según algunos reportes publicados, que sobre el 80% de las personas infectadas por el nuevo coronavirus son asintomáticos o levemente sintomáticos, mientras que el 15% desarrolla síntomas severos y un 5% restante tienen síntomas críticos. En este aspecto, realizar una vigilancia que logre mapear la población contagiada es clave para el control de COVID-19. La prueba más usada para la identificación de personas positivas a COVID-19 ha sido la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR por sus siglas en inglés), sin embargo, la discusión técnica se ha abierto desde el primer momento en esta prueba, debido a los costos, disponibilidad de recursos y tiempos que toma encontrar resultados a gran escala. A partir de esta problemática mundial, un grupo de científicos/as de Chile ha realizado una serie de investigaciones para lograr proponer un ensayo de detección de SARS-CoV-2 alternativo y que sea efectivo para el diagnóstico en masa. El trabajo responde a una evaluación comparativa de métodos de testeo en la que se proponen otras metodologías de diagnóstico que permitirían desarrollar programas efectivos de vigilancia epidemiológica activa. En la investigación, se recogió un total de 610 muestras nasofaríngeas desde personas consideradas en grupos de riesgos para COVID-19 y se observó un buen desempeño de la técnica basada en tinción intercalada (tecnología basada en colorantes fluorescentes que intercalan el ADN del huésped) con sensibilidades similares a la técnica de detección basado en sonda (TaqMan) para sistemas de pruebas grupales o “pooling” previa y posterior extracción de ARN viral respectivamente.



A partir de estos resultados, el grupo a cargo del trabajo adiciona un importante antecedente al uso de pruebas grupales como una metodología eficiente y efectiva a aplicar en programas de vigilancia epidemiológica.

**Referencia: Verdugo C., Plaza A., Acosta-Jamett G., Castro N., Gutiérrez J., Hernández C., López-Joven C., Loncoman C., Navarrete C., Ramírez-Reveco A., Romero A., Silva A., Vega M., Verdugo C., Vergara-Amado J. A comparative evaluation of a dye-based and probe-based RT-qPCR assay for the screening of SARS-CoV-2 using individual and pooled-sample testing. 2020. medRxiv 2020.05.30.20117721.**

Disponible en:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.30.20117721v1.full.pdf+html>

### 1.6 Descubrimiento chileno sobre el anticuerpo más fuerte para enfrentar COVID-19

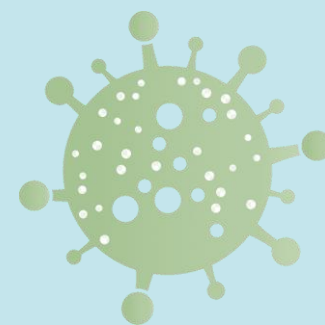
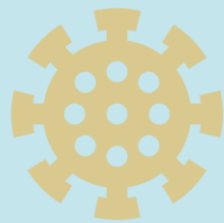
Habiendo transcurrido un período muy importante para el conocimiento del nuevo coronavirus, desde hace unos meses, la búsqueda de soluciones efectivas contra COVID-19 se ha tomado la agenda de investigadores, empresas, universidades y países en todo el mundo. Nuestro país no ha querido restarse en ello y tal cual se ha visto en medios comunicacionales, diversas organizaciones han estado buscando respuestas en diversas categorías: vacunas, ventiladores mecánicos, elementos de protección personal, mejores ensayos de diagnóstico, entre otras. Uno de los avances más atractivos de este último tiempo es el llevado a cabo por un conjunto de investigadores/as de la Universidad Austral de Chile, en el cual se ha estudiado una diversidad de anticuerpos de alpacas para apoyar el tratamiento de COVID-19 en personas infectadas. En detalle, el trabajo consistió en la inmunización de una alpaca (Buda) en dos ocasiones (cada 14 días) con la proteína espiga de SARS-CoV-2, después de lo cual se observó un aumento significativo de anticuerpos IgG en el suero del animal.

Entre otras cosas, el grupo de investigadores/as pudo aprovechar la evidencia y experiencia para ofrecer un método acelerado para la generación de nanocuerpos (proteínas derivadas de los anticuerpos) contra patógenos, dentro de lo cual se logró desarrollar un nanocuerpo de afinidad contra la proteína espiga de SARS-CoV-2. En otras palabras, el anticuerpo encontrado es capaz de unirse a las espigas del nuevo coronavirus, lo que limitaría su replicación. Los científicos autores del importante avance han declarado que su idea es llegar a desarrollar un tipo inhalador nasal que, a través de cuya acción, el paciente logre recubrir el pulmón por dentro con moléculas que neutralicen al virus. Por comentarios del investigador a cargo, las próximas etapas para seguir escalando en el desarrollo tecnológico, se enfocarán en la humanización de los anticuerpos, es decir, que el organismo humano no los interprete como un agente externo para poder cumplir su misión contra SARS-CoV-2. Luego de aquello, comenzarían los tests clínicos correspondientes. Un hecho a resaltar y que mencionan en su publicación los autores del trabajo, es que gran parte de los avances han sido apoyado por numerosos programas de fomento a la investigación, desarrollo e innovación (I+D+i), tanto nacionales (FONDECYT, FONDEF, FONIS, FIC, entre otros) como internacionales.

**Referencia: Valenzuela G., Jara R., Himelreichs J., Salinas C., Pinto T., Cheuquemilla Y., Margolles Y., López N., Miranda-Chacon Z., Cuevas A., Berking A., Deride C., González-Moraga S., Mancilla H., Maturana D., Langer A., Toledo J., Müller A., Uberti B., Krall P., Ehrenfeld P., Blesa J., Chana-Cuevas P., Rehren, Fernandez L., Rojas-Fernandez A. Fast isolation of sub-nanomolar affinity alpaca nanobody against the Spike RBD of SARS-CoV-2 by combining bacterial display and a simple single-step density gradient selection. 2020. bioRxiv 2020.06.09.137935.**

Disponible en:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.09.137935v1>



### 1.6 Descubrimiento chileno sobre el anticuerpo más fuerte para enfrentar COVID-19

En medio de la pandemia actual existen diversos esfuerzos para disponer de conocimiento y tecnología que apoye el control de la transmisión de SARS-CoV-2 o aporte a la superación de COVID-19. A partir de esto, se han recomendado una serie de protocolos y guías con procedimientos estandarizados de desinfección y sanitización. En un ámbito complementario, el Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INAPI) ha publicado un Informe de tecnologías de dominio público sobre Equipos o Accesorios para la Desinfección o Sanitización. En dicho informe, INAPI presenta 28 patentes que ofrecen tecnologías que cuentan con solicitud de patentes en otras naciones y que no han sido solicitadas en Chile o bien, habiendo sido solicitadas, su período de vigencia expiró, asimismo se incluyen solicitudes de patentamiento registradas en nuestro país que fueron rechazadas o abandonadas. En detalle, las patentes presentadas en el reporte hacen referencia a aparatos y métodos para desinfectar pies y/o calzado, dispositivos de desinfección ultravioleta, generador de ozono, medios para eliminar patógenos en la atmósfera y en superficies artificiales y naturales (incluida la piel), alfombrillas desinfectantes, sistema de piso germicida, esterilizador de vapor o a presión, sistemas de descontaminación de superficies, tipos de pulverizadores, entre otros.

**Referencia: Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INAPI).**

Disponible en:

[https://www.inapi.cl/docs/default-source/default-document-library/informe\\_dp\\_112.pdf?sfvrsn=4c67b8ba\\_0](https://www.inapi.cl/docs/default-source/default-document-library/informe_dp_112.pdf?sfvrsn=4c67b8ba_0)

ACHIPIA se encuentra monitoreando permanentemente esta crisis sanitaria, generando insumos de difusión a todos los actores de la cadena alimentaria, a fin de mantenerlos informados sobre los últimos avances científicos y dictámenes oficiales de instituciones de referencia a nivel mundial, entre otros asuntos.

Visite nuestro sitio web [www.achiptia.cl](http://www.achiptia.cl) y manténgase informado también a través de nuestras redes sociales, Twitter, Facebook, Instagram o la aplicación para teléfonos móviles “**Appchiptia**”.

Para conocer más recomendaciones frente a COVID-19 en el ámbito de la agricultura, por favor ingrese a: <https://covid19.minagri.gob.cl/>