

Dr. Gerardo Gamba



La epidemia de SARS-CoV-2 ha traído muchas cosas malas, pero como siempre sucede, también algunas buenas. La población ha recordado que la salud es el valor máspreciado que tenemos... Otra cosa positiva fue que la respuesta de los médico(a)s, enfermera(o)s, y personal de salud, le ha recordado a la población el apostolado que significa la medicina y la enfermería. Muchos han trabajado de una forma más allá de lo creíble y sin pedir ni recibir a cambio ninguna remuneración adicional o especial

COLABORACIÓN ESPECIAL

La medicina en los tiempos del COVID

Para el título de este editorial me tomé el atrevimiento de parafrasear a nuestro querido y muy respetado Gabriel García Márquez, ya que en estos momentos el título de su gran libro *El amor en los tiempos del cólera*, resuena en nuestra mente con frecuencia. ¡Qué novela tan apasionada, qué manera de escribir! Este extraordinario libro se publicó en 1985. Como a GABO le dieron el premio Nobel de literatura en 1982, siempre sostuve que sólo por esta novela le deberían de haber dado otro, ya que se publicó varios años después de haber sido galardonado. En el año de su publicación no lo pude leer, porque entonces yo era residente de primer año de medicina interna en el Instituto Nacional de Nutrición, y el intenso trabajo académico del R1 obligaba a la lectura exclusiva de medicina. Pude hacerlo hasta el año siguiente, cuando estaba encerrado en la rotación que había entonces en el segundo año de la residencia, que consistía de 4 meses seguidos a cargo de un sector de medicina interna, con sus días y sus noches, por lo que teníamos que vivir en el Instituto. El trabajo era muy intenso, pero al no poder salir del hospital, lograba encontrar algunas horas para leer algo que no fuera medicina. Aunque a veces pienso que sí lo era, porque García Márquez tenía gran capacidad para describir cuadros clínicos de una forma tan clara, tan acertada y tan poética, como el caso, por ejemplo, del prostatismo de Juvenal Urbino.

La epidemia de SARS-CoV-2 ha traído muchas cosas malas, pero como siempre sucede, también algunas buenas. La población ha recordado que la salud es el valor máspreciado que tenemos. Por el comportamiento de buena parte de la humanidad es claro que esto lo teníamos perdido. La obesidad y sobrepeso, el tabaquismo, el alcoholismo, el consumo de sustancias ilícitas, la conducción de automóviles en estado de ebriedad, el tráfico ilegal de armas, la facilidad con la que se entabla un pleito entre dos personas en la vía pública o en un estadio, la práctica no segura y promiscua del sexo y un individuo en motocicleta con cubreboca, pero sin



CUARTOSCUIRO

casco, que vi hace unos días, son algunos ejemplos de comportamientos en los que todos saben que están poniendo en riesgo la salud. Ojalá y al pasar la pandemia la población tome conciencia de los hábitos que tienen en su día a día, con los que está poniendo en peligro su vida y de ahí saque la motivación para empezar a corregirlos.

Otra cosa positiva que esta amenaza del SARS-CoV-2 trajo, fue que la respuesta de los médicos (as), enfermeras (os), y personal de salud, particularmente aquellos adscritos a instituciones públicas, le hemos recordado a la población el apostolado que significa la medicina y la enfermería. Muchos han trabajado de una forma más allá de lo creíble y sin pedir ni recibir a cambio ninguna remuneración adicional o especial. Le han entrado al problema de una forma intensa, desgastante, alejados de sus familias y arriesgando su propia salud, inclusive en algunos lugares, sin equipos de protección personal o con algunos que son inapropiados, ya que tenemos un gobierno no quiere gastar lo necesario para proteger a su personal. Tengo 35 años trabajando en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

La otra faceta de la epidemia es lo importante y fundamental que es la investigación científica

y he visto en innumerables ocasiones el amor y la pasión con la que el personal se entrega a su labor, sin la búsqueda de otra cosa que el beneficio del enfermo. Una que me dejó gran enseñanza fue cuando era residente de segundo año de medicina interna en urgencias. Eran como las 5 de la tarde de un sábado, llegó un paciente muy humilde con un cuadro a todas luces compatible con una hemorragia cerebral. Cuando tuvimos claro unas horas después que necesitaba cirugía, llamé al neurocirujano que en ese entonces era adscrito al Instituto, a quien por suerte encontré en su casa (no existían los celulares) unos minutos antes de salir a una cena. Dejé a su esposa en la cena y vino al Instituto a operar al enfermo, para llegar cuatro horas después, seguramente ya casi al final de su compromiso. No le preguntó al paciente por sus bienes. Vino a operarlo sabiendo que nadie le iba a pagar por eso.

La otra faceta de la epidemia es que le ha recordado a la población lo importante y fundamental que es la investigación científica. Me parece, sin temor a equivocarme, que ésta es la primera pandemia en la historia de la humanidad en que la población ha dejado de correr a las iglesias y más bien ha volteado con interés a lo que están haciendo los científicos. Y aquí, nuevamente, los médicos e investigadores no les estamos fallando. Nos hemos avocado a la realización de múltiples proyectos que tienen como objetivo tratar de entender a la enfermedad, predecir hacia donde va y encontrar tratamientos que puedan salvar vidas, mitigar los efectos de la infección y

por qué no, eventualmente curarla o desarrollar una vacuna para poder evitarla. En algunos casos, también exponiéndose al riesgo de contacto con el virus.

Aunque algunos desafortunadamente tienen otra visión, yo que la he vivido, tengo claro que la medicina es una de las actividades humanas más bonitas y llenas de entrega. Por eso, termino con las palabras del maestro Salvador Zubirán: "Si volviera a recorrer el sendero; si otra vez me encontrara en la encrucijada de los caminos y tuviera que elegir alguno; si por mágica virtud tornara la juventud a mi ser, volvería a ser médico; volvería a dedicar mi entusiasmo de joven, mi energía de hombre maduro, mi entera capacidad, al servicio y al estudio de nuestra amada ciencia médica que ata, que liga y aún subyuga, y que constituye un peregrino estímulo a la inteligencia por sus múltiples incógnitas, ciencia siempre en espléndido desarrollo y que dispone de un horizonte siempre abierto, eterno, infinito..."

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Dr. Gerardo Gamba *



En relación con COVID-19 había hasta el 8 de mayo 1,324 estudios registrados en *Clinicaltrials.gov*, de los cuales 1,003 son sobre alguna intervención y el resto observacionales; 228 son en niños y 1,096 en adultos. Los países más activos son Estados Unidos, con 269; Francia, 213; China, 111; Italia, 74; España, 62; Gran Bretaña, 46; Alemania, 44; y Canadá, con 38. México ha registrado 15 estudios

COLABORACIÓN ESPECIAL

La investigación clínica en COVID-19

Los científicos nos dedicamos a buscar explicaciones reales o soluciones útiles a los problemas que enfrenta la humanidad, así que en estos momentos, la comunidad científica está más activa que nunca. Una revisión de la página de *Clinicaltrials.gov* muestra el nivel de actividad que está ocurriendo en relación con la pandemia por SARS-CoV-2. El mundo de la investigación científica es riguroso, pero en particular el de la investigación clínica se ha vuelto cada vez más, con el objetivo de que los resultados de los ensayos clínicos sean lo más cercano a la realidad y estén lo menos sujetos a ser afectados por conflictos de interés. Se entiende que si ensayos clínicos controlados muestran beneficio mayor que el placebo para un medicamento en una enfermedad específica, la empresa que haya inventado o desarrollado dicho medicamento tendrá un alza importante en sus ventas y por lo tanto en el valor de la compañía. Así que, el conflicto de interés que esto conlleva es muy grande. Así mismo, aunque con frecuencia no por razones económicas, el deseo de un investigador de mostrar que el medicamento o tratamiento que ha propuesto para una enfermedad es correcto, también puede generar un conflicto de interés. En ambos casos, lo que pasaba en ocasiones en el pasado era que al momento de reportar resultados de ensayos clínicos, se podía optar por presentar los efectos del tratamiento en las variables que mostraran beneficio, pero no en las que no hicieron, o bien, cambiar los puntos finales del estudio para mostrar aquellos en los que se observó beneficio, aunque no fueran los de interés inicial. Por ejemplo, se hace un estudio para probar si un medicamento es útil para evitar que sea necesario llegar a cirugía en un padecimiento en particular, pero resulta negativo. Sin embargo, se observa que a los pacientes que recibieron el medicamento les disminuyó, digamos, el colesterol. Entonces se presentan los resultados del estudio como si el efecto en el colesterol hubiera sido el objetivo del estudio. Hace más de una década para reducir estas posibilidades se generó el sitio que conocemos con *Clinicaltrials.gov*. En este sitio se deben registrar los proyectos sobre ensayos clínicos controlados y también estudios observacionales, antes de que sean iniciados. Ahí se debe in-



dicar con claridad cuál es el objetivo del estudio, cuántos pacientes se requieren en cada brazo del mismo, en cuánto tiempo se planea reclutar los pacientes y cuáles serán los puntos finales del estudio que se tomarán como buenos. Si un investigador hace un ensayo clínico controlado y no lo registra en este sitio, cuando termine el mismo y tenga el resultado, ninguna revista de investigación aceptará publicarlo. Así mismo, los Comités de Ética en Investigación de las instituciones exigen al investigador que el estudio esté registrado para poder iniciarlo. Por lo tanto, registrar el estudio en *Clinicaltrials.gov* es hoy en día un requisito indispensable para llevar a cabo el mismo. *Clinicaltrials.gov* está abierto al público. Cualquier persona puede consultar y conocer con detalle cada estudio que se está llevando a cabo en el mundo, inclusive antes de que se reclute el primer paciente. Así, cuando el estudio termina, el investigador o la empresa que lo hizo deben informar el resultado mostrando lo que dijeron

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se han registrado siete estudios para probar diversos medicamentos: Tocilizumab y remdesivir, como parte de estudios internacionales

al inicio que harían y no sólo lo que les interese mostrar. En este momento hay 338,698 estudios registrados de 210 países diferentes. En relación con COVID-19 había hasta el 8 de mayo 1,324 estudios registrados, de los cuales 1,003 son sobre alguna intervención y el resto observacionales; 228 son en niños y 1,096 en adultos. Los países más activos son Estados Unidos, con 269; Francia, 213; China, 111; Italia, 74; España, 62; Gran Bretaña, 46; Alemania, 44; y Canadá, con 38. México ha registrado 15 estudios. Del total de proyectos, hay 179 que están explorando de una forma u otra si la cloroquina o la hidroxiquina tienen utilidad en el tratamiento de COVID-19. Desafortunadamente el entusiasmo inicial con estos medicamentos ha disminuido con la aparición de estudios mejor diseñados que muestran que al parecer no tienen efecto benéfico. El más reciente, publicado en el *New England Journal of Medicine* el pasado jueves (DOI: 10.1056/NEJMoa2012410). Hay 70 estudios analizando el efecto de la administración a enfermos graves de plasma de pacientes convalecientes por SARS-

CoV-2. La idea de estos proyectos, es que quienes se hayan curado de COVID-19 deben tener anticuerpos neutralizantes contra el virus y, por tanto, administrar plasma que contenga dichos anticuerpos puede conferir inmunidad pasiva a quien está luchando con la enfermedad. Los reportes iniciales son muy alentadores, pero habrá que estar pendiente de los resultados cuando se terminen ensayos clínicos controlados. Por supuesto hay un número considerable también de ensayos clínicos que incluyen de una u otra forma el remdesivir, medicamento antiviral que comenté la semana pasada porque mostró cierta ventaja contra placebo en el número de días que tarda un enfermo en mejorar. Hay más de 100 diferentes fármacos analizándose en diversos estudios. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se han registrado siete estudios para probar diversos medicamentos: Tocilizumab y remdesivir, como parte de estudios internacionales; administración de plasma de pacientes convalecientes, junto con otros Institutos Nacionales de Salud; y algunos muy originales propios en los que se intenta analizar el efecto de la colchicina, por su propiedad antiinflamatoria; el de la pirlfenidona, por su efecto antifactor de necrosis tumoral; la pirdostigmina, como un modulador de la función del sistema inmune a través de su efecto en el sistema nervioso autónomo; y la administración de células mesenquimales por su capacidad regenerativa. Ojalá y alguno de estos proyectos arroje resultados positivos. Primero porque se estaría ayudando a salvar vidas y a reducir el efecto de la pandemia; y segundo, porque sería una aportación de México a la lucha en contra del coronavirus. La comunidad académica está más activa que nunca.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Dr. Gerardo Gamba



Los resultados preliminares muestran que los pacientes que recibieron remdesivir requirieron 31% menos tiempo para reponerse de la enfermedad, que los que recibieron placebo. Personalmente no estoy tan seguro que el beneficio observado con remdesivir sea por una actividad antiviral real. Sin embargo, en este momento acortar la estancia hospitalaria de pacientes en cuatro días sería útil para liberar espacio lo más pronto posible a quienes van llegando al inicio de la neumonía

COLABORACIÓN ESPECIAL

Un rayo de esperanza

El remdesivir es un medicamento antiviral creado hace varios años pensando en el virus del Ébola y de la hepatitis, que resultó inservible para estas enfermedades. Se considera una prodroga, porque el componente que es administrado no es el activo, sino que requiere ser metabolizado dentro de la célula a su forma activa, que hoy por hoy, sólo tiene el nombre de GS441524. Este compuesto activo es un análogo de la adenosina. Es decir, algo que parece adenosina, pero no es exactamente adenosina.

Los virus están compuestos de DNA o de RNA y envueltos por una capa de proteínas que se llama cápside. Hay todavía mucha discusión sobre si los virus están o no vivos, porque uno de los conceptos para definir que algo tiene vida es su capacidad para autorregularse y autorreplicarse. Los virus tienen la primera, pero no la segunda, ya que no se pueden autorreplicar, necesitan entrar en una célula para utilizar la maquinaria de la misma y así replicarse. Que un virus pueda ingresar a una célula depende de que alguna proteína de su cápside interaccione con alguna proteína "receptora" en la membrana de la célula, que permita su introducción. Algo así como una llave que abre una cerradura específica.

El DNA o RNA de los virus es igual al de todos los sistemas biológicos del planeta. Consisten en una doble hélice (DNA) o una cadena simple (RNA), que están compuestos de cuatro diferentes bases dispuestas en una forma que podría parecer estocástica, pero que no lo es, porque la disposición de las bases se puede leer en tripletes (conjunto de tres bases seguidas), que codifican para los diversos aminoácidos, lo que conocemos como el código genético, y así, la lectura de los tripletes en los ribosomas de las células dictan la composición de las crecientes proteínas. Algo parecido a la clave morse en la que combinaciones de puntos y rayas (aunque no siempre tripletes) codifican para letras.

El SARS-CoV-2 es un virus de RNA. Una proteína de su cápside llama-



da espiga interacciona con la enzima convertidora de angiotensina 2 de las células, lo que le permite ingresar a la misma. Ya adentro, se rompe la cápside y se libera el RNA y la enzima RNA polimerasa-RNA dependiente que se ocupa de hacer más copias de RNA para hacer nuevos virus, que salen de la célula, dañándola en el proceso y se van a otras células a repetir el ciclo. Las bases que conforman el RNA son adenina, guanina, citosina y uracilo. Como el GS441524 que resulta del remdesivir es un análogo de adenina, entonces durante la síntesis, las cadenas crecientes del RNA viral incorporan este análogo, creyendo que es adenina, lo que resulta en un RNA defectuoso, que ya no será útil para la lectura. Sin embargo, esto lo puede detectar y corregir la RNA polimerasa RNA dependiente del virus, por lo que el remdesivir para ser eficiente tiene además que inhibir a esta polimerasa para que no corrija el error.

Estudios *in vitro* (es decir, en una caja de cultivo) utilizando células del tracto respiratorio humano mostraron que el remdesivir es efectivo para inhibir a algunos co-

Estudios *in vitro* utilizando células del tracto respiratorio humano mostraron que el remdesivir es efectivo para inhibir a algunos coronavirus parecidos al SARS-CoV-2

ronavirus parecidos al SARS-CoV-2, que son el SARS-CoV y el MERS-CoV. Posteriormente estudios en ratones mostraron que el remdesivir es útil para tratar la infección por MERS-CoV y en monos rhesus mostraron que administrado en forma profiláctica, o sea, antes de exponerlos al virus, previene el desarrollo de la enfermedad. Con estos datos y algunos casos anecdóticos aislados tratados con remdesivir en forma compasiva, el 21 de febrero el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, que es parte de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, inició un ensayo clínico controlado para comparar la administración intravenosa de remdesivir contra placebo en 1,063 pacientes con COVID-19 considerados graves, que fueron reclutados en varios hospitales durante un poco más de un mes y en el que contribuyó con algunos pacientes el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los resultados preliminares fueron liberados en el sitio del NIH el 29 de abril (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>). El punto final del estudio era el tiempo para alcanzar la mejoría clínica. Los resultados preliminares muestran que los pacientes que recibieron remdesivir requirieron 31% menos tiempo pa-

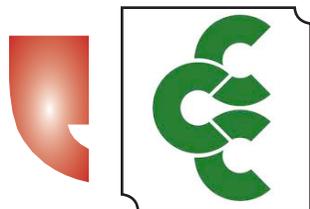
ra reponerse de la enfermedad, que los que recibieron placebo. El tiempo promedio para mejorar fue de 11 días en quienes recibieron remdesivir y 15 días en los de placebo. Adicionalmente, como punto de estudio secundario, los pacientes con remdesivir tuvieron una mortalidad de 8% contra el 11.6% del placebo, lo que casi alcanzó significancia estadística ($p=0.059$).

Los resultados son preliminares, ya que no han sido enviados a publicar y por lo tanto, no han pasado el escrutinio por pares. Además, el mismo día se publicó un artículo en la revista *Lancet* sobre el ensayo clínico realizado en Hubei, China, con remdesivir en 239 pacientes que mostró que, aunque se vio una reducción numérica en los días para la mejoría, ésta no alcanzó la significancia estadística para considerarla útil. De cualquier forma, en consecuencia a la publicación preliminar del NIH, el viernes 1 de mayo la FDA de los Estados Unidos (Food and Drug Administration) emitió una autorización de emergencia para el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19 en quienes se considere que tienen una enfermedad grave.

Personalmente no estoy tan seguro que el beneficio observado con remdesivir sea por una actividad antiviral real, habrá que ver la publicación cuando pase el escrutinio. Cuando un antiviral o un antibiótico tiene un efecto real, usualmente la mejoría se ve en forma más espectacular. Quien ha tomado oseltamivir para la influenza estará de acuerdo con esto; la mejoría se percibe en las primeras 24 horas. Sin embargo, aun si el efecto benéfico del remdesivir es por otro mecanismo, en este momento acortar la estancia hospitalaria de pacientes en cuatro días sería útil para liberar espacio lo más pronto posible a quienes van llegando al inicio de la neumonía. El remdesivir quizá no sea la cura del COVID-19, pero en este momento es un rayo de esperanza.

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Dr. Gerardo Gamba



En las últimas semanas, ante la eminente necesidad de contar con información y hacer algo por mitigar el efecto de la pandemia, múltiples instituciones, revistas y foros de discusión médica aparentemente han aceptado que “relajar” los exigentes preceptos de la investigación clínica parece ser aceptable en virtud de la emergencia

COLABORACIÓN ESPECIAL

En defensa de la investigación clínica

Hace algunos días en una reunión virtual con un grupo de amigos a los que nos unió hace 20 años nuestro gusto por el vino y, posteriormente, otras coincidencias más, evidentemente el tema de la pandemia por SARS-CoV-2 salió a relucir. Como soy el único médico y científico del grupo, fui sometido a un intenso interrogatorio al respecto del presente y futuro del problema. Uno de los amigos opinaba en forma insistente que ante la ausencia de un medicamento útil, le parecía razonable darle a los pacientes, sobre todo a los graves, cualquier cosa que se nos ocurra que pudiera servir. Mi respuesta enfática fue que así no funciona la medicina. La investigación clínica tiene sus formas muy claramente establecidas para que el conocimiento generado sea lo más cercano a la realidad y por lo tanto, lo más útil para más personas y por el mayor tiempo posible.

Lo que hemos visto, sin embargo, en las últimas semanas ante la eminente necesidad de contar con información y hacer algo por mitigar el efecto de la pandemia, es que múltiples instituciones, revistas y foros de discusión médica aparentemente han aceptado que “relajar” los exigentes preceptos de la investigación clínica parece ser aceptable en virtud de la emergencia. Se han popularizado sitios de internet en los que se publican artículos que apenas están bajo evaluación en revistas de muy alto nivel. Las revistas están consintiendo esto, cuando normalmente una condición para enviar un artículo a una revista es que no haya sido publicado previamente en forma impresa o electrónica. En consecuencia, el manuscrito que está bajo revisión ya puede ser leído antes del escrutinio que significa la revisión por pares. No es infrecuente que el artículo sea rechazado o bien, que al salir publicado en su versión final, la conclusión del artículo cambie y mucha gente ya no se dé cuenta. Varios de estos trabajos muestran los efectos de algún medicamento en grupos de pacientes, sin los controles pertinentes y sin que los puntos finales a estudio sean los adecuados. Asimismo, proliferan artículos no experimentales en los que miembros de di-



versas especialidades proponen hipótesis sobre lo que creen que hace o no el virus, resaltando por supuesto, mecanismos que involucran a su órgano preferido, como los que conlleven a que la enfermedad sea grave. Inclusive ya estamos viendo “guías clínicas” para el tratamiento o manejo de pacientes con SARS-CoV-2, basadas más en suposiciones que en datos experimentales. ¿En dónde quedó aquello de la medicina basada en la evidencia?

Necesitamos mucha investigación, pero que sea de alta calidad. Necesitamos entender por qué el virus en algunas personas tiene un efecto tan grave y en otras no. Cuál o cuáles son los procesos fisiológicos que el virus afecta. Entonces podremos pensar en estudios dirigidos. La realización y publicación de estudios clínicos de baja calidad, lejos de resolver el problema, pueden resultar en algo que sea peor que la propia epidemia. Sobran ejemplos en medicina de terapias que se utilizaron sin ensayos clínicos apropiados y causaron mucho daño. Baste recordar la ceguera inducida por el tratamiento con oxígeno al 100% en recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria o la focome-

lia (ausencia de brazos en el recién nacido) que produjo la talidomida cuando era recetada para reducir la náusea y vómito en el primer trimestre del embarazo. Entiendo muy bien que urge resolver el problema, pero como decía un maestro muy querido, “despacio, que llevo prisa”. Los estudios mal hechos tienen otras consecuencias que no son aparentes. Generan ideas que hacen que los ensayos clínicos que pudieran arrojar algo útil tengan que competir por los pacientes con ensayos clínicos que estudiarán medicamentos cuyas bases no son sólidas. Si bien existen bases teóricas para pensar que la hidroxicloroquina pudiera tener un efecto benéfico contra enfermedades virales, el hecho es que en diversos ensayos clínicos con infecciones como la gripa común o la influenza no ha mostrado tal efectividad. Sin embargo, estudios piloto de mala calidad sugirieron que la hidroxicloroquina tenía efecto benéfico en el tratamiento del SARS-CoV-2. Posteriormente se han publicado estudios que muestran que estos medicamentos no tienen el efecto que se había dicho, pero el asunto ya se echó a andar. Por un lado, hay médicos que están recetando este tratamiento y pacientes que lo están exigiendo, como si ya fuera un hecho que funciona. Por otra parte, hasta hace uno días había más de 100 ensayos clínicos controlados registrados en el mundo para probar la hidroxicloroquina, que generarán competencia por pacientes para otros ensayos clínicos con medicamentos que pudieran ser mejores. Esta editorial se publica el mismo día en que cierra la convocatoria que emitió Conacyt para recibir propuestas científicas sobre la pandemia de SARS-CoV-2 y que, nuevamente, por las prisas, planean revisarlas, criticarlas y escoger las que serán financiadas en periodo de 10 días hábiles. Ojalá tengan en mente que los estudios clí-

nicos que vale la pena son aquellos que cumplan con lo siguiente: 1. Que la pregunta sea importante y tenga bases sólidas. 2. Que el diseño sea muy riguroso y los puntos finales sean los adecuados, estén preespecificados y sean adecuadamente prerregistrados (Clinicaltrials.gov) y 3. Que sea factible obtener el número suficiente de pacientes para lograr un resultado cuando todavía sea útil. Asimismo, aunque no parezca ventajoso en este momento (pero sí lo es y mucho), ojalá y decidieran apoyar también los estudios de alta calidad que planteen estudiar las bases fisiopatológicas de la enfermedad, cuyos resultados podrían abrir puertas a universos desconocidos, pero útiles, para remediar esta pandemia. Por el momento quedarse en casa; de ser necesario salir, estar al menos a dos metros de la persona más cercana y lavarse las manos en forma compulsiva y frecuente, parece ser lo único útil para prevenir la enfermedad.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Dr. Gerardo Gamba *



Hasta el día de ayer, el número de pruebas aplicadas en todo el mundo ascendía a 13,836,704 con lo cual se han diagnosticado 1,846,679 casos; es decir, que alrededor de 13% de las pruebas que se aplican resulta positivo. La prueba para detectar al virus SARS-CoV-2 es compleja. No es una prueba fácil de realizar, por lo que sólo se puede hacer en laboratorios especializados, que tengan muy buen control de calidad y el equipo necesario

CONSEJO CONSULTIVO DE CIENCIAS

La pandemia de SARS-CoV-2 y las pruebas para detectarlo

A penas estamos entrando en la fase más compleja de la epidemia de SARS-CoV-2 en las ciudades más importantes del país. De acuerdo al informe emitido por las autoridades, el domingo 12 de abril se tenían registrados 4,661 casos de enfermos con COVID-19 y desafortunadamente con 296 muertes, para una mortalidad del 6.3%. Esta última ha ido aumentando, del 2% hace dos semanas, al 6.4% el día de ayer, probablemente porque el número de pruebas que se hacen es limitado y por tanto, al tener menos enfermos detectados, el porcentaje de mortalidad aumenta. La razón es la siguiente. Me parece que con el número de pruebas que se están haciendo en este momento es suficiente para detectar a los casos moderados a graves, porque son los pacientes que acuden a los diversos centros hospitalarios, que tienen acceso a la prueba para diagnóstico de la presencia del virus y que si están graves son internados o vigilados muy de cerca.

Mientras más pruebas se hagan necesariamente se incluyen más casos en los que la enfermedad es leve o asintomática. Digamos que si los casos reales fueran del doble o del triple de los reportados, entonces la mortalidad real será menor. En nuestro país la indicación de la Secretaría de Salud ha sido que si alguien desarrolla un cuadro gripal leve, sin síntomas de alarma, se debe quedar en casa, recibir tratamiento sintomático, aislarse del resto de la familia, pero no acudir a los centros que están atendiendo a pacientes con COVID-19. Por un lado, para no saturar la atención clínica con casos leves; y por otro lado, porque si no tienen COVID-19, lo cual es probable porque la gripe común y la influenza siguen siendo mas frecuentes, podrían entonces contagiarse de SARS-CoV-2 si acuden al centro de atención.

Para dar una idea al lector, hasta el día de ayer, el número de pruebas aplicadas en todo el mundo ascendía a 13,836,704, con lo cual se han diagnosticado 1,846,679 ca-



sos; es decir, que alrededor de 13% de las pruebas que se aplican resulta positivo. Sin embargo, la tasa de pruebas y el porcentaje de positividad por países varía, dependiendo de los recursos tecnológicos que tengan, las disposiciones oficiales en cada uno y quizá aspectos locales. Por ejemplo, el número de pruebas realizadas por cada 100 mil habitantes hasta el momento es de 22 en China, 27.5 en México, 516 en el Reino Unido, 812 en Estados Unidos, 1,072 en Canadá, 1,670 en Italia y 1,573 en Alemania. Pero hay una gran variación en la prevalencia de pruebas positivas. En este mismo orden, ha resultado positivo el 25% en China, 10% en México, 23.5% en el Reino Unido, 20% en Estados Unidos, 6% en Canadá, 16% en Italia y 9.2% en Alemania. Esto sugiere que la velocidad de la epidemia es diferente en diversos países y que probablemente algún factor genético o ambiental pueda influir en la velocidad de propagación, como se sabe que ocurrió en las grandes pan-

Aún no contamos con pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra el virus, que es la forma más precisa de saber si alguien tuvo la enfermedad

demias de la historia. Además, también puede variar la positividad de la prueba dependiendo de la calidad con la que se realiza. La prueba para detectar al virus SARS-CoV-2 es compleja. No es una prueba fácil de realizar, por lo que sólo se puede hacer en laboratorios especializados, que tengan muy buen control de calidad y el equipo necesario. Se trata de una prueba en la que se "amplifica" un fragmento del RNA del virus, mediante lo que conocemos como reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Para llevar a cabo la prueba se requiere tomar una muestra del paciente, usualmente con un hisopado de la nasofaringe. El material obtenido se somete primero a una reacción de transcripción reversa (RT, por sus siglas en inglés) para convertir el RNA viral en DNA y después a una PCR en donde un fragmento altamente específico del DNA viral se amplifica en forma geométrica para obtener suficiente cantidad que permita que sea detectado en un ensayo de luminiscencia. El estudio no sólo permite detectar la presencia del material genético del virus, sino también cuantificarlo.

Como sucede con muchas pruebas de laboratorio, pueden existir los falsos negativos. Es decir, que el enfermo sí tenga COVID-19, pero la prueba sale negativa. Por eso, aun los pacientes negativos deben quedarse en casa hasta que termine el cuadro clínico, por si fuera el caso de que tienen COVID-19 y por lo tanto son contagiosos.

Todavía no sabemos con certeza el porcentaje de falsos positivos, porque aún no contamos con pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra el virus, que es la forma más precisa de saber si alguien tuvo la enfermedad. La respuesta inmunológica ante una infección se inicia con la formación de anticuerpos específicos contra el virus, del tipo IgM y posteriormente se quedan los anticuerpos de memoria, conocidos como IgG, por lo que la misma enfermedad no puede volver a ocurrir. Así, si alguien tiene IgM contra el virus, es que tiene la enfermedad en ese momento o ya se está recuperando; mientras que si tiene IgG contra el virus es que tuvo la enfermedad y ya se curó. Hay un período inicial en donde el sujeto ya tiene la enfermedad pero todavía no se pueden detectar los IgM. A este le llamamos ventana inmunológica. Las pruebas serológicas están en desarrollo y probablemente contemos con ellas en el transcurso de los siguientes meses. Una vez que las tengamos, entonces se podrá estudiar a la población abierta, ya que es un examen estándar, más fácil de realizar y menos caro. Hasta entonces podremos saber el comportamiento real del SARS-CoV-2, cuando determinemos qué porcentaje de la población tiene anticuerpos y cuántos estuvieron o no con un cuadro clínico. Asimismo, cuántos de los que resultaron negativos a la detección del virus con PCR sí tuvieron la enfermedad. Todavía falta mucho por aprender en relación con la epidemia causada por el SARS-CoV-2.

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

AMLO se encuentra con la mamá del Chapo Guzmán en Badiraguato

[Alberto García]

Este domingo, durante su gira de trabajo en Sinaloa, el presidente Andrés Manuel López Obrador tuvo un encuentro con la mamá de uno de los mayores narcotraficantes de México Joaquín *El Chapo* Guzmán, actualmente preso en Estados Unidos.

A través de redes sociales circula un video en el cual se aprecia el momento donde el Presidente le tiende la mano a María Consuelo López Pérez en La Tuna, municipio de Badiraguato. “Te saludo, no te bajas. Ya recibí tu carta”, le dijo el Presidente López Obrador a la madre del famoso capo.

En su visita, el presidente supervisó un tramo de la carretera Badiraguato Guadalupe y Calvo. Al supervisar los avances de esta obra junto a autoridades de la Secretaría de Comunicaciones y Transportes (SCT) se informó al mandatario federal que con la creación de la carretera responde al interés de modernizar el camino rural de Badiraguato, algo que por años

se ha visto postergado. El camino rural está justo en las proximidades de las zonas de Sinaloa y Durango, como parte del eje interestatal Culiacán-Parral. Con esta nueva infraestructura se beneficiarán más de 100 mil habitantes de manera directa en 19 localidades de los estados de Sinaloa, Durango y Chihuahua.

En conferencia el mandatario explicó que será hasta el 2022 cuando concluya el proyecto que requerirá al menos 800 millones de pesos más de inversión. Actualmente ejercerán 400 millones de pesos para construir los kilómetros siguientes.



“Los conservadores quisieran que me apartara y desapareciera; no les daré gusto”

[Notimex]

El presidente Andrés Manuel López Obrador afirmó que se hará la prueba del COVID-19 sólo cuando las autoridades sanitarias así lo dispongan.

“No podía ponerme en cuarentena, irme al retiro, porque se requiere que haya conducción en el país”, afirmó el mandatario federal en un evento de supervisión de obra carretera en este municipio que conectará con Guadalupe y Calvo, Chihuahua.

“Yo me atengo a lo que dice Salud y eso aplica para todos, ¿saben cuándo hay que hacerse la prueba? Cuando se tiene calentura, cuando se tiene tos seca, cuando tiene uno dificultades para respirar y cuando se tiene dolor de cuerpo”, detalló.

Esto fue en respuesta a un sector al que calificó de conservador que le ha exigido que, ante la pandemia, suspenda sus giras de trabajo y que ayer demandó se realizara la prueba del coronavirus tras conocerse que Omar Fayad, gobernador de Hidalgo, resultó positivo.

Apenas hace 10 días, el mandatario local se reunió con el presidente López Obrador para conmemorar la expropiación petrolera en la Ciudad de México.

En su visita al municipio de Badiraguato, cuna del exlíder del cártel de Sinaloa, Joaquín *El Chapo* Guzmán, el Ejecutivo federal acusó a los conservadores de organizar una campaña amarillista para asustar a la población sobre los efectos del COVID-19.



Otra sana distancia, ayer en la Alameda de la CDMX

“Los conservadores quisieran que me apartara y que desapareciera; quisieran que fracasara la Cuarta Transformación que estamos encabezando, pero pues no le vamos a dar el gusto”, afirmó.

En su intervención, el gobernador de Sinaloa, Quirino Ordaz Coppel, cuya hija está infectada de COVID-19, llamó a la unidad y reprochó que haya gente que quiera sacar raja política de la emergencia sanitaria.

“No es momento de protagonismos, no es momento de sacar raja política, es momento de llamar a la unidad, es momento de la unidad, no atendiendo a la psicosis; hay gente, mucha gente que quiere sacar raja política lastimando la sensibilidad del pueblo mexicano y con eso no se puede jugar” afirmó.



Estrategia ante la emergencia sanitaria

Una de las estrategias más útiles y eficaces para contener la epidemia de COVID-19 y en general de cualquier enfermedad viral respiratoria es evitar que quienes están enfermos o incubando la enfermedad entren en contacto físico o cercano con quienes no la tienen. En el caso del COVID-19, los datos de que disponemos por lo que ha pasado en China y países de Europa, es que la enfermedad es benigna en el 90% de los casos. Como pasa con la gripa común o con la influenza, son enfermos que desarrollan un cuadro gripal de leve a moderado y que se curan solos. No necesitan ir al hospital y el tratamiento es similar al de la gripa común: hidratación y tratamiento sintomático para el dolor, fiebre o malestar. Quien enferma debe quedar aislado durante varios días y quienes tuvieron contacto cercano con el enfermo deben permanecer aislados por espacio de 14 días, que es el máximo reportado entre el contacto y el desarrollo de la enfermedad, aunque la mayoría de quienes enferman lo hacen de 4 a 8 días después del contacto. Un porcentaje que va del 5 al 10% desarrolla la enfermedad en forma más grave, lo que puede incluir una neumonitis extensa que requiere de asistencia ventilatoria mecánica y que puede producir la muerte. En México tenemos una mortalidad de 1.8% (16 casos de 848). Afortunadamente baja en comparación con otros países. Los datos muestran que desarrollar la forma grave de la enfermedad no es estocástico. Más bien, ocurre en personas que tienen debilitado al sistema inmune y por tanto su capacidad para responder adecuadamente a la enfermedad. Los adultos mayores son un



caso. Esto pasa también con la influenza y muchas otras enfermedades más. Por eso a nuestros adultos mayores, particularmente de 65 años para arriba hay que cuidarlos. Que permanezcan en casa. La manera de demostrarles en este momento nuestro cariño es asegurarnos de que tengan todo lo necesario para estar cómodos y alimentados. Organizar a la familia para que les llevemos lo que necesiten y en caso de visitarlos o vivir con ellos, lavarnos muy bien las manos al llegar a casa y permanecer en todo momento al menos a dos metros de distancia de ellos. Cuando pase la epidemia ya tendremos la oportunidad de volverlos a abrazar. El otro grupo de personas que están en riesgo de desarrollar la forma grave

de la infección por COVID-19 son todos los enfermos crónicos con padecimientos que debilitan al sistema inmunológico. Diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado, cualquier tipo de cáncer y más si el paciente está en fase de quimio o radioterapia y en especial, las neoplasias hematológicas. Así mismo, enfermos con VIH/SIDA, pacientes que han recibido algún tipo de trasplante y aquellos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Lo que acabo de describir es exactamente el universo de pacientes que atendemos desde hace 74 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ahora que el sistema de salud enfrenta la creciente epidemia de COVID-19 se ideó un plan para la atención de los enfermos que van a desarrollar la forma grave de la enfermedad durante las siguientes semanas. De los trece Institutos Nacionales de Salud, se escogió a dos para ser los centros receptores de estos pacientes. Por razones de la experiencia clínica de cada Instituto, se designaron a los Institutos Nacionales de Enfermedades Respiratorias y el de Ciencias Médicas y Nutrición como los dos Institutos que la Secretaría de Salud utilizará para atender a los enfermos graves. En las semanas siguientes Hospitales Generales como el de México o el Juárez podrían también sumarse al esfuerzo.

Volviendo al principio, la mejor estrategia para evitar el contagio y el desarrollo de una enfermedad grave es separar a los enfermos de COVID-19 y sus familiares, que son potenciales enfermos, de los individuos con alto riesgo para desarrollar las formas graves de la enfermedad. Por este motivo, parte de la respuesta ante la emergencia sanitaria, y en aras de proteger a nuestros pacientes, se tomó la decisión de convertir al Instituto en un centro para atención únicamente de pacientes con las formas graves de COVID-19 y derivar a nuestros enfermos regulares a otros sitios para ser atendidos. No sería de ninguna manera conveniente que en la misma sala en donde tengamos pacientes y familiares con infección por COVID-19 estén también nuestros enfermos con los padecimientos graves y debilitantes que mencioné arriba. El riesgo para ellos es muy alto.

Se han diferido las consultas que pueden aplazarse sin problema y se han instalado diversos medios para resolver las consultas que se puedan por vía remota. Se han tomado algunos acuerdos para poder seguir resolviendo problemas que no pueden esperar. Por ejemplo, el Instituto Nacional de Rehabilitación ha otorgado el acceso a nuestros cirujanos y ha puesto a su disposición camas en ese Instituto para que puedan realizar las cirugías programadas que no pueden detenerse. En la página del Instituto (www.innsz.mx) se puede encontrar mucha información sobre qué hacer y adónde acudir. Existe muy buena disposición de ayuda e interacción entre los Institutos para resolver los problemas que se presenten, todo adecuadamente orquestado y organizado desde la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Son tiempos difíciles. Pero como en ocasiones anteriores ya lo demostramos, los habitantes de la Ciudad de México somos solidarios, sabemos organizarnos y lo mejor de nosotros emerge ante la adversidad.