

AVANCES

CIENTÍFICOS TECNOLÓGICOS

**BOLETÍN DE VIGILANCIA
TECNOLÓGICA COVID-19**

INTRODUCCIÓN

A través del presente boletín, la Dirección de Transferencia Tecnológica de la Universidad de Talca, pone a disposición de la comunidad antecedentes respecto de los principales avances científicos tecnológicos en el desarrollo de estrategias y herramientas para el control de COVID19. Se espera con ello contribuir con la comunidad científica de la Universidad de Talca y del País, proporcionando información sobre la generación e intercambio de conocimiento, que permita orientar líneas de investigación y proyectos, en favor de la promoción de ideas y soluciones alineadas con las acciones relevantes para el combate a esta pandemia. El reporte se organiza en las siguientes secciones:

- Secuenciamiento genético
- Desarrollo de test de diagnóstico
- Desarrollo de tratamientos
- Desarrollo de vacunas
- Desarrollo de equipos y tecnologías

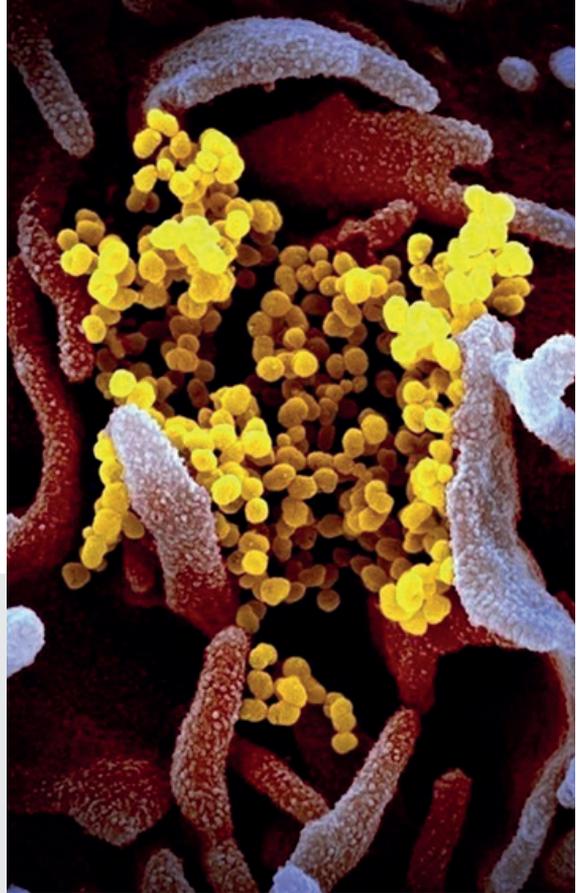
Finalmente, se incorpora un punto sobre los aportes que están haciendo en la materia, los investigadores de la Universidad de Talca. Esperamos a través de próximos boletines seguir complementando y ampliando esta información y quedamos a disposición de la comunidad universitaria ante cualquier consulta o requerimientos en la profundización de información sobre el particular.

MICHEL LEPORATI NÉRON

Director de Transferencia Tecnológica
Vicerrectoría de Innovación y Transferencia Tecnológica
Universidad de Talca

SECUENCIAMIENTO GENÉTICO

La secuencia genética del SARS-CoV-2, el coronavirus que causa COVID-19, se publicó el 11 de enero de 2020, lo que desencadenó una intensa actividad global de I+D para desarrollar una vacuna contra la enfermedad.



El Doctor F. Wu¹ del Centro Clínico de Salud Pública de la Universidad Fudan en Shanghai, junto a S. Zhao S. del Hospital Central of Wuhan en la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan, China, lideraron el equipo que identificó el genoma del virus. Por su parte el Dr. Xiaolu Tang², de la Universidad de Pekín y el Instituto Pasteur de Sanghai, junto a un amplio grupo de investigadores realizó estudios genéticos identificando las dos variantes del virus. A ellos se han sumado grupos de estudios genéticos de diferentes partes del mundo, que realizan estudios filogenéticos a partir de la aparición de los primeros casos nacionales. Tal es el caso del equipo dirigido por el investigador M.R. Capobianchi del National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani IRCCS, Rome, Italy³. En el

caso de Chile, esta investigación fue realizada por un equipo del Instituto de Salud Pública, ISP, liderado por el investigador Andrés Castillo⁴. Se trató del primer estudio genético de SARS-CoV-2 en Chile y en el cual se identificaron al menos dos variantes virales chilenas, S y G, asociadas a aislados virales europeos y asiáticos.

Numerosos genomas completos de SARS-CoV 2 y virus relacionados se envían desde diferentes partes del mundo a la base de datos GISAID⁵. También un equipo del Centro de Biología Computacional del IBM TJ Watson Research Center, liderado por Takahiko Koyama⁶, ha realizado un avanzado análisis de variantes de genomas de COVID-19, tarea de alta importancia para las estrategias posteriores de protección.

1 F. Wu, S. Zhao, B. Yu, Y.M. Chen, W. Wang, Z.G. Song, Y. Hu, Z.W. Tao, J.H. Tian, Y.Y. Pei, et al.
2 A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579 (2020), pp. 265-269
3 <https://academic.oup.com/nisr/advance-article/doi/10.1093/nisr/nwaa036/5775463>
4 [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30170-1/fulltext#](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30170-1/fulltext#)
5 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25797>
6 www.gisaid.org/CoV2020
7 https://www.who.int/bulletin/online_first/20-253591.pdf



DESARROLLO DE TEST DE DIAGNÓSTICO

Como es conocido, el nuevo virus SARS-CoV-2 proviene de la subfamilia de coronavirus (CoV). Este virus, cuyo brote surge en China con un aparente origen zoonótico (huesped originario es el murcielago), tuvo la capacidad de evolucionar y logró infectar a humanos.

Su nombre lo recibe dada la forma que presenta al ser visto desde un microscopio, similar a un halo o corona en su superficie exterior. El virus está compuesto principalmente de material genético y proteínas no estructurales que lo encapsulan⁷. Los coronavirus, tienen como característica la capacidad de mutar, la cual si se compara con otros virus, es significativamente más alta. Por esta razón, se percibe una mayor dificultad al momento de desarrollar métodos de diagnósticos específicos y por ende, terapias y vacunas que permitan frenar su transmisión.

Actualmente, el diagnóstico del SARS-CoV-2 se realiza a través de 3 técnicas⁸:

1 Detección del material genético del virus.

Esta técnica es conocida ampliamente como PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y se basa en la amplificación de fragmentos del material genético llamado DNA, a través de cambios de temperatura. Esto permite generar gran cantidad de copias que pueden ser posteriormente detectadas mediante la técnica de inmunofluorescencia. En primer lugar se debe obtener una muestra del paciente a través de un hisopado nasofaríngeo, luego, se extrae el RNA vírico y se purifica. Finalmente, se realiza la técnica PCR para ampliar el material genético y posteriormente la inmunofluorescencia, que identificará como

7 <http://www.ciencia.gob.es/stfs/MICINN/Ministerio/FICHEROS/TecnicasDiagnosticoCOVID19-ICN2.pdf>

8 <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2#offeringtests>

positivo cuando emita una señal fluorescente mayor a un umbral determinado⁹. Las ventajas de este método son la alta sensibilidad y especificidad en comparación a las otras técnicas, además de detectar la presencia del virus desde las primeras etapas de la infección. También permite estudiar a un gran número de pacientes al mismo tiempo debido a la automatización de los procesos. Las desventajas están en su alto costo, la necesidad de personal altamente especializado, y el tiempo hasta el informe de resultado.

2 Detección del virus como entidad individual.

Esta técnica apunta a la detección de antígenos virales, que corresponden a proteínas estructurales del virus, como la proteína S o proteína N, que son detectados por anticuerpos específicos. En esto se basan los conocidos "test rápidos" y la sensibilidad y especificidad del examen dependerá de la disponibilidad de anticuerpos específicos¹⁰.

Las ventajas de esta técnica son la rapidez en la obtención de resultados (5 a 15 minutos), su bajo costo y el hecho de no requerir personal especializado. Su principal desventaja es la limitada sensibilidad, entregando gran cantidad de falsos negativos, debido a la baja carga viral existente en las primeras etapas de la enfermedad.

3 Test serológico de detección de anticuerpos.

Es una detección indirecta del virus, que mide los anticuerpos generados por el organismo al estar en contacto con la infección, ya sea al inicio de la enfermedad (tipo IgM) o cuando la persona tuvo en algún momento la infección (tipo IgG). Estos anticuerpos otorgarían cierta inmunidad al virus en el futuro y constituye, por tanto, el mismo principio utilizado en las vacunas. Esta técnica permite detectar la presencia de COVID aún cuando la infección no esté activa¹¹.

Entre sus ventajas destaca la rapidez en la obtención del resultado y el uso de muestra sanguínea y no nasofaríngea, constituyendo menor invasividad en la toma de muestra. Sus debilidades están en la limitada sensibilidad y la gran cantidad de falsos negativos. El sistema inmunológico demora un tiempo variable en generar los anticuerpos, por lo que podrían no ser detectados aún estando la enfermedad presente.

En Chile se ha privilegiado desde el inicio del brote, la realización de exámenes vía PCR. Hasta la fecha de este reporte (21 de abril) se han realizado a nivel nacional un total de 122.357 exámenes PCR, con un volumen diario muy variable y en torno a los 400 nuevos exámenes¹². A la labor que realiza el Instituto de Salud Pública (ISP), actualmente se han agregado 29 laboratorios de 20 universidades, certificados en diagnóstico PCR de Covid-19¹³. En los últimos días se ha informado de la aplicación próxima de test rápidos, basados en la detección de anticuerpos, con fines epidemiológicos y dirigidos a pacientes asintomáticos¹⁴.

Respecto de las empresas proveedoras, los principales jugadores son Abbott, AstraZeneca, Bayer, Roche (con el kit de diagnóstico Cobas® y la prueba serológica Elecsys®), Shionogi y Micro Blood Science (MBS), Takeda (Iniciativa de Medicamentos Innovadores) y UCB.

9 <http://www.ciencia.gob.es/stfis/MICINN/Ministerio/FICHEROS/TecnicasDiagnosticoCOVID19-ICN2.pdf>

10 https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf

11 https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf

12 <https://web.minsal.cl/>

13 <http://www.minciencia.gob.cl/noticias/ministerio-de-ciencia-anuncia-fondo-de-1500-millones-para-apoyar-diagnostico-de-covid-19-en-la-red-de-laboratorios-universitarios>

14 <http://www.clinicasdechile.cl/noticias/salud-proyecta-testeo-masivo-para-detectar-los-pacientes-asintomaticos/>



DESARROLLO DE TRATAMIENTOS

El enfoque de tratamiento depende de la gravedad de cada persona, de manera que inicialmente se usarán fármacos que buscarán inhibir la replicación viral, mientras después de avanzada la enfermedad, se buscará controlar la respuesta inmune. En su portal de información, la OMS registran 145 estudios relacionados con el COVID-19, de los cuales 54 son estudios de candidatos terapéuticos para el COVID-19, la mayoría basados en ensayos clínicos¹⁵.

Existen tratamientos en curso en diferentes lugares del mundo, inicialmente en China y el Estados Unidos con avances de uso de medicamentos como Remdesivir e inhibidores de la proteasa así como otras opciones de tratamiento como la Hidroxicloroquina, el interferón y el plasma convaleciente¹⁶.

Lopinavir y Ritonavir

Nuevos avances han mostrado los investigadores J. Lim y Hy Shin del Hospital Myongji, de la Escuela de Medicina de la Universidad Hanyang en Goyang, Korea, quienes han desarrollado el tratamiento con Lopinavir y Ritonavir (Kaletra®, AbbVie, North Chicago, EE.UU.)¹⁷. El Lopinavir y el Ritonavir son medicamentos inhibidores de la proteasa, normalmente indicados en combinación con otros agentes para el tratamiento del VIH. Si bien tienen cierta actividad in vitro contra el virus SARS-CoV-2, el único estudio aleatorizado realizado hasta la fecha en personas con COVID19 no logró demostrar una reducción de la mortalidad o una mejoría más rápida. Cabe destacar que Lopinavir y Ritonavir ya había sido utilizado con cierta eficacia durante la epidemia por SARS de 2003 (producida por un coronavirus relacionado con el actual SARS-CoV-2)¹⁸.

¹⁵ <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrjoiNjQxZWZhOTItYzU1ZS00Y2QxLWE1ODAtOTVhZjhmNjEyZjNiliwidCl6lmlY2MTBjMGI-3LWJkMjQtNGZ0S04MTBILTnkyZi4MGFmYjU5MCIslmMlOjh9>

¹⁶ <https://www.technologyreview.es/s/12045/los-primeros-farmacos-probados-para-el-covid-19-no-dan-buenas-noticias>

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32056407>

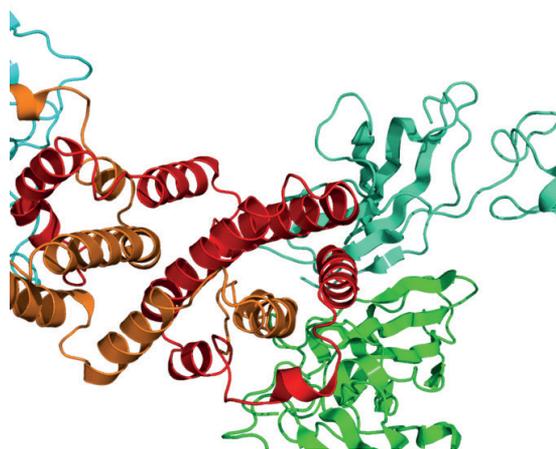
¹⁸ http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/23-03-20

Remdesivir y Cloroquina

Por otra parte, Manli Wang, del Wuhan Institute of Virology Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China, junto a Ruiyuan Cao, del Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing, China, han liderado investigaciones relacionadas con tratamiento con Remdesivir y Cloroquina. Aunque su uso aún no es aprobado por la OMS, el Remdesivir está en investigación sobre todo en EEUU, pues ha mostrado efectividad contra el SARS-CoV-2 in vitro y en estudios en animales. Varios ensayos aleatorios están en curso para evaluar su acción para COVID-19 moderado o severo. Aunque fue probado en Chicago con buenos resultados, se necesitan datos de ensayos comparativos aleatorios para definir su real efecto. Por el momento no está disponible en Chile¹⁹ y el Ministerio de Salud de Chile sugiere no utilizarles rutinariamente²⁰.

Hidroxiclороquina y Azitromicina

El investigador Zhaowei Chen, del Renmin Hospital de la Universidad de Wuhan, China, realizó estudio randomizado para terapias potenciales, evaluando pacientes con neumonía leve por COVID-19 con Hidroxiclороquina, logrando mejorías significativas y una menor probabilidad de progresión a enfermedad grave²¹. Este medicamento es una variante de la Cloroquina, que se utiliza como tratamiento de la malaria y para disminuir la inflamación en pacientes con lupus, artritis reumatoide y otras enfermedades de origen autoinmune. Se ha demostrado que impide la entrada del virus a la célula y su reproducción, así como reduce la expresión de mediadores inflamatorios²². Posteriormente dos estudios franceses evaluaron el impacto del uso de Hidroxiclороquina junto a Azitromicina en pacientes con neumonía por COVID19, mostrando evidencia positiva en el diagnóstico PCR²³. Sin embargo actualmente no hay consenso respecto del uso de Hidroxiclороquina ni evidencia científica suficiente^{24 25}.



Interferón

El Interferón Alfa 2B Humano Recombinante, es un medicamento generado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba y se está utilizando hoy para combatir los efectos del Covid-19. Desde el año 2003 es producido en China por la empresa mixta chino-cubana ChangHeber y fue seleccionado por la nación asiática como uno de las 30 medicinas seleccionadas por la Comisión Nacional de Salud de China para combatir el virus²⁶.

Losv señaladoras producidas y liberadas por las células en respuesta a infecciones que alertan a las células cercanas para aumentar sus defensas antivirales²⁷. De acuerdo a comunicados del CIGB cubano, nuevos medicamentos basados en Interferón como el CIGB2020 y el CIGB258 muestran avances positivos en ensayos con pacientes COVID19²⁸. Un informe de la Universidad Nacional de Singapur del 12 de marzo señala que actualmente se encuentran en curso varios ensayos clínicos de tratamientos para el COVID-19 que buscan evaluar su efectividad²⁹.

La temprana entrada de Cuba en la industria biotecnológica le permitió aprovechar la experiencia internacional y desarrollar medicamentos para combatir el dengue y la meningitis. Es así que el interferón ha sido utilizado desde hace años en múltiples enfermedades infecciosas tales como la hepatitis o el VIH. Aunque China ha comenzado a aplicarlo para tratar a sus pacientes con COVID19, la evidencia sobre el beneficio de interferón en esa condición es aún de baja certeza³⁰.

19 https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-adults?search=covid&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

20 <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges/enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/recomendacion-deberia-usarse-lopinavir-ritonavir-vs-tratamiento-estandar-para-covid-19/>

21 Chen Z Hu J Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020; [publicación online 31 de marzo].

22 Liu J Cao R Xu M et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020; 6: 16

23 Gautret P Lagier JC Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; [publicación online, 20 de marzo].

24 <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/capacitacion-personal-de-salud/>

25 Taccone F, Gorham J, Vincent J. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. PlumX Metrics 2020 [publicación online, 15 de abril] April 15

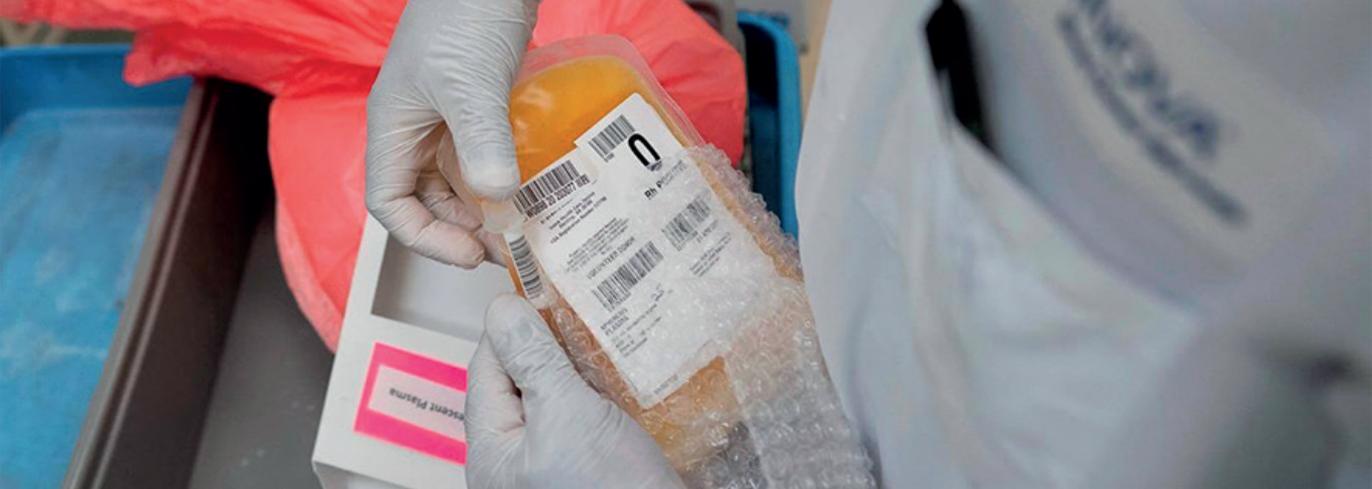
26 https://www.biomedcentral.com/epdf/10.1186/s40779-020-0253-6?shared_access_token=ZkeWGr6NnyvJvupozTjpxG_BpEt1tBhCbnbw3Buzl2RMxdWis8DBqkJenJx6iFmiMVKDSFotHkENvXIXsVsiQvA-GolNFP6y7m7_xAG3E1MpRofeePmzAXCbiU6v2ck20HKJfNksIwTP3UNNw7Yibg%3D%3D

27 <http://blog.yalebooks.com/2020/03/12/cubas-contribution-to-combating-covid-19/>

28 <http://www.cuba.cu/ciencia-y-tecnologia/2020-04-15/afirman-que-cuba-contara-en-breve-con-una-vacuna-inmunologica-contra-la-covid-19/51363>

29 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887>

30 <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/es-efectivo-el-interferon-para-el-tratamiento-de-covid-19/>



Plasma convaleciente

A fines de marzo pasado se dio a conocer la decisión de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) de autorizar el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. El plasma de personas que se han recuperado puede contener anticuerpos contra el virus y podría ser efectivo contra la infección. Se trata de una inmunoterapia adaptativa clásica, que se ha aplicado a la prevención y el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas durante más de un siglo.

Aunque se han descrito casos de pacientes de COVID-19 que mostraron una disminución en la carga viral nasofaríngea y mejoría en la oxigenación a los 12 días después de la transfusión, estos hallazgos no logran establecer un efecto causal, de modo que la eficacia del plasma convaleciente sigue siendo desconocida³¹.

Aún con pocos antecedentes, algunos hospitales en Nueva York ya comenzaron a aplicar plasma convaleciente a pacientes de COVID-19, y el foco actual es hacer pruebas clínicas controladas. En el curso de las pandemias siempre se ha usado plasma, pero nunca se han hecho pruebas en las que se comparen los resultados de quienes reciben el plasma con un grupo de control que reciba un placebo. Estas pruebas están recién comenzando. En países como Reino Unido y Colombia también están en marcha planes para hacer pruebas clínicas controladas con plasma convaleciente, las que servirán para probar la efectividad de la técnica, así como para saber si tiene mejores resultados

como tratamiento preventivo, como algo que se deba hacer durante las primeras etapas de la enfermedad o como un último recurso en pacientes graves³².

Los resultados de un estudio sobre diez casos graves de adultos tratados en China mostraron un efecto terapéutico potencial y un bajo riesgo en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave. El trasplante de plasma puede tener buenos resultados. Se requieren nuevos estudios que incluyan un grupo de control³³. En Chile, siguiendo los lineamientos dados por la FDA, un equipo médico de la fundación Arturo López Pérez, se encuentran estudiando y experimentando este tratamiento³⁴.

La industria biofarmacéutica

Son numerosas las empresas que se encuentran desarrollando tratamientos en diferentes áreas. Entre los principales jugadores en este campo están Abbott, AbbVie (Lopinavir y Ritonavir), Amgen y Adaptive Biotechnologies, AstraZeneca (anticuerpos monoclonales, Acalabrutinib), Boehringer Ingelheim y Bristol Myers Squibb (BMS). La empresa Chugai (vinculada a Roche) está trabajando para iniciar un ensayo clínico de fase III en Japón con Tocilizumab®. Por su parte CSL y Takeda trabajan con inmunoglobulina hiperinmune. Otras oferentes son la firma canadiense de biotecnología AbCellera y Eli Lilly, Eisai (acelerador terapéutico), Gilead (Remdesivir), GSK acelerador terapéutico, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck (Interferón beta-1a (Rebif®)), Novartis, Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals, Roche (Actemra) y Takeda.

31 https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-adults?search=covid&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3

32 <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52129984>

33 <https://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenido=95941>

34 <https://www.institutooncologicofalp.cl/noticia/plasma-convaleciente-la-transfusion-que-busca-ayudar-enfermos-graves-de-covid-19/>

DESARROLLO DE VACUNAS

La estructura de la proteína S del SARS-CoV-2 se resolvió en un tiempo récord a alta resolución, y su secuencia genómica se puso rápidamente a disposición de los investigadores, contribuyendo a la mejor comprensión del objetivo de vacuna.



La proteína pike (S) de coronavirus, es un componente estructural característico de la envoltura viral y se considera un objetivo clave para las vacunas para la prevención de la infección por coronavirus. En la Universidad Sichuan un equipo dirigido por J. Lan³⁵ ha logrado comprender mejor el paso inicial de la infección a nivel atómico, analizando la estructura cristalina del 2019-nCoV y su mecanismo de unión al receptor. También el equipo de la Universidad de Minnesota liderado por J. Shang³⁶ reveló las bases estructurales del reconocimiento del receptor por SARS-CoV-2.

Los investigadores Hao Xu, Qianming Chen y Xin Zeng de la West China School y Hospital of Stomatology en la Universidad Sichuan, en la provincia de Chengdu, China, han investigado la ruta de la infección del COVID-19 en la mucosa de la cavidad oral y el uso de proteosomas para la generación de vacunas. Con estos avances, la comunidad científica cuenta hoy con un antígeno como objetivo que se ha incorporado en las diferentes plataformas de elaboración de vacunas, es decir, vacunas basadas en

RNA, DNA, proteínas recombinantes, vectores virales, vacunas vivas atenuadas o inactivas. A partir de la identificación de la secuencia S1 del virus, un amplio equipo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh (EEUU) ha investigado y está desarrollando vacunas de subunidades de proteínas recombinantes, liderados por los investigadores Eun Kim y Geza Erdos³⁷. También B. Robson de Ingene Inc., Cleveland, en EEUU y The Dirac Foundation, Oxfordshire, en Reino Unido, han desarrollado avanzados estudios bioinformáticos para el desarrollo de vacunas sintéticas.

La Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)³⁸ ha otorgado fondos a varias instituciones altamente innovadoras en el campo, y muchos de ellos probablemente lograrán eventualmente fabricar una vacuna contra el SARS-CoV-2.

Con diferentes estrategias, hoy hay numerosas instituciones que están avanzando y se encuentran en diferentes etapas del desarrollo de vacunas contra el COVID-19.

Se destacan grandes desarrolladores y empresas biofarmacéuticas como CureVac, ExpresS2ion, iBio, Novavax, Sichuan Clover Biopharmaceuticals, Vaxart, Geovax, Cansino Biologics, Inovio, Applied DNA Sciences, Codagenix, Serum Institute de India, Johnson & Johnson, Sanofi, Janssen, Pfizer y GSK.

35 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32225176>

36 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32225175>

37 [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/ebiom/PIIS2352-3964\(20\)30118-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/ebiom/PIIS2352-3964(20)30118-3.pdf)

38 Alianza global que financia y coordina el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas emergentes, fundada en 2017 y sede en Noruega <https://cepi.net/>.

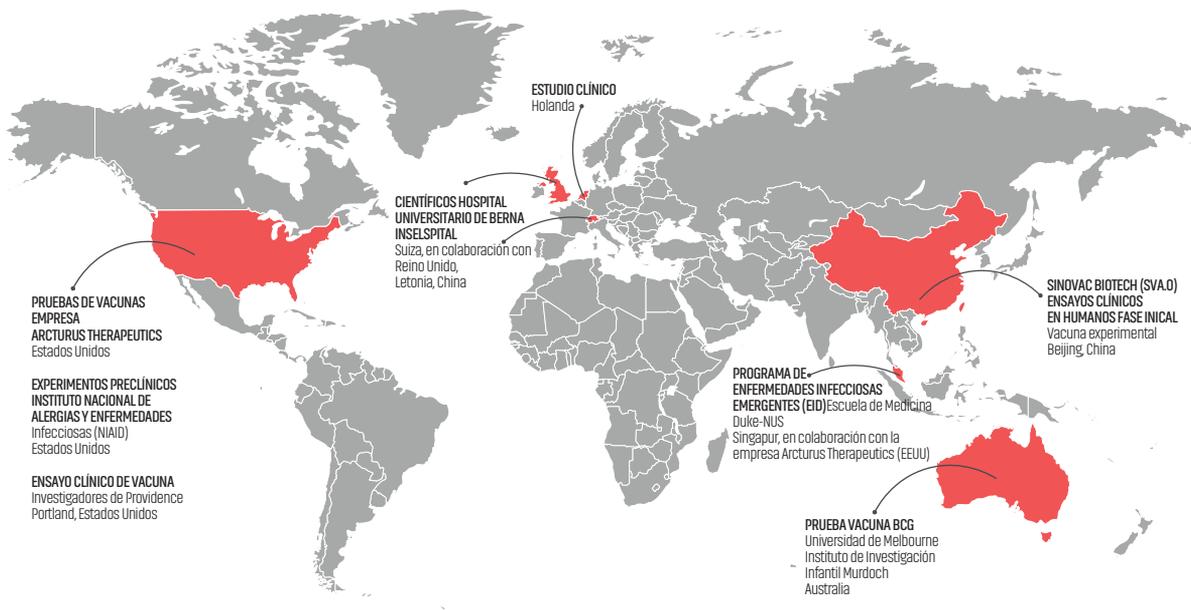
Entre los últimos avances está el alcanzado por el Programa de Enfermedades Infecciosas Emergentes (EID)³⁹ de la Escuela de Medicina Duke-NUS, de Singapur, institución que se ha enfocado en un método que rastrea cambios genéticos con el fin de acelerar las pruebas de vacunas (“fast-track”) contra el coronavirus, las que han sido provistas por la empresa Arcturus Therapeutics (EEUU), en el marco de un acuerdo de colaboración.

De este modo, se están desarrollando candidatos a la vacuna SARS-CoV-2 basados en diferentes plataformas. En algunos casos se han iniciado experimentos preclínicos, tal como ocurre con el proyecto apoyado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de EEUU, que en estos días realiza un reclutamiento para un ensayo clínico de fase I diseñado para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de los candidatos a vacunas. Aun así, faltan muchos pasos adicionales antes de que estas vacunas puedan usarse en la población⁴⁰.

Desde otra óptica, investigadores de la Universidad de Melbourne y el Instituto de Investigación Infantil Murdoch de Australia comenzaron pruebas administrando la vacuna BCG a miles de médicos y trabajadores sanitarios, que buscan probar la efectividad de la vacuna contra el coronavirus⁴¹. Este camino es seguido por Holanda, donde ya se realiza un estudio clínico en mil trabajadores sanitarios⁴².

Investigadores de Providence en Portland, EEUU, presentaron una solicitud a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), para el primer ensayo clínico de una vacuna viral COVID-19. El Instituto de Investigación Earl A. Chiles en el Centro de Cáncer Robert W. Franz de Providence está utilizando su conocimiento de la inmunoterapia de la vacuna contra el cáncer para desarrollar una vacuna contra el SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19.

China ha aprobado el inicio de ensayos clínicos en humanos en una fase inicial para dos vacunas experimentales dirigidas a prevenir nuevos contagios por el nuevo coronavirus. Las vacunas experimen-



39 <https://www.duke-nus.edu.sg/eid>

40 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

41 <https://www.nytimes.com/es/2020/04/14/espanol/vacuna-coronavirus.html>

42 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060905v1>



tales están siendo desarrolladas por una unidad de Sinovac Biotech (SVA.0) con sede en Beijing y por el Instituto de Productos Biológicos Wuhan, una filial del grupo farmacéutico nacional de propiedad estatal de China.

En Suiza científicos del Hospital Universitario de Berna, Inselspital, realizan un trabajo conjunto con instituciones del Reino Unido, Letonia y China, así como la Universidad de Zúrich e informaron que existen posibilidades reales de comenzar una vacunación masiva de la población suiza en octubre. Sus avances harán posible pasar a los ensayos clínicos con personas en agosto y estiman una comercialización de la vacuna dos meses después⁴³.

Se ha informado en los últimos días los avances alcanzados por investigadores de la Universidad de Oxford, quienes ya ha reclutado a 500 voluntarios de entre 18 y 55 años para un ensayo controlado aleatorio de etapa temprana y media. Los desarrolladores de la vacuna (ChAdOx1) ya comenzaron su producción con una red mundial de fabricantes y esperan tener un millón de dosis en septiembre, coincidiendo con los esperados resultados positivos del ensayo⁴⁴.

Al 23 de abril de 2020, el panorama global de I+D de

la vacuna COVID-19 informado por la OMS incluye 77 vacunas candidatas que se encuentran actualmente en etapas exploratorias o preclínicas. Otras 6 candidatas han pasado recientemente a evaluación clínica⁴⁵:

- Ad5-nCoV (CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology) en Fases 1 y 2 (China).
- ChAdOx1 (University of Oxford) en Fases 1 y 2 (Reino Unido)
- INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) en Fase 1 (EE.UU)
- Inactivated (Beijing Institute of Biological Products/Wuhan Institute of Biological Product) en Fase 1 (China).
- Inactivated + alum (Sinovac Biotech) en Fase 1 (China).
- mRNA-1273 (Moderna/NIAID) en Fase 1 (EEUU).

La empresa Moderna pudo comenzar las pruebas clínicas de su vacuna basada en ARNm tan solo 63 días después de la identificación de la secuencia⁴⁶, mientras la Universidad de Oxford comienza sus pruebas durante la tercera semana de abril⁴⁷.

43 <https://www.dw.com/es/cient%C3%ADficos-suizos-esperan-tener-una-vacuna-contra-el-coronavirus-en-6-meses/a-53192477>

44 <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-17/oxford-vaccine-veteran-lays-out-coronavirus-immunization-plans>

45 <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/draft-landscape-COVID-19-candidate-vaccines-23-April-2020.pdf?ua=1>

46 https://cepi.net/news/_cepi-publishes-analysis-of-covid-19-vaccine-development-landscape/

47 <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-17/oxford-vaccine-veteran-lays-out-coronavirus-immunization-plans>

DESARROLLO DE EQUIPOS Y TECNOLOGÍAS

La pandemia COVID-19 ha estado afectando los sistemas de salud en todo el mundo. Para los países que aún se encuentran en las fases iniciales de un brote, existe la preocupación con respecto al suministro insuficiente de camas y ventiladores de la unidad de cuidados intensivos (UCI) para manejar el aumento inminente en pacientes críticos.

En otro frente, se han desplegado esfuerzos para el desarrollo masivo de elementos de protección personal (EPP) destinados a los equipos de salud. En este contexto han surgido numerosas iniciativas para el desarrollo de equipos y la utilización de modernas tecnologías, tanto en las áreas de diagnóstico, pruebas, análisis de datos, soluciones de entrega de atención médica y suministros de equipos.

El Departamento de Ingeniería Mecánica del Massachusetts Institute of Technology (MIT), hizo disponibles los planos de sus ventiladores mecánicos "MIT Emergency Ventilator (E-Vent)", del tipo no invasivos y que son considerados de emergencia. Son equipo de bajo costo que serán evaluados en Chile, pues aunque no reemplazan las prestaciones médicas de un ventilador mecánico standard de alta complejidad, podrían resultar de utilidad en determinados casos⁴⁸.



Otras empresas tecnológicas internacionales se han unido al esfuerzo liberando sus desarrollos, como Medtronic que hizo disponible en sus sitios los planos de fabricación de su ventilador PB560⁴⁹.

48 <https://www.df.cl/noticias/df-lab/innovacion-y-startups/mit-dona-prototipos-de-ventiladores-de-emergencia-a-ministerio-de/2020-04-14/115433.html>

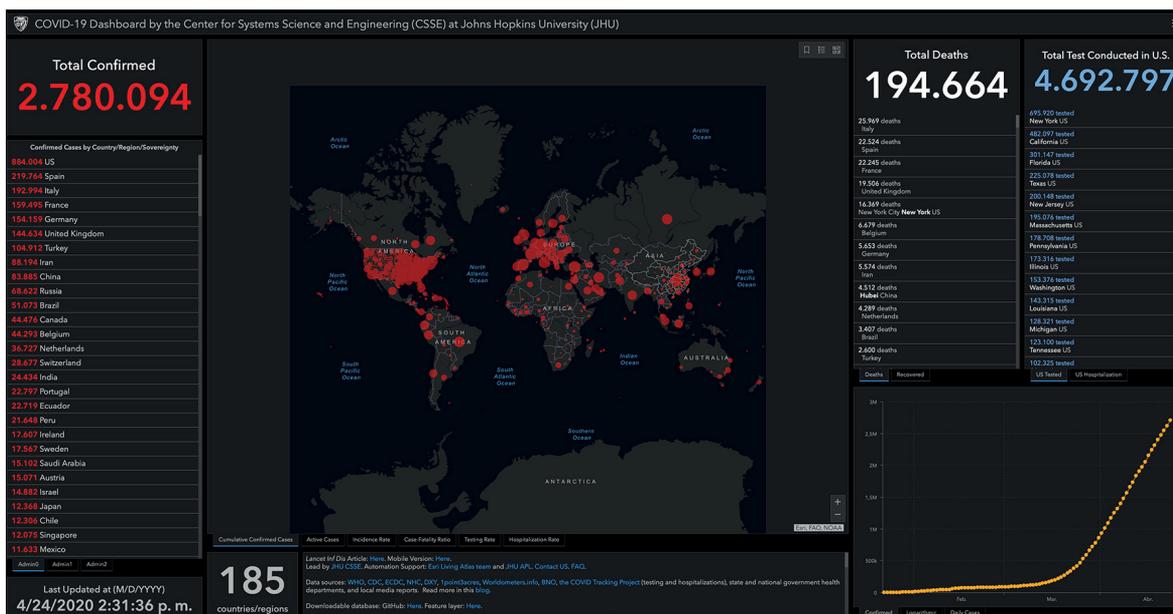
49 <https://www.medtronic.com/us-en/e/covid19.html>

Con el avance de la pandemia aumento la preocupación por la falta de elementos de protección personal (EPP) para los trabajadores de la salud de primera línea. Las altas tasas de contagio observadas en los trabajadores de salud de países europeos, se debieron en parte a un limitado acceso a PPE.

Han surgido diferentes iniciativas para apoyar la disponibilidad de mascarillas, guantes, delantales y otras protecciones. Investigadores y técnicos que trabajan en el Gran Colisionador de Hadrones del CERN se han unido a la batalla contra el COVID-19, publicando sus diseños de ventiladores (arXiv) a inicios de abril. También están fabricando máscaras y protectores faciales impresos en 3D, y fabricando desinfectante para manos para los departamentos locales de respuesta a emergencias. El centro ofrece recursos informáticos de alto rendimiento a epidemiólogos y virólogos que buscan una vacuna COVID-19. Y parte del personal está distribuyendo las necesidades a los miembros de la comunidad de personas mayores y de otro tipo en riesgo⁵⁰.

Otra área desafiada ha sido la de gestión de información y comunicación, tanto para el manejo de la crisis y la

toma de decisiones, como en la transmisión de información a la población. Se han desarrollado plataformas destinadas a compartir información global y a nivel de país, con imágenes y seguimiento online de la pandemia. Tempranamente el Center for Systems Science and Engineering (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins (EEUU) desarrolló un **dashboard interactivo online** para visualizar y rastrear casos reportados de enfermedad por COVID-19 en tiempo real⁵¹. Entre otros desarrollos se destacan los publicados por la empresa norteamericana ESRI, cuya plataforma **COVID-19 GIS Hub** entrega mapas en tiempo real. También se destaca la plataforma de empresa **GeoSpark Analytics**. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional de Telecomunicaciones (UIT), con apoyo del UNICEF, colaborarán con las empresas de telecomunicaciones para enviar directamente a los teléfonos móviles mensajes de texto con información vital de salud para ayudar a las personas a protegerse frente a la COVID-19. Estos mensajes llegarán a miles de millones de personas que no pueden conectarse a internet para obtener información⁵².



Dashboard interactivo online para visualizar y rastrear casos reportados de enfermedad por COVID-19 en tiempo real, Center for Systems Science and Engineering (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins (EEUU)

50 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w>

51 <https://coronavirus.jhu.edu/>

52 <https://www.who.int/es/news-room/detail/20-04-2020-itu-who-joint-statement-unleashing-information-technology-to-defeat-covid-19>

APORTES DE UNIVERSIDAD DE TALCA A LA BATALLA CONTRA EL COVID-19

La Universidad de Talca y la comunidad universitaria han realizado esfuerzos en distintos frentes a fin de colaborar en la emergencia sanitaria.



La institución ha establecido tempranamente un plan de contingencia para el resguardo de estudiantes, académicos y funcionarios, conformando también un equipo de coordinación institucional para apoyar los diferentes esfuerzos en el combate al COVID-19.

El portal www.coronavirus.otalca.cl fue creado con el fin de difundir información actualizada y recomendaciones entregada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a fin de prevenir y contener los contagios⁵³.

También la Escuela de Medicina de la Universidad de Talca, en colaboración con el Centro Nacional en Sistemas de Información en Salud (CENS), ha desarrollado un sistema de evaluación online, que permite al usuario realizarse un autotest que detecta síntomas compatibles con el coronavirus. Esto permitirá resolver las dudas de las personas antes de acudir a los centro de salud y a los hospitales⁵⁴.

A inicio de abril, utilizando las técnicas de inteligencia artificial y espectrometría de masas, un equipo de investigación logró la confirmación de la presencia de SARS-Cov2 en muestras nasofaríngeas, con un 93% de confiabilidad. Se trata de los investigadores Leonardo Silva Santos, Académico encargado del Laboratorio de Síntesis Asimétricas de la Universidad de Talca, y Fabiane Manke de la Universidad Autónoma. Este trabajo pionero y colaborativo con el Hospital Regional del Talca permitirá implementar servicio del diagnóstico de coronavirus en la Región del Maule, en un volumen entre 800 y 2.400 muestras diarias⁵⁵.

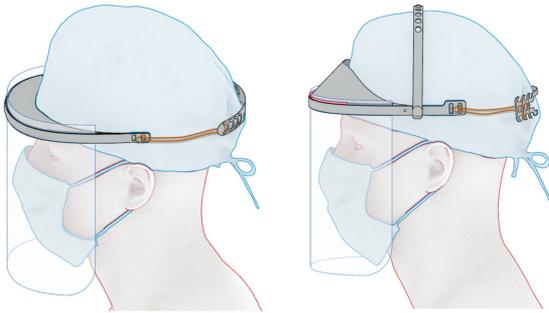
La impresión en 3D se ha convertido en un gran aliado de quienes precisan materiales o piezas imprescindibles para luchar contra el coronavirus.

La Universidad de Talca, a través de la Facultad de Ingeniería y su académica Karin Saavedra, participa activamente en FABTEC Covid19 (@Fabtec_Chile), una valiosa iniciativa que agrupa a distintas universidades y organizaciones civiles del país y que busca hacer disponible el conocimiento e infraestructura para apoyar con soluciones tecnológicas en la actual emergencia de salud pública. La primera meta planteada fue proveer gratuitamente 100 mil Pantallas de Protección Facial (PPF) a la red hospitalaria nacional.

53 <https://www.otalca.cl/noticias/otalca-conforma-equipo-de-contingencia-frente-al-covid-19/>

54 <https://testcovid19.otalca.cl/>

55 <https://www.otalca.cl/noticias/descubren-nuevo-metodo-de-diagnostico-de-covid-19/>



Fabricación de Pantallas Protección Facial Hospitalarias

Estas impresiones 3D ya han comenzado a ser distribuidas en todo Chile y están siendo usadas por el equipo médico de hospitales y centros médicos de la Región del Maule.

Podemos también agregar que durante marzo la universidad entregó al Hospital Regional de Talca un moderno equipo PCR para diagnosticar Coronavirus, que permite procesar cerca de 100 muestras en una hora y 30 minutos, lo que significa aumentar la capacidad diagnóstica en el Maule.

Durante el mes de abril en curso, el Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación y Corfo abrieron la convocatoria "Retos de innovación

- Elementos de Protección para el personal de salud COVID19", que busca responder a las necesidades de elementos de protección (EPP) para el personal de salud que atiende a pacientes de COVID-19 en el país, a través de iniciativa basada en ciencia y tecnología⁵⁶. La Universidad de Talca participó en este llamado proponiendo dos iniciativas. La primera denominada "Camilla y Encapsulamiento Superior de Aislación Sanitaria", es liderada por Jorge Morales Ferreiro, investigador de la Facultad de Ingeniería y busca proteger al personal de salud y disminuir a cero el contagio por exposición a superficies y/o directa a los pacientes, a través de implementar presurización positiva tanto en la camilla como en la capsula para la cabeza. La segunda iniciativa propuesta, denominada "FABTEC: Soluciones sanitarias para emergencias", es liderada por la investigadora Karin Saavedra Redlich de la Facultad de Ingeniería y plantea una plataforma para el diseño, prototipado rápido y desarrollo de soluciones para el combate al COVID-19, verificando el cumplimiento de normativas y permitiendo una rápida validación e implementación de las soluciones. FABTEC comenzó a operar la primera semana de abril con el objetivo primero de fabricar gratuitamente 100 mil pantallas de protección facial (PPF), distribuyendo cerca de 5.000 unidades desde Curicó a Valdivia en los primeros 10 días⁵⁷.

Finalmente, es importante destacar que dos equipos de científicos y estudiantes de las Facultades de Ingeniería de la Universidad de Talca y de la Universidad del Desarrollo, encabezados por los profesores Jorge Morales (UTalca) y Camilo Rodríguez (UDD) están impulsando una iniciativa de fabricación de un ventilador mecánico modular no invasivo, diferente al que están desarrollando otros laboratorios y universidades del país, dado que se trata de un modelo tipo "lego", que se divide en módulos y que, por tanto, puede sufrir cambios sin alterar o requerir el cambio completo del equipo. Tomando como base un modelo creado en el MIT y realizando algunas adecuaciones en los sistemas de control mecánico y en los sensores, se ha desarrollado el prototipo que está realizando pruebas funcionales y que podrá luego entrar en etapa de validación⁵⁸.

56 https://www.corfo.cl/sites/cpp/convocatorias/retos_de_innovacion_elementos_de_proteccion_covid19

57 <https://www.df.cl/noticias/df-lab/innovacion-y-startups/grupo-de-universidades-ya-ha-entregado-mas-de-8-mil-protectores-faciales/2020-04-17/183252.html>

58 <http://www.ingenieria.otalca.cl/Noticia/Detalles/1215>



DIRECCIÓN DE TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA
UNIVERSIDA DE TALCA