

Revista de la Sociedad Mexicana de
Biotechnología
y Bioingeniería A.C.

Año 2020 Volumen 24, Número 3
ISSN 0188-4786



Sociedad Mexicana de
Biotechnología y Bioingeniería

MESA DIRECTIVA

Dr. Jaime Ortega López
Presidente

Dra. Romina Rodríguez Sanoja
Vice-Presidenta

Dra. Alvaro R. Lara
Secretario

Dra. Angélica Meneses Acosta
Tesorero

Dra. Beatriz Ruiz Villafan
Subsecretaria

Dr. Gerardo Reséndiz Cardiel
Vocal Profesional

P. Biol. Teresa Elizabeth Martínez
Oropeza
Vocal Estudiante

EDITORA

Dra. Romina Rodríguez Sanoja
UNAM

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Silvia Armenta Jaime
Dra. María Soledad Córdoba Aguilar
Dr. Adelfo Escalante Lozada
Dr. Luis Bernardo Flores Cotera
Dr. Pablo Gortáres Moyoroqui
Dr. Jorge Gracida
Dr. Daniel Guillén Santos
Dra. Claudia Patricia Larralde Corona
Dra. Itzel López Rosas
Dra. Silvia Andrea Moreno Mendieta
Dr. Jaime Ortega López
Dra. Andrea Sabido Ramos
Dra. Georgina Sandoval
Dra. Elda Patricia Segura Cenicerros
Dra. María Eugenia de la Torre
Dra. Virginia Villacruz
Dra. Beatriz Ruiz Villafan

EDITOR ASOCIADO

M. en C. Jocelin M. Rizo Villagrana
UNAM

ISSN 0188-4786, revista cuatrimestral publicada por la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería, A.C. incluida en PERIÓDICA, índice de Revista Latinoamericanas en Ciencias (CICH-UNAM), en LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), los artículos se encuentran en Google Académico. Certificado de Licitud de Título en trámite y Certificado de Licitud de Contenido en trámite. Reserva de derechos de Título 04-1999-082516265000-101. Los Conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin previa autorización por escrito del Comité editorial. Toda correspondencia deberá enviarse a Km. 23.5 Carretera Federal México-Cuernavaca, Av. Cipreses s/n, Col. San Andrés Totoltepec, C.P. 14400, Del. Tlalpan, México, D.F. o a la siguiente dirección electrónica revista_biotecnologia@smbb.mx

Índice

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES [4](#)

EDITORIAL

La desinformación en la pandemia

Romina Rodríguez Sanoja [8](#)

ARTÍCULOS

La biotecnología en la diplomacia científica mexicana y la lucha contra la COVID-19

Cecilia Bañuelos y Esther Orozco [11](#)

La tecnología de amplificación mediada por recombinasas y polimerasas para detectar al SARS-Cov2

Rogelio González-González, Paola García Medel, Francisco Cordoba, Antolín Peralta-Castro, Atzimba Y. Castro-Lara, Corina Díaz-Quezada, Agustino Martínez-Antonio y Luis G. Briebe [29](#)

Plataforma de información geográfica de la UNAM sobre COVID-19 en México

Adrian Ghilardi, Ilse Ruiz-Mercado, Antonio Navarrete, Emily Sturdivant, Roberto Velasco-Segura, Adrián Orozco, Iván Franch-Pardo, Alejandra Larrazábal, Mariana Gascón, Carolina Teutle Ixehuatl, Paola Salmán, Antonio Vieyra [39](#)

Aportaciones del laboratorio de Ingeniería de Bioprocesos y Nanobiotecnología frente a la pandemia de COVID19

Ana C. Alcalá*, Daniel Barreto, Martha Contreras, Michelle Gutiérrez, Vanessa Hernández, Ana R. Pastor [54](#)

Instrucciones para los autores

Guía de Autores

La revista puede recibir trabajos de investigación original, así como de revisión en los campos de la Biotecnología y Bioingeniería. Todos los manuscritos serán sujetos a revisión por al menos dos miembros del Comité Editorial y deberán contar con una recomendación de aceptación para ser publicados.

Los idiomas en los que se puede publicar en la revista son el español y el inglés.

Los trabajos se escribirán en hoja tamaño carta (21.6 cm x 27.6 cm). Los márgenes aplicados a todo el manuscrito serán de 2.5 cm para los extremos superior e inferior, así como 3 cm de cada lado. Las páginas deberán estar numeradas en la parte inferior y central de cada hoja.

Para evitar errores innecesarios se recomienda usar el corrector de gramática y ortografía del procesador de palabras. Se recomienda que los trabajos completos tengan un máximo de 25 páginas, escritas con un interlineado de 1.5 renglones, incluyendo las tablas y figuras. Las publicaciones en la revista Biotecnología están exentas de costo para los autores.

Cuando corresponda, se recomienda el uso de abreviaturas para referirse a unidades de tiempo (h, min, s), de volumen (l, ml, μ l), de peso (kg, g, mg, μ g), ADN, ARN y otras comúnmente aceptadas en la literatura científica.

Los trabajos de investigación original pueden tocar cualquiera de los diversos campos que cultivan la biotecnología y la bioingeniería, desde aspectos fundamentales hasta sus aplicaciones, incluyendo: Enzimas y Biocatálisis, Microbiología, Biotecnología Agrícola y Vegetal, Biotecnología Marina, Alimentos y bebidas, Biotecnología farmacéutica, Biotecnología Ambiental, Bioingeniería y fermentaciones, Bioenergía y biocombustibles, Biología de sistemas y bioinformática, Biología sintética, Nanobiotecnología y biomateriales, Ingeniería metabólica, Omicas, Bioseguridad y Bioética.

Tanto los trabajos de investigación original como las revisiones deberán apearse al siguiente formato:

Instrucciones para los autores

1. El título del manuscrito se escribirá en negritas con letra Arial o equivalente tamaño 14. El título deberá estar centrado y ser conciso e informativo. Evite el uso de abreviaciones y fórmulas.
2. El nombre de los autores ocupará los siguientes renglones escribiendo el nombre y primer apellido de cada participante. Se usará letra Arial o equivalente tamaño 12. Los nombres de los participantes deberán estar centrados, señalando con un asterisco el autor responsable de la publicación. En el siguiente renglón con letra itálica Arial del mismo tamaño, se incluirá la dirección postal de la institución de adscripción de los autores, así como la dirección de correo del autor corresponsal. Si el responsable fuera un estudiante, deberá incluir una carta del tutor o director del trabajo autorizándolo.
3. Se deberá añadir un Resumen de no más de 250 palabras en español y el correspondiente Abstract en inglés.
4. Se incluirán entre 3 a 6 Palabras clave: que permitan clasificar el artículo en una base de datos. Estas palabras deberán de incluirse en español y en inglés (Key words).
5. Si el texto inicia con el nombre de algún subtema, éste se pondrá como primera línea en cursivas con letra Arial o equivalente tamaño 10. Después en el siguiente renglón se iniciará el texto descriptivo usando letra Arial o equivalente tamaño 10. El texto deberá ser escrito con un interlineado de 1.5 renglones. Se deberá dejar un espacio de un renglón al inicio de una sección o subtema nuevo. Los géneros y especies deberán escribirse en letras itálicas.
6. Las figuras deberán numerarse con arábigos, correlativamente en orden de aparición en el texto. No se integrarán al texto, sino al final del manuscrito. No obstante, para facilitar el trabajo de edición, se recomienda indicar la ubicación de las mismas en el momento en que son mencionadas por primera vez en el texto. Las figuras deben incluir un breve título explicativo en la parte inferior de la misma. Si es necesario incluir fotos, éstas se deberán designar como figuras.
7. Las tablas también se numerarán con arábigos ubicados en la parte superior de las mismas e incluirán un breve título explicativo. Las notas en las tablas deberán ser indicadas con letras minúsculas en superíndice. La ubicación de las tablas será señalada en el texto, pero se anexarán en hojas separadas y al igual que las figuras, al final del manuscrito.
8. La información dada como referencias bibliográficas deberá permitir a los lectores llegar con facilidad a la fuente de información original. En el texto del trabajo, las referencias

Instrucciones para los autores

se citan por autor y año entre paréntesis redondos. Por ejemplo: “Martínez & García (1999) han demostrado que...”, o bien, “Datos recientes (Martínez & García, 1999) han demostrado que...”. Si la cita posee varios autores se escribirá como sigue: “Gutiérrez et al. (2003), han demostrado...” O bien: “Datos recientes (Gutiérrez et al., 2003) han mostrado...” Si la cita es una página de Internet, la dirección URL deberá escribirse completa y entre paréntesis directamente en el texto.

9. La lista de Referencias se deberá escribir con el mismo tipo de letra del texto principal (Arial tamaño 10) y con sangría francesa de acuerdo con el siguiente formato:

Artículos:

Bayegan AH, Clote P (2020) RNAmountAlign: Efficient software for local, global, semiglobal pairwise and multiple RNA sequence/structure alignment. PLoS ONE 15(1): e0227177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227177>.

Libros:

Ullrich M (2009) Bacterial Polysaccharides: Current Innovations and Future Trends. Horizon Scientific Press, Norwich.

Capítulos de libros:

Sánchez S & Demain AL (2009) Metabolic regulation and overproduction of primary metabolites. In: Encyclopedia of Industrial Biotechnology. Bioprocess, Bioseparation, and Cell Technology (EIB). Flickinger MC (ed). John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. pp. 396-458.

Patentes:

Fenical WH, Jensen PR & Kwon HC (2009) Polyol macrolide antitumor-antibiotics from the marine actinomycete strain CNQ140. US patent 7,521,414.

Congresos y reuniones:

Reyes N, Domínguez RM, Islas I & Solís S (2007) Inducción diferencial por pH y temperatura del complejo pectinolítico producido por células inmovilizadas de *Aspergillus HL*. XII Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería. Morelia Mich. México. OIII-12.

Instrucciones para los autores

Sitios en internet:

CAZY, Carbohydrate-Active Enzymes Database. (<http://www.cazy.org/>)

Tesis de pre y posgrado:

Cárdenas C (2009) Evaluación del uso biotecnológico de la semilla de *Ditaxis heterantha* para la producción de safranal. Tesis Maestría en Ciencias Bioquímicas. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. pp. 1-78.

Cada autor es responsable de la precisión de las citas que emplea.

Una vez que ha sido revisado y aceptado su trabajo, los autores deberán enviar una carta de cesión de los Derechos de Autor, de manera que la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería pueda hacer uso del artículo aceptado, o parte de él, con fines de divulgación y difusión de la actividad científica y tecnológica. En ningún caso, dichos derechos afectan la propiedad intelectual que es propia de los autores, para usar la totalidad o parte de ese artículo con fines no lucrativos.

Los trabajos se someten en línea en la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Biotecnología, en la dirección <https://smbb.mx/publicaciones/publicacion-de-articulo/>. Al momento de recibirlo, se enviará un acuse de recibo al autor corresponsal. La dirección para mantener comunicación con el editor es: revista_biotecnologia@smbb.mx y marisol.cordova@icat.unam.mx.

Una vez aceptados, los trabajos son editados y enviados a los autores para su corrección. En esta condición no se permitirán cambios sustanciales en el contenido de los mismos sin la aprobación del editor en jefe. Una vez aprobada la prueba, el trabajo se publicará en línea y podrá ser consultado en la página de la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería AC <http://www.smbb.com.mx/>.

Editorial

La desinformación en la pandemia

Hace solamente un año, la palabra “COVID” no existía en el vocabulario cotidiano, hoy es una de las palabras más temidas en el mundo, tal vez tanto como la palabra guerra. Esta pandemia ha traído también una popularización de muchos términos utilizados en antaño solo por médicos o científicos. Cualquier noticiero y hasta distinguidos conductores nos sorprenden con términos como “crecimiento exponencial”, “inmunidad de rebaño”, “letalidad”, “mortalidad” y hasta “anticuerpos monoclonales”.

Desafortunadamente, mucha de la información que se difunde es falsa y peligrosa. ¿Cuántas veces tuvimos que desmentir el uso del hidróxido de cloro para la prevención o cura de la Covid-19, que la red 5G transmitía el coronavirus o que el uso de mascarillas por tiempo prolongado podía provocar una intoxicación por CO₂, sobre todo cuando se realiza ejercicio? Sin embargo, la infodemia no se restringe solo a los medios de comunicación y a las redes sociales, también hay información falsa en la literatura científica, donde a mi parecer el impacto es mayor. Uno de ejemplos mejor conocidos se refiere al uso de cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19. Gao y colaboradores (2020) publicaron que el uso de cloroquina evitaba la exacerbación de la neumonía, acortando la recuperación. Sin embargo, los resultados de esta publicación son la recopilación de datos en diferentes hospitales, sin un protocolo unificado, por lo que la interpretación es difícil (Touret et al., 2020).

A partir del artículo de Gao, los artículos a favor y en contra del uso de la cloroquina se sucedieron y a la fecha existen al menos tres artículos retractados de prestigiosas revistas como “The Lancet” (Davido, et al., 2020; Mehra, et al., 2020, Guo, et al., 2020; Funck-Brentano and Salem 2020), y alrededor de 40 en el tema general de la COVID-19 (Retraction Watch: <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>). La pregunta es, ¿la urgencia de la pandemia ha debilitado la revisión por pares o es un fenómeno más extendido?

En un muy divertido artículo de opinión Matan Shelomi (2020) narra su experiencia publicando un artículo con una historia ficticia en una revista que podríamos considerar predatoria. En el artículo, el autor asevera que el consumo de un pokemón tipo murciélago provocó la propagación de la COVID-19. Este artículo tiene como coautores al brillante House MD y a Nurse Joy, pero va más lejos, cita artículos ficticios como el de Bruce Wayne en la afamada revista *Gotham Forensic Quaterly*. El artículo fue aceptado para publicación... y ¡el artículo fue citado!

Editorial

Así mismo, el autor indica que otros de sus artículos, que también incluyen pokemones han sido aceptados para publicación e incluso con leyendas en el texto que dicen: “la revista que publica este documento no realiza revisión por pares y es, en consecuencia, predatoria”. Nadie lo notó, porque muchas editoriales aceptan artículos sin revisión, mientras los autores paguen la cuota de “open access”.

Al ser un modelo de negocios exitoso, ya que nosotros enviamos los trabajos, nosotros los evaluamos y no cobramos, y al final nosotros pagamos por la publicación, muchas editoriales reconocidas han empezado a migrar al sistema “open access”. Un modelo que pretende hacer accesible las publicaciones para todos, siempre y cuando el autor pague alrededor de \$50 000 por publicar, recientemente Nature publicó su cuota \$230 000. Y en este punto se me desdibujan las fronteras. Por fortuna, en el mundo existen también diferentes iniciativas como la de Jeffrey Beall con Stop Predatory Journals o el servicio de suscripción Cabells' Predatory Reports para tratar de parar a las revistas predatorias.

Evidentemente quisiera llamar a elevar nuestro quehacer científico. Cualquiera con una inteligencia promedio y una moral dudosa puede construir un artículo sin sustento experimental, pero no cualquiera construye un artículo irrefutable.

Este número de la revista BioTecnología, el último que me toca coordinar, recopila irrefutables esfuerzos que se realizan en México en diferentes áreas de investigación científica y tecnológica sobre el virus SARS-Cov2 o en Covid-19, artículos que ponen de manifiesto la importancia del quehacer científico en nuestro país y constituyen una fuente de información veraz y oportuna.

Agradezco la disposición de todos los autores, revisores y editores que permitieron dar continuidad a esta revista por 4 años, en especial a la muy pronto Doctora en Ciencias Jocelin Rizo, quien fungió este tiempo como un editor asociado. Ahora la estafeta queda en manos de la Dra. María de la Soledad Córdova Aguilar, cuya experiencia seguramente enriquecerá esta publicación.

Referencias

Davido B, Lansaman T, Lawrence C, Alvarez J-C, Bouchand F, Moine P, Perronne V, Le Gal A, Annane D, Perronne C, De Truchis P (2020) Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv* 2020.05.05.20088757; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>. This article is a preprint and has not been

Editorial

peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.

Funck-Brentano C and Salem J-E (2020) RETRACTED Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *The Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0)

Gao J, Tian Z, Yang X (2020) Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. 14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047

Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X and Lu Z (2020) RETRACTED. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.

Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F and Patel AN (2020) RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Shelomi M (2020) Opinion: Using Pokémon to Detect Scientific Misinformation. *The Scientist* Nov 1, 2020. <https://www.the-scientist.com/critic-at-large/opinion-using-pokmon-to-detect-scientific-misinformation-68098>

Touret F and de Lamballerie X (2020) Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 177: 104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762

Romina Rodríguez Sanoja

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Vicepresidenta de la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería A.C.

e-mail: romina@iibiomedicas.unam.mx

La biotecnología en la diplomacia científica mexicana y la lucha contra la COVID-19

Cecilia Bañuelos¹ y Esther Orozco^{2*}

¹ *Coordinación General de Programas Multidisciplinarios. Programa Transdisciplinario en Desarrollo Científico y Tecnológico para la Sociedad.*

² *Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular.*

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, Alc. Gustavo A. Madero, CP 07360, Ciudad de México, México.

* *esther@cinvestav.mx*

RESUMEN

La comunidad científica trabaja diligentemente en la propuesta de soluciones que mitiguen los embates de la crisis sanitaria por COVID-19. Hoy, la manera de hacer ciencia se distingue por un acceso casi expedito a los datos, dependiente de la conectividad y herramientas informáticas; la convergencia de múltiples enfoques y disciplinas y la conformación de redes globales de conocimiento; la articulación de la academia con gobiernos, empresas y sociedad; nuevos esquemas de cooperación y de establecimiento de alianzas; y una inminente orientación del trabajo científico a aplicaciones prácticas, la gran mayoría relacionadas con la biotecnología. En este trabajo, se realiza un recuento de algunas acciones realizadas por la cancillería mexicana en respuesta a la pandemia, en las que se le da un valor central a la cooperación multilateral basada en la ciencia, la tecnología y la innovación hacia el acceso oportuno y equitativo a pruebas diagnósticas, tratamientos, vacunas, equipos médicos y otros insumos de primera necesidad en salud, y la propia recuperación económica mundial. Se refiere la labor de un consorcio de científicos mexicanos que participa en un programa de aceleración de soluciones innovadoras. Esta iniciativa forma parte de las estrategias de diplomacia científica y cooperación internacional para el desarrollo, que pretenden apuntalar la soberanía y el crecimiento económico de la región latinoamericana y caribeña con base en el conocimiento y la innovación. El talento y capacidades instaladas en el sector biotecnológico nacional apuntan a que el desarrollo de esta industria constituye un motor clave de riqueza y bienestar social.

Palabras clave: Biotecnología, madurez científico-tecnológica, transferencia de conocimiento, innovación, diplomacia científica, COVID-19

ABSTRACT

The scientific community is looking for solutions that mitigate the effects of the current health crisis caused by COVID-19. Today, the way of doing science is distinguished by a rapid access to data, dependent on connectivity and computational tools; the convergence of multiple disciplines in the formation of global knowledge networks; a better articulation of the academic sector with governments, companies and society; new cooperation schemes and strategic alliances; and an essential focus on practical applications for health care, most of them related to biotechnology. In this work, we reviewed some actions carried out by the Mexican Foreign Ministry in response to the pandemic. A central value is given to multilateral cooperation based on science, technology and innovation, for timely and equitable access to diagnostic tests, treatments, vaccines, medical equipment and other health supplies, as well as the world's economic recovery. We pointed out the relevant role of a Mexican consortium of scientists that contributes to the acceleration of innovative health solutions. This initiative is part of the Mexican strategies of science diplomacy and international cooperation for development, underpinning knowledge and innovation for the sovereignty and economic growth of the Latin American and Caribbean region. For this assignment, talent and capacities in the biotechnology sector available in Mexico indicate that this industry constitutes a major engine for wealth and social welfare.

Keywords: Biotechnology, science and technology readiness, knowledge transfer, innovation, science diplomacy, COVID-19.

Los avances de la ciencia en el contexto pandémico

A partir de la aparición de los primeros casos de COVID-19 en Wuhan, China, el año pasado, se diseminó rápidamente la comunicación del estado de alerta hacia todos los países y en marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó la situación epidemiológica a nivel de pandemia. Como otras crisis sanitarias recientes causadas por coronavirus, la COVID-19 se reconoció de manera inminente como una amenaza de grandes dimensiones para la salud pública global, que conllevaría a graves consecuencias económicas, patentes ya en aquellos momentos y con efectos que se estima trascenderán por varios años

impactando durante varias generaciones, principalmente entre las poblaciones del mundo más vulnerables socialmente. Desde entonces, médicos y científicos se han dado a la tarea de estudiar la naturaleza del virus SARS-CoV-2 -el agente causal de la COVID-19-, así como su impacto en la salud humana, para identificar las mejores estrategias y contener su transmisión.

A la par de estos eventos, se disparó el flujo vertiginoso y casi en tiempo real de un sinnúmero de datos e información en torno al virus SARS-CoV-2 y la COVID-19, así como la generación acelerada de un cúmulo de conocimientos sin precedente en la historia de la ciencia. Por un lado, el impacto en conocimiento derivado de la pandemia de

COVID-19 se evidenció con el incremento en la publicación de artículos científicos y su acceso abierto, disponible desde los principales repositorios y fuentes de información documental a nivel global; por otro, con los avances significativos en el desarrollo de estrategias terapéuticas y profilácticas en tiempo récord, cuando los procesos suelen tomar varios años de investigación y desarrollo, como es el caso de las vacunas. Una vacuna, suele demandar entre 5 y 10 años para transitar del laboratorio al mercado; existen casos que han tomado más de 20 años de investigación, como la vacuna contra el virus del papiloma humano, en cambio otros, han implementado esquemas tipo *fast-track*, como la vacuna contra el virus del Ébola, la cual fue desarrollada y pre-aprobada en un margen menor a los dos años para su uso en humanos, dados los brotes mortales de este agente altamente infeccioso en África.

Algunos análisis bibliométricos preliminares, realizados en agosto pasado, revelaron la existencia de al menos 1,500 artículos sobre la COVID-19 en las bases de datos de PubMed y de la infraestructura de conocimiento china en el periodo del 1 de enero al 8 de marzo de 2020. La respuesta inmediata de los investigadores en todo el mundo resultó en una tendencia creciente de publicaciones los primeros 10 días de febrero, siendo China el sitio donde se originó el mayor número de trabajos, dada la afectación que sufrió esta nación en las etapas iniciales de la pandemia y por supuesto, la existencia de un sistema de ciencia, tecnología e innovación muy robusto.

Así también, la actual contingencia sanitaria ha propiciado como nunca la expansión de redes de conocimiento en múltiples disciplinas y campos de aplicación, así como el establecimiento de alianzas entre los sectores académico, gubernamental, empresarial y social a nivel nacional e internacional, basadas en el objetivo común, derrotar al agente infeccioso

En México, a partir de que se presentó el primer caso de COVID-19 en febrero de 2020, la respuesta de las autoridades a cargo del sector salud incluyó acciones estratégicas, en las que han participado especialistas de las áreas médica, biomédica, epidemiológica, matemática, computacional y otras; así como el trabajo coordinado entre los sectores público y privado para la habilitación de infraestructura, la reconversión hospitalaria, el acceso a camas de hospital, instrumental, equipos, dispositivos e insumos, la disponibilidad de recursos humanos y la implementación de guías médicas y protocolos de actuación y respuesta.

Si bien el papel de la Secretaría de Salud ha resultado fundamental como cabeza de sector en la coordinación de la estrategia nacional para hacer frente a la COVID-19, otras instancias, como la Secretaría de Relaciones Exteriores (SRE), han sorprendido a la sociedad mexicana e internacional por su liderazgo, intensa labor en distintas iniciativas encaminadas a mitigar los embates de la pandemia. A través de las acciones emprendidas por la cancillería se ha visto fortalecida la vinculación del gobierno federal con los sectores académico y empresarial, apuntalando al conocimiento científico y al

desarrollo y transferencia tecnológicos como pilares para la cooperación nacional, regional y global en esta lucha común.

Las primeras convocatorias de la SRE reportaron en septiembre pasado resultados alentadores. La iniciativa Juntos por la Salud, coordinada por la Fundación Mexicana para la Salud (Funsalud), logró congregarse a más de 500 empresas e instituciones públicas y privadas a fin de proteger las primeras líneas de atención de la salud, ampliar la disponibilidad de ventiladores mecánicos, apoyar la manufactura nacional de insumos médicos y fortalecer los servicios de acceso a agua potable, hospedaje y transporte para el personal del sector salud, trabajadores y voluntarios durante esta pandemia. Esta alianza resultó en el incremento de capacidades médicas y hospitalarias, así como en la atención de más de 17,000 personas en instituciones de salud privadas, de manera gratuita entre otros beneficios. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, junto con ingenieros de las empresas Femsa y Metalsa diseñaron y fabricaron un ventilador para fortalecer la infraestructura nacional e inclusive donar algunas unidades a distintos países, particularmente del Caribe, en concordancia con el espíritu mexicano de solidaridad, cooperación internacional para el desarrollo y promoción del acceso universal a insumos médicos.

Asimismo, a través de la SRE, el gobierno de México fue el responsable de que más de 160 naciones se pronunciaran en el pleno de la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas por el

acceso en condiciones de igualdad y equidad a medicamentos, vacunas, equipos y otros insumos médicos para hacer frente a la COVID-19. En esta iniciativa además, se urgió a incrementar el financiamiento de la investigación en vacunas y medicamentos y a dar una respuesta global a la pandemia basada en la unidad, la solidaridad y la cooperación multilateral; estas posturas y pronunciamientos también fueron adoptados por los integrantes del G20 durante la Cumbre extraordinaria de marzo pasado.

La SRE también ha implementado estrategias encaminadas a garantizar el acceso a dosis suficientes de las vacunas exitosas contra la COVID-19. Para este propósito, México se ha sumado a COVAX, la estrategia de acceso global a vacunas lanzada por la OMS como parte del programa Acelerador de Acceso a Herramientas (pruebas diagnósticas, tratamientos y vacunas) que hagan frente a la COVID-19. Particularmente, en septiembre pasado nuestro país quedó formalmente inscrito en el mecanismo de cooperación COVAX -el cual hasta ese momento contaba con una cartera de nueve candidatos vacunales y 18 ensayos clínicos en fase III-, y suscribió un acuerdo con COVAX *Facility*, que es el mecanismo de financiamiento que permite a los países de renta media y alta adquirir de manera anticipada dosis de las vacunas inscritas en su portafolio; este contrato de participación facultará las opciones de compra para la inmunización de hasta el 20% de la población mexicana una vez que se cuente con una vacuna inmunogénica, segura, eficaz y estable. A su vez, también se ha formalizado

la intención de compra con firmas como AstraZeneca, Pfizer y CanSino Biologics; sin embargo, los contratos están sujetos a la conclusión satisfactoria de la última fase de los ensayos clínicos y las autorizaciones de comercialización por las entidades regulatorias competentes.

La SRE ha establecido varios acuerdos también, para facultar la ejecución de protocolos clínicos para las pruebas de fase III de algunas vacunas entre la población mexicana, entre ellas, las de Sanofi, Janssen, Pfizer y Novavax. Justo a finales de octubre, llegaron a México las dosis de la vacuna china de CanSino Biologics para iniciar las pruebas en voluntarios de varias entidades del país, priorizando algunos estados en rezago social, como Oaxaca y Guerrero.

Hacia el desarrollo de una vacuna mexicana contra la COVID-19

México forma parte de la Coalición para las Innovaciones en la Preparación de Epidemias (CEPI), un organismo multilateral cuyo objetivo es acelerar el desarrollo y la fabricación de vacunas contra la COVID-19, para garantizar su acceso justo y equitativo en todos los países del mundo. En mayo de este

año, el gobierno de México fue invitado por la Primera Ministra de Noruega a cooperar en los esfuerzos globales para la generación de la vacuna contra COVID-19. De esta manera, la SRE promovió la participación de los científicos mexicanos en las convocatorias para el desarrollo acelerado de vacunas de esta Coalición. Para sumarse a la búsqueda de alternativas frente al SARS-CoV-2, la SRE instruyó a la identificación de los grupos de investigación en México, se integró un catálogo de las instituciones del país que reportaron fortalezas en la materia y se convocó a la instalación de un cuerpo de especialistas en distintos campos con proyectos innovadores para el desarrollo de la vacuna contra la COVID-19.

Se articularon las fortalezas de cuatro equipos multidisciplinarios -con participación de los sectores académico, empresarial y gubernamental-, los cuales presentaron sus propuestas ante la CEPI en la convocatoria con cierre a junio de este año. Los proyectos resultantes (Tabla 1) se presentaron al canciller y su equipo, a los medios de comunicación y a la opinión pública. Posteriormente, en una nueva convocatoria se postularon dos proyectos más (Tabla 1).

Artículos

Tabla 1. Proyectos mexicanos para el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 presentados ante la CEPI en 2020.

Nombre del proyecto	Organización postulante
Vacuna contra la COVID-19 basada en el virus recombinante de la enfermedad de Newcastle como vector	Laboratorio Avi-Mex, S.A. de C.V.
Iniciativa Jonas Salk México para el desarrollo e implementación sin fines de lucro de la vacuna de nanoplásmidos npJS19	Instituto Gould-Stephano, A.C.
Evaluación de una quimera recombinante multiepitópica como vacuna contra la COVID-19	Universidad Autónoma de Querétaro
Vacuna contra SARS-CoV-2 basada en el despliegue de epítomos en VLPs (<i>virus-like particles</i>) recombinantes	Universidad Nacional Autónoma de México
Desarrollo y comercialización en México de una vacuna recombinante contra SARS-CoV-2 basada en la mini-proteína IIB-rP9	Grupo Neolpharma y Universidad Nacional Autónoma de México
NNG19: Un nuevo antígeno vacunal recombinante contra el SARS-CoV-2	Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional

La CEPI evaluó las propuestas. Los revisores de los más de 170 proyectos internacionales sometidos, refirieron a la calidad científica y viabilidad técnica de los proyectos mexicanos. Sin embargo, el estadio de maduración tecnológica, la escalabilidad, las capacidades de manufactura, terminación y distribución de producto, así como los tiempos estimados de ejecución, no fueron suficientes para que este organismo decidiera

financiar los proyectos. Carecemos de suficientes laboratorios de bioseguridad de nivel 3 y en nuestro país no existe infraestructura suficiente para desarrollar vacunas, producirlas a escala industrial y distribuirlas eficazmente en todos los rincones del país. Estos resultados evidencian la ausencia por décadas de políticas públicas orientadas al desarrollo y fortalecimiento de

las capacidades nacionales para la producción de vacunas.

Históricamente, México se ha distinguido por cubrir satisfactoriamente las necesidades de vacunación y coordinar las campañas de inmunización. No obstante, el país fue perdiendo desde los ochenta su soberanía en la producción de vacunas, después de haber sido líder en el abastecimiento de biológicos para el sistema nacional de salud, e incluso en la producción para exportación. Hoy, más del 90% de las vacunas que aplica el sector salud proviene de otros países y se ha desmantelado casi por completo la infraestructura y capacidades de investigación y desarrollo de los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V. (Birmex), entidad paraestatal creada en 1999 para “garantizar la soberanía del sistema nacional de salud mediante el acceso eficiente y oportuno a biológicos y medicamentos esenciales”.

Aun cuando en 2009 parecía promisoría la participación de Birmex para afrontar la contingencia sanitaria por el virus de la influenza A/H1N1 con el acceso a una vacuna que pudiera mitigar las repercusiones en la salud pública, el rezago tecnológico y la capacidad de respuesta del aparato nacional de producción de vacunas fueron tales, que se tuvo que recurrir a acuerdos y contratos con Sanofi Pasteur y Glaxo-SmithKline para la adquisición de millones de dosis de las vacunas estacional y pandémica, así como para la transferencia tecnológica y la asistencia técnica en la habilitación de una planta. Hoy, el acceso y abastecimiento de la vacuna contra la influenza sigue dependiendo

de la manufactura de las grandes empresas y la importación, por lo que cobra especial relevancia retomar los esfuerzos del Estado para recuperar la independencia científica y tecnológica en la producción y distribución de vacunas.

La SRE decidió actuar de inmediato, aportando un fondo semilla para impulsar el avance de las investigaciones de los científicos mexicanos que evalúan el potencial vacunal de moléculas de muy diversa naturaleza. La cartera de proyectos incluye las propuestas de vacuna de los Laboratorios Avimex, el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (IBT-UNAM), la Universidad Autónoma de Querétaro así como la Iniciativa Jonas Salk del Instituto Gould-Stephano A.C. En estos proyectos se postulan proteínas y moléculas de ADN recombinantes, de las regiones o secuencias capaces de despertar una respuesta inmunológica protectora, de acuerdo con las predicciones y modelos que resultan del uso de las herramientas bioinformáticas. Prácticamente, además, todos estos candidatos vacunales se estudian en el contexto de plataformas biotecnológicas previamente desarrolladas y caracterizadas; algunos utilizan secuencias de otros virus, partículas de tipo viral, nanoplásmidos para la expresión de secuencias de ADN y vectores de expresión de proteínas recombinantes, por lo que representan ciertas ventajas en cuanto a las propiedades previstas en las moléculas para lograr con su aplicación los efectos inmunogénico y protector deseables, así como los atributos que garanticen su

seguridad y eficacia en la inmunización de humanos.

Al momento, se cuenta con suficientes evidencias científicas de que los candidatos vacunales son inmunogénicos e inducen una respuesta protectora en modelos preclínicos que incluyen varias especies, entre otras, ratones y cerdos. En la mayoría de estos proyectos se trabaja en la caracterización del tipo de respuesta inmunológica que producen los candidatos vacunales, así como en la optimización de las condiciones de producción de los lotes de los antígenos bajo buenas prácticas de manufactura, los cuales además están siendo sometidos a pruebas analíticas para determinar su estabilidad y otras propiedades; también, se fabrican los lotes y se determinan las dosis que se utilizarán en las fases clínicas, en cumplimiento riguroso de los estándares de calidad y normas aplicables. Para transitar hacia el desarrollo de una vacuna segura, además, se ha sumado a la estrategia a la Comisión Federal de Protección y Riesgos Sanitarios (Cofepris), la cual ha tenido acceso a la información documental de cada uno de los proyectos, sostenido algunas reuniones de trabajo con los equipos técnicos, y proporcionado la asistencia para preparar de manera anticipada los requerimientos para los registros de los protocolos clínicos. El camino hacia una vacuna segura y eficaz constituye un proceso largo, costoso y con alto grado de incertidumbre que demanda la interlocución y concertación de esfuerzos y voluntades entre las instancias del gobierno con competencia en el tema y de las empresas que cuentan con

la infraestructura y permisos para la manufactura del producto.

Particularmente, esta crisis sanitaria ha desvelado la necesidad de contar con profesionales en distintos campos en los que no existe suficiente experiencia en nuestro país; hoy, se abren las áreas de oportunidad para el fortalecimiento de los futuros ingenieros, científicos y tecnólogos en sistemas de gestión de la calidad, métodos analíticos, entorno y gestión regulatorios (a nivel nacional e internacional), diseño e implementación de protocolos clínicos, escalamiento de procesos; análisis de ciclo de vida y validación de producto, manejo estratégico de la propiedad intelectual e industrial, entre otros.

Por lo pronto, la empresa farmacéutica AstraZeneca, que desarrolla una de las vacunas prometedoras contra el SARS-CoV-2 junto con la Universidad de Oxford, estima estar en una fase avanzada de distribución del biológico hacia el primer trimestre de 2021. Con esta empresa, el gobierno de México anticipó un mecanismo de acceso a la vacuna en el cual se contempla una transferencia tecnológica en la que participa la compañía argentina mAbxience (Grupo Insud Pharma) en alianza con el Grupo Slim de nuestro país, para la producción y distribución de alrededor de 250 millones de dosis de vacuna; mAbxience es una compañía biotecnológica internacional establecida en 2009, especializada en la investigación, desarrollo y fabricación de anticuerpos monoclonales. Dispone de dos plantas de desarrollo y fabricación (en Argentina y España), y dado el cumplimiento de los

estándares de calidad y aspectos regulatorios que demanda la vacuna AZD1222, estos laboratorios estarán a cargo de la fabricación del principio activo, en tanto que México se enfocará en el envasado en la planta de Liomont del Estado de México, y en completar el proceso de producción de la vacuna. De esta forma, esta sociedad entre los sectores público y privado de Argentina y México facultará el acceso de la vacuna de AstraZeneca a precios competitivos (con estimaciones de alrededor de cinco dólares americanos por unidad) para América Latina hacia 2021, con excepción de Brasil, que ya cuenta con acuerdos con otras empresas para adquirir alguna vacuna de manera alternativa.

Un hito reciente respecto de los distintos candidatos vacunales en evaluación en su fase III, fue el anuncio de resultados que apuntan a una eficacia protectora de alrededor del 95% de la vacuna de ARN de Pfizer y BioNTech (BNT162b2). Si bien esta noticia resulta alentadora porque refiere a la posibilidad de que en breve se gestione la autorización de emergencia -la primera para el uso y comercialización de una vacuna de ARN en humanos en la historia-, también alerta respecto de las barreras logísticas que habrán de superarse para su distribución, pues su manipulación demandará el uso de cámaras de transporte y almacenamiento de entre -70 y -80° C, lo que implica un equipamiento costoso, poco previsto por las organizaciones en la mayoría de los países -sobre todo para el alcance en zonas rurales-, pero necesario para asegurar el manejo adecuado de las dosis en una cadena de ultrafrío. Por su parte, Moderna también reveló niveles de eficacia

similares a los de la vacuna de Pfizer, aunque destaca la estabilidad a 4° C de su vacuna de ARN mensajero (mRNA-1273), con lo cual este insumo será accesible a los países de ingresos medios y bajos. Es así como en esta carrera biotecnológica, las vacunas de ARN de última generación se posicionan como piedra angular de la vacunología moderna, probablemente uno de los logros más innovadores de la ciencia y la tecnología de esta era pandémica. No obstante, aún quedan diversas interrogantes por despejar, algunas inherentes a la propia naturaleza de la biomolécula de ARN con que fueron desarrolladas, y otras más de interés general, como la medida en que éstas previenen los casos más graves, si evitan que las personas con infecciones asintomáticas propaguen la enfermedad, qué tan bien funcionan en diferentes grupos, como los adultos mayores y las personas con comorbilidades, cuánto tiempo durará su efectividad, entre otras. Preservar las políticas de confinamiento, respetar la distancia social y usar cubrebocas y máscaras de protección personal permanecerán en nuestras vidas cotidianas todavía durante algún tiempo.

Las soluciones y mercado biotecnológicos hacia la post-pandemia

El acceso a pruebas diagnósticas suficientemente precisas y confiables cobra fundamental importancia para el control epidemiológico de cualquier enfermedad infecciosa, de ahí que existan innumerables esfuerzos para la optimización de los sistemas de detección del nuevo coronavirus y la generación de métodos y pruebas

alternativos. Actualmente, existen más de 600 pruebas de diagnóstico de SARS-CoV-2 aprobadas internacionalmente o en fase de desarrollo para uso clínico. Hoy, el mercado global para el diagnóstico de COVID-19 está valuado en 60,3 mil millones de dólares americanos, cifra que crecerá de los 84,4 mil millones en 2021 a 195,1 mil millones en 2027, a una tasa de crecimiento anual compuesta del 15% en el periodo 2021-2027. Las estimaciones de tal crecimiento se atribuyen básicamente del aumento de casos de COVID-19, el incremento de las políticas e iniciativas de los gobiernos para mejorar la atención a los pacientes, la creciente adopción de pruebas rápidas entre los profesionales de la salud y una fuerte inversión en actividades de investigación y desarrollo por parte de los principales actores del mercado, incluido Becton Dickinson and Co., Abbott, Bio-Rad Laboratories, Danaher, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Siemens Healthcare AG y otros.

Con base en el tipo de tecnología, el mercado está segmentado en: pruebas que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), amplificación isotérmica, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), hibridación y otros. A su vez, para un diagnóstico de COVID-19 eficiente y preciso, los médicos necesitan pruebas de diagnóstico portátil o *in situ* para el manejo en tiempo real de los pacientes en un tiempo mínimo. Esto ha fomentado la adopción de pruebas de diagnóstico en el punto de atención (POC), cuyo objetivo principal es reducir la duración

del ensayo de horas a unos pocos minutos. Además, se espera que la integración de nuevas tecnologías y soluciones de *software* y de inteligencia artificial abran nuevas rutas para la expansión del mercado.

A pesar de que la COVID-19 ha diversificado e impulsado el mercado de herramientas diagnósticas, lo cierto es que también ha afectado la cadena de suministro en la industria de reactivos e insumos para investigación y desarrollo en el campo de las ciencias de la vida. Las organizaciones han respondido de diferentes formas; algunas empresas han capitalizado la demanda, incrementando la producción de insumos. Por ejemplo, Qiagen aumentó la producción de kits de extracción de ARN viral, desarrolló pruebas de PCR para la detección simultánea de SARS-CoV-2 y otros virus causantes de infecciones respiratorias y además integró paneles de genes con soluciones bioinformáticas. Otras empresas, e incluso las propias instituciones educativas y centros de investigación, han emprendido el desarrollo de enzimas y otros reactivos para solventar la crisis de abastecimiento de insumos. Sin duda, esta crisis sanitaria ha desenmascarado los niveles tan elevados de dependencia tecnológica de los que ya teníamos conocimiento, sin embargo, no se habían dimensionado con tal magnitud los efectos en la seguridad nacional, las actividades productiva y económica, ni en la supervivencia misma de la humanidad.

La inversión en ciencia, tecnología e innovación en tiempos de COVID-19

Como nunca, los avances científicos y tecnológicos están en el centro de la atención de la sociedad a nivel mundial. Ha habido un despliegue internacional de financiación e inversiones en investigación y desarrollo de organismos públicos y privados para impulsar la disponibilidad de pruebas diagnósticas, tratamientos y vacunas; se conoce sobre las oportunidades de financiamiento de instancias como los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos, los ministerios de ciencia, tecnología e innovación de distintos países, los organismos multilaterales y las grandes empresas. En nuestro país, la labor le ha correspondido primordialmente al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y sus consejos estatales. Se han publicado ya varias, aunque aún insuficientes convocatorias de apoyo a proyectos relacionados con problemáticas asociadas con la COVID-19.

Algunas instancias además, han identificado la oportunidad de desarrollar la industria biomédica y biotecnológica mexicana para abrir mercados que apunten hacia la soberanía tecnológica y el crecimiento de la economía basada en el conocimiento. La SRE dispuso un fondo de 80 millones de pesos a través de la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AMEXCID), para acelerar trabajos científico-tecnológicos encaminados a la generación de pruebas de detección del SARS-CoV-2; estrategias terapéuticas para afrontar los casos severos de COVID-19; y soluciones

para su prevención, incluyendo el desarrollo de vacunas.

Los recursos se destinaron al apoyo de 19 proyectos (Tabla 2) identificados entre las principales universidades y centros de investigación y algunas empresas. Esta cartera resultó de la postulación de más de 50 propuestas muy competitivas, que fueron evaluadas por un comité de científicos y expertos en innovación. Este comité priorizó aquellas propuestas que se orientaban a la aplicación práctica del conocimiento y a la generación de productos y servicios que pudieran detonar procesos de transferencia tecnológica e innovaciones.

Como se constata en el listado de proyectos, se trata de una cartera en la que siete proyectos se enfocan en el desarrollo de pruebas diagnósticas; seis evalúan clínicamente esquemas terapéuticos basados en el uso de fármacos individuales o combinados, así como anticuerpos neutralizantes; y seis refieren a la generación de herramientas profilácticas y la producción de vacunas.

Artículos

Tabla 2. Proyectos para hacer frente a la COVID-19 apoyados por la AMEXCID

APLICACIONES DIAGNÓSTICAS		
NOMBRE DEL PROYECTO	RESPONSABLE TÉCNICO	INSTITUCIÓN PRINCIPAL
Prueba serológica rápida, barata y de alta sensibilidad para detectar IgG contra SARS-CoV-2 usando nanopartículas magnéticas y microfluídica	Gabriel Caballero	Posgrado en Ingeniería y Física Biomédica del Cinvestav Unidad Monterrey
Biosensores genéticos de nueva generación usando CRISPR-Cas	Armando Hernández	Instituto de Química de la UNAM
Desarrollo de un kit de RT-PCR de muy bajo costo para detectar el virus SARS-CoV-2	Jaime Berumen	Facultad de Medicina de la UNAM
Detección de COVID-19 en el binomio madre-hijo en mujeres lactantes	Jaime García	Departamento de Genética y Biología Molecular del Cinvestav
Purificación del dominio de unión a ligando (RBD) de la proteína espiga (<i>spike</i>) del SARS-CoV-2 recombinante y optimizado para mayor solubilidad.	Edgar Morales	Departamento de Bioquímica del Cinvestav
Aptámeros de ADN para la detección rápida de SARS-CoV-2	Luis Marat Álvarez	Departamento de Genética y Biología Molecular del Cinvestav
i. Técnica de detección molecular in sitio, basado en RT-LAMP.	Beatriz Xoconostle	Departamento de Biotecnología del Cinvestav
ii. Producción de antígenos vacunales.		

Artículos

APLICACIONES TERAPÉUTICAS		
NOMBRE DEL PROYECTO	RESPONSABLE TÉCNICO	INSTITUCIÓN PRINCIPAL
Ensayo clínico aleatorizado de la dexametasona nasal como adyuvante en pacientes con COVID-19	Edda Sciutto Juan Pedro Laclette	Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM
Sofosbuvir + simeprevir en adultos hospitalizados con COVID-19 no crítico: Ensayo clínico controlado	Antonio Lazcano Samuel Ponce	Facultad de Ciencias de la UNAM
Estudio piloto para comparar cuatro estrategias terapéuticas para COVID-19	Karina Martínez	Instituto de Química de la UNAM
Desarrollo de inmunoglobulina Y (Ig Y) para el tratamiento de enfermos de COVID-19	Francisco Suárez	Instituto de Química de la UNAM
Descubrimiento y caracterización de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2: Primera fase del desarrollo de anticuerpos terapéuticos para el tratamiento de la infección aguda	Mayra Pérez	Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos del IPN
Análisis preclínico de ADAM17 e IGF1 como alternativas terapéuticas en el daño pulmonar agudo de pacientes de alto riesgo con COVID-19	Michael Schnoor	Departamento de Biomedicina Molecular del Cinvestav
Análisis preclínico de ADAM17 e IGF1 como alternativas terapéuticas en el daño pulmonar agudo de pacientes de alto riesgo con COVID-19	Michael Schnoor	Departamento de Biomedicina Molecular del Cinvestav

Artículos

APLICACIONES PROFILÁCTICAS		
NOMBRE DEL PROYECTO	RESPONSABLE TÉCNICO	INSTITUCIÓN PRINCIPAL
Evaluación de una quimera recombinante multiepitópica como vacuna contra COVID-19	Juan Joel Mosqueda	Universidad Autónoma de Querétaro
Iniciativa Jonas Salk México para el desarrollo e implementación sin fines de lucro de la vacuna de nanoplásmidos npJS19	José Manuel Aguilar	Instituto Gould – Stephano, AC
Plataforma para el desarrollo de vacunas recombinantes basadas en VLP: Aplicación en la prevención de COVID-19	Laura Palomares	Instituto de Biotecnología de la UNAM
Vacuna contra COVID-19 diseñada en un vector recombinante de la enfermedad de Newcastle (rNDV): Fase de Pruebas Preclínicas y Fase I de Pruebas Clínicas	Bernardo Lozano Carlos Woolfolk	Laboratorio Avi-mex SA de CV
Sistema de monitoreo del estado de salud de pacientes COVID-19 en hospitales	Juan Humberto Sossa	Centro de Investigación en Computación del IPN
Evaluación de vacunas contra el SARS-CoV-2, usando un protocolo de inmunización sistémico/mucosal, para obtener respuesta inmunitaria humoral en suero y en las mucosas nasal, bucal, bronquial y vaginal, en un modelo traslacional porcino	Marco Antonio Vega	Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav

Todos estos proyectos incluyen componentes técnicos y científicos basados en el uso de herramientas biotecnológicas o encaminados hacia el desarrollo de soluciones biotecnológicas. Algunas propuestas demandan el uso de tecnología del ADN recombinante para la expresión de

secuencias específicas del SARS-CoV-2 caracterizadas y seleccionadas mediante herramientas bioinformáticas; destreza en técnicas de biología molecular, ingeniería de proteínas, métodos de cultivo celular, tecnología de anticuerpos, entre otros. Particularmente en el caso de las pruebas

diagnósticas, se tratará de optimizar la especificidad, la sensibilidad y la confiabilidad, utilizando aproximaciones muy variadas: CRISPR, RT-PCR con sondas fluorescentes, RT-LAMP (por sus siglas en inglés *loop mediated isothermal amplification*) y detección por áptameros de ADN y anticuerpos; a su vez, en estas propuestas se pretende aportar otros atributos, como la rapidez, la portabilidad, el bajo costo, el tamizaje masivo, el acceso a datos en tiempo real, entre otros. De esta forma, se dispondrá de una gama de opciones (biosensores, cartuchos, kits y pruebas) que fortalezcan las labores diagnósticas que actualmente se llevan a cabo únicamente en los laboratorios de análisis clínicos y hospitales públicos y privados autorizados por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

En estos proyectos, para acceder a varios insumos, se requerirá de otros recursos de la bioingeniería. La obtención de proteínas recombinantes a gran escala para su uso como antígenos vacunales, o para inmovilizarlas en soportes para las pruebas de detección, demandará la preparación de inóculos y el uso de biorreactores; y su concentración y purificación, requerirá la incorporación de algunos bioprocesos al tren de producción.

La biotecnología como elemento clave de la diplomacia científica

Considerando que el desarrollo de la biotecnología está supeditado a diversos factores, en nuestro país confluyen las condiciones que favorecen el impulso del sector, con un gran potencial de crecimiento:

la riqueza y diversidad de sus recursos naturales; una masa crítica de científicos de clase mundial vinculados activamente con la biotecnología, que genera conocimiento altamente especializado en disciplinas convergentes o directamente relacionadas con este campo; talento joven con ideas, inquietudes y capacidades innovadoras; avances en la aplicación del conocimiento, gracias a una mejor articulación entre instituciones educativas y de investigación públicas y los sectores productivos que utilizan a la biotecnología; la emergencia de empresas de base científico-tecnológica lideradas por investigadores del sector académico o en las que se han establecido alianzas público-privadas; costos de manufactura competitivos a nivel internacional; entre otros. De esta manera, vale la pena diseñar nuevas estrategias para capitalizar este arsenal de condiciones y capacidades instaladas, orientándolas al desarrollo de una industria biotecnológica que responda a los problemas más apremiantes del país y detone nuevas fuentes de ingreso económico a las instituciones generadoras de conocimiento y las empresas mexicanas de base tecnológica.

Además de la iniciativa de apoyo a soluciones mexicanas para hacer frente a la COVID-19, la SRE acompaña sus estrategias de impulso a la diplomacia en innovación de un plan para crear una aceleradora de patentes y desarrollos tecnológicos. Se pretende que el alcance trascienda las fronteras del país, para beneficiar a otros países integrantes de la Comunidad de Estados Latinoamericanos y Caribeños

(CELAC), la cual es presidida por México este y el próximo año. En este sentido, se han establecido algunas colaboraciones con organizaciones nacionales como el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, universidades como la Universidad Nacional Autónoma de México, centros de investigación y desarrollo, y muy recientemente, la Red de Oficinas de Transferencia Tecnológica; así también, con organizaciones de la región, como la Unión de Universidades de América Latina y el Caribe (UDUAL), y otros aliados de la CELAC en materia de educación, ciencia, tecnología, innovación y desarrollo económico.

Cabe señalar también, que justo a principios de 2020, cuando todavía no aparecían los primeros casos de COVID-19 en América Latina y el Caribe, la Presidencia *pro tempore* de la CELAC representada por México, convocó a la conformación de una Red de Especialistas en Agentes Infecciosos y Enfermedades Emergentes y Reemergentes. Esta Red tiene el propósito de articular las mejores estrategias de vigilancia epidemiológica en la región y promover las relaciones colaborativas para el intercambio de conocimientos, protocolos de diagnóstico, prácticas de monitoreo y control epidemiológicos y otros recursos, así como la investigación de agentes patógenos de relevancia médica y clínica que puedan suponer potenciales riesgos y amenazas sanitarias para la población y los sistemas de salud latinoamericanos y caribeños. Actualmente, se desarrolla un sitio web, a fin de disponer de una interfaz que permita documentar los conocimientos y experiencias

en un solo lugar, y promueva la interacción e intercomunicación entre representantes de los ministerios o secretarías de salud, agencias regulatorias sanitarias, centros de referencia y control epidemiológico, universidades, centros de investigación, empresas farmacéuticas y biotecnológicas, entre otros actores imprescindibles para la generación de evidencias científicas y experiencias útiles para la orientación de políticas en materia de salud y la toma de decisiones.

Paradójicamente, frente a la contracción económica global, serán casi ineludibles las presiones para reducir y reorientar la inversión pública en países como el nuestro, con el riesgo de afectar nuevamente a las actividades en ciencia, tecnología e innovación. Se deberá mantener presente que dejar de invertir en las capacidades científico-tecnológicas del país no sólo condiciona su desarrollo, sino que incrementa su vulnerabilidad en términos de dependencia tecnológica, seguridad y estabilidad ante eventos como la pandemia de COVID-19.

Los países América Latina y el Caribe invierten un promedio de 0,7% de su Producto Interno Bruto (PIB) en investigación y desarrollo, frente a la inversión promedio de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), equivalente al 2,1% del PIB o más. Las inminentes restricciones presupuestales durante el periodo post-pandémico alertan sobre la probable agudización de ese déficit. Se deberán tomar las previsiones necesarias para blindar de alguna manera las inversiones en la actividad científico-tecnológica y

revalorizarlas; se desvela nuevamente la imperiosa necesidad de idear mecanismos complementarios que permitan, al menos, mantener las capacidades instaladas. Entre las alternativas se incluye, por ejemplo, incrementar los procesos de transferencia de conocimiento y comercialización de tecnología del sector académico al productivo, a fin de que los resultados de los trabajos científicos se conviertan en activos que faculten la re-inversión en más labores de investigación y desarrollo.

Es propicio que en especial, la comunidad científica se vincule con mayor dinamismo con las empresas de base biotecnológica y oriente sus esfuerzos hacia la transferencia tecnológica y la innovación, para lo cual habrán de fortalecerse necesariamente las políticas de impulso de la biotecnología como sector estratégico de la economía nacional. Por lo pronto, la diplomacia científica, tecnológica y de innovación, se erige en México como una ruta alterna hacia la solución de problemas inmediatos y el desarrollo sostenible, que pudieran sustentarse de manera importante en el aprovechamiento y diversificación de las soluciones biotecnológicas.

En lo general, un replanteamiento de la política exterior mexicana con nuevos enfoques y ambiciosos alcances, que se basen en el conocimiento científico-tecnológico y la innovación, y sean orientados estratégicamente hacia el bienestar social y la creación de riqueza económica, sin duda redundaría en:

- i) el máximo aprovechamiento de capacidades en infraestructura y talento;
- ii) la creación de nuevos espacios y esquemas de colaboración entre los países de la región;
- iii) el fortalecimiento de la cooperación global y multilateral;
- iv) el impulso de prácticas de innovación abierta;
- v) la incorporación de nuevas herramientas para producir y aplicar nuevo conocimiento;
- vi) la integración de paquetes tecnológicos más potentes;
- vii) el incremento de los procesos de transferencia de conocimiento y comercialización de tecnología;
- viii) una menor dependencia de la tecnología desarrollada por otros países;
- ix) atracción de inversión extranjera directa;
- x) otros beneficios.

REFERENCIAS

- Gong Y, Ma T, Xu Yang, Yang R, Gao L, Wu S, Li J, Yue M, Liang H He X & Yun T (2020). Early research on COVID-19: A bibliometric analysis. The Innovation Report. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100027>.
- León-de la O DI, Thorsteinsdóttir H & Calderón-Salinas JV (2018). The rise of health biotechnology research in Latin America: A scientometric

Artículos

analysis of health biotechnology production and impact in Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Cuba and Mexico. PLoS ONE 13(2):e0191267.
ProMéxico. El sector de la biotecnología en México (2014). Disponible en <https://www.gob.mx>.

The New York Times. Coronavirus vaccine tracker (2020). Disponible en <https://nytimes.com>.

Wiseguy Reports. COVID-19 Diagnostics: Global Markets (2020). Disponible en <https://medgadget.com>.

La tecnología de amplificación mediada por recombinasas y polimerasas para detectar al SARS-Cov2

Rogelio González-González¹, Paola García Medel¹, Francisco Cordoba^{1,2}, Antolín Peralta-Castro,¹ Atzimba Y. Castro-Lara¹, Corina Díaz-Quezada¹, Agustino Martínez-Antonio², Luis G. Briebe*¹

¹ *Unidad de Genómica Avanzada. Cinvestav. Carretera Irapuato-León Km 9.6, Irapuato, Guanajuato, México, 033600*

² *Laboratorio de Ingeniería Biológica. Departamento de Ingeniería Genética, Cinvestav Unidad Irapuato. Carretera Irapuato-León Km 9.6, Irapuato, Guanajuato, México, 36824*

**luis.briebe@cinvestav.mx*

RESUMEN

SARS-CoV-2 es el agente viral causante del COVID-19. Enfermedad altamente transmisible y que se ha convertido en una pandemia. La detección del SARS-CoV-2 consiste en aislar e inactivar partículas virales de individuos portadores por medio de un frotis nasofaríngeo. Para esto, el material genético de las partículas virales se amplifica de manera selectiva para su identificación. Dado que el SARS-CoV-2 es un virus de ARN, primero se lleva a cabo una reacción de transcripción reversa (RT, por sus siglas en inglés) para copiar el genoma del virus como ADN. Posteriormente, regiones de este ADN complementario (cDNA) son amplificadas exponencialmente por una reacción de polimerasa en cadena (PCR). La amplificación del genoma del SARS-CoV-2 es indicativo de la presencia del virus. La variante conocida como PCR en tiempo real o PCR cuantitativa (qPCR) es el método más eficaz para detectar la presencia del SARS-CoV-2. Sin embargo, esta técnica solamente se puede llevar a cabo en laboratorios especializados y en nuestro país es que no contamos con suficientes equipos y el costo por análisis de muestra resulta elevado. Dado estas limitaciones es necesario desarrollar técnicas que no ocupen equipos especializados y a su vez sigan siendo confiables. Existen dos pruebas que cumplen estos requisitos, la prueba de amplificación isotermal mediada por lazo (LAMP, por sus siglas en inglés) y la de polimerización-amplificación mediada por recombinasa (RPA, por sus siglas en inglés). En el presente escrito discutiremos los principios de la prueba de RPA y su uso para detectar al SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19; detección isotermal; polimerización-amplificación mediada por recombinasa

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the viral agent that causes COVID-19. Highly transmittable disease that has become a pandemic. The detection of SARS-CoV-2 consists of isolating and inactivating viral particles from carriers by means of a nasopharyngeal swap. For this, the genetic material of the viral particles is selectively amplified for identification. Since SARS-CoV-2 is an RNA virus, a reverse transcription (RT) reaction is first carried out to copy the virus genome as DNA. Subsequently, regions of this complementary DNA (cDNA) are exponentially amplified by a polymerase chain reaction (PCR). The amplification of the SARS-CoV-2 genome is indicative of the presence of the virus. The variant known as real-time PCR or quantitative PCR (qPCR) is the most efficient method to detect the presence of SARS-CoV-2. However, this technique can only be carried out in specialized laboratories and in our country, we do not have enough equipment and the cost per sample analysis is high. Given these limitations, it is necessary to develop techniques that do not occupy specialized equipment and in turn remain reliable. There are two tests that meet these requirements, the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) test and the recombinase-mediated polymerization-amplification (RPA) test. In this writing we will discuss the principles of the RPA test and its use to detect SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; isothermal detection, recombinase-mediated polymerization-amplification

INTRODUCCIÓN

El SARS-Cov2 es un beta-coronavirus que se clasifica dentro de la familia *Coronaviridae*. El genoma del SARS-Cov2 tiene un tamaño aproximado de 30,000 bases nucleotídicas (30 kb) de ARN de cadena sencilla positiva (+ssARN) que codifica para 4 proteínas denominadas: spike (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) y dos

marcos de lectura abiertos denominados ORF1 y ORF1b, que codifican para otras 16 proteínas indispensables para la replicación del virus y son denominadas proteínas no estructurales, entre estas proteínas destacan la ARN polimerasa dependiente de ARN y la ARN helicasa codificada en el ORF1b y una proteasa de cisteínas codificada por el ORF1a (Fig.1).

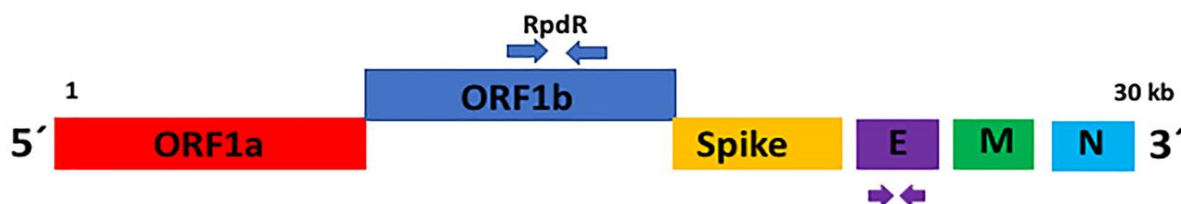


Fig. 1 Organización genómica del SARS-CoV-2 El genoma viral consta de dos genes grandes: ORF1a y ORF1b, que codifican para proteínas no estructurales (NSP), incluida la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), mientras que la región genómica estructural más pequeña alberga los genes S, E, M y N, que codifican para las proteínas estructurales. El protocolo de Berlín para detectar el SARS-Cov-2 se basa en el uso de oligonucleótidos que selectivamente amplifican las regiones correspondientes a la ARN polimerasa dependiente de ARN (RpdR) y el gen de envoltura (E).

Dada la naturaleza del genoma del SARS-CoV-2 en forma de ARN, se necesita que el ARN genómico del virus sea primero traducido a ADN por una reversa transcriptasa (RT) antes de llevar a cabo su amplificación por la técnica de PCR (Chan, Yip et al., 2020, Spiteri, Fielding et al., 2020). La amplificación del genoma del SARS-CoV-2 por la reacción de reversa transcriptasa acoplada a la reacción de polimerasa en cadena (RT-PCR), es tan sensible que necesita menos de 10 copias iniciales de genoma del virus para dar una señal positiva. La RT más utilizada es la del virus de leucemia murino (MMLV-RT) y existen variantes termo resistentes que permiten llevar a cabo esta reacción a 55 o 70 °C (Baba, Kakue et al., 2017). Los protocolos de qPCR utilizados para detectar SARS-CoV-2 utilizan un paso de transcripción reversa a 55°C de 10 a 20 min. La temperatura es importante para evitar la formación de estructuras secundarias en el ARN y por lo tanto se necesita realizar la reacción de transcripción reversa a las temperaturas mas altas a las que la enzima transcriptasa reversa mantenga su actividad. A nivel mundial se han adoptado principalmente dos protocolos para detectar al SARS-CoV-2 por RT-PCR. Estos protocolos consisten en juegos de oligonucleótidos específicos para amplificar de manera específica el genoma del SARS-CoV-2: el protocolo del Berlín y el protocolo del Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos. En el caso del protocolo de Berlín la reacción de PCR consiste en un ciclo de desnaturalización de 95°C por 3 min después 45 ciclos de 95°C

por 15 segundos y 58 °C por 30 segundos usando la enzima Taq DNA polimerasa que amplifican de forma selectiva regiones de que corresponden al gen E y a la RpRd (**Fig.1**). En el caso del protocolo de la CDC se sigue un proceso similar, pero se fundamenta en amplificar el gen N (Chen, Hsieh et al., 2020, Corman, Landt et al., 2020). Numerosos laboratorios han ampliado el protocolo de PCR en tiempo real y desarrollado protocolos basados en PCR multiplex que permite la prueba simultánea de conjuntos de oligonucleótidos para las regiones de los genes RdRP, N, E y S, todo en una sola reacción (Park, Won et al., 2020). A pesar de la eficacia de la reacción de qRT-PCR para detectar al SARS-CoV-2, este protocolo tiene varios inconvenientes, primero el termociclador puede tener un costo de \$30,000 a \$70,000 USD (dependiendo el modelo y la capacidad de lectura de las reacciones en tiempo real), los reactivos son caros y requieren refrigeración con manejos cuidadosos, los tiempos de respuesta involucran horas y requieren de un especialista para operar la maquinaria e interpretación de los resultados.

Es por demás evidente que ante la pandemia del SARS-CoV-2, y posibles pandemias futuras causadas por virus, se necesitan de métodos que permitan la rápida identificación de los portadores, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad, que sean de bajo costo y fáciles de usar. Lo anterior es especialmente importante debido a que uno de los principales retos del SARS-CoV-2 y de la enfermedad COVID-19 es el aparente alto

porcentaje de casos asintomáticos o pacientes con síntomas moderados, que deben de ser aislados para evitar contagios.

Prueba de lo conveniente de las pruebas rápidas, es que la prueba de amplificación isoterma mediada por lazo (LAMP) empezó a ser utilizada en el aeropuerto de Heathrow en Londres, en voluntarios del vuelo desde finales de octubre del 2020. El resultado de positivo o negativo puede darse en media hora, lo cual es menos del tiempo de espera típica en los aeropuertos. La ventaja de la prueba de LAMP consiste en su facilidad y respuesta rápida. Evidentemente el conocer si un individuo es portador del SARS-CoV-2 permite la aplicación de medidas de salud pública oportunas. Una desventaja de la prueba LAMP es que es inherentemente propensa a la generación de falsos positivos. Lo anterior debido a que la prueba de LAMP mide cambios en el pH generados por la amplificación del DNA y en principio no es capaz de distinguir entre una amplificación selectiva, en este caso del genoma del SARS-CoV-2, o una amplificación espuria por concatenados de los iniciadores o generados por una contaminación.

1.- La técnica del RPA

Como se menciona anteriormente, la técnica de PCR se fundamenta en el uso de un termociclador que permite a la reacción alternar entre diversos ciclos de temperatura. Para evitar el uso de un termociclador que brinde temperaturas de 4 a 95°C es necesario contar con técnicas para amplificar ácidos nucleicos que demanden menos cambios

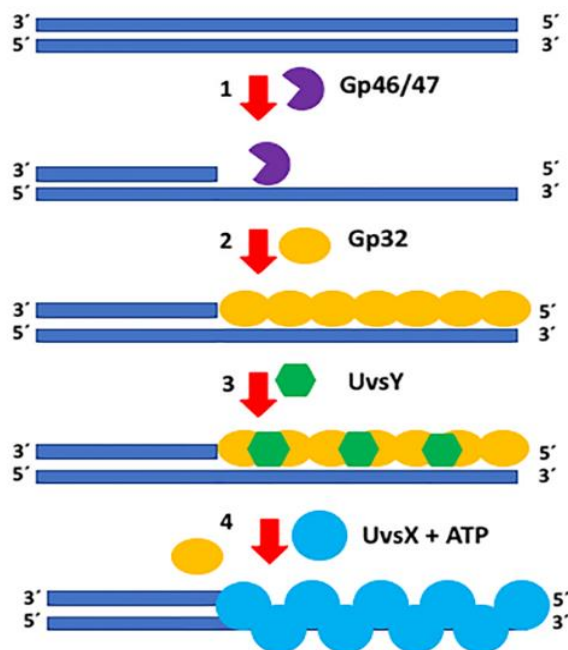
drásticos de temperaturas. Entre las técnicas existentes para lograr la amplificación de ácidos nucleicos, la técnica mediada por una recombinasa (RPA, por sus siglas en inglés "*recombinase polymerase amplification*") es una de las más utilizadas y prometedoras (Piepenburg, Williams et al., 2006, Daher, Stewart et al., 2016, Lobato and O'Sullivan 2018). El RPA es una técnica de amplificación isotérmica altamente sensible y selectiva, que opera típicamente a 37° C. Esta técnica requiere de una preparación mínima de la muestra y es capaz de amplificar de 1 a 10 copias de ADN en menos de 20 min. El RPA es una técnica que es parecida al proceso genético de recombinación homóloga presente en virus, bacterias y eucariontes (Li and Heyer 2008, Daley, Gaines et al., 2014). La implementación de esta técnica por Piepenburg y colaboradores en el año 2006 se fundamentó en el uso de las enzimas que replican y reparan el genoma del bacteriófago T4 (Bleuit, Xu et al., 2001, Piepenburg, Williams et al., 2006). Estos investigadores utilizaron la ruta de la formación del complejo pre sináptico en la recombinación homóloga del bacteriófago T4 para modificarlo y lograr amplificar ADN. La formación del complejo pre sináptico involucra que una exonucleasa degrada el ADN sufrido una ruptura en su doble cadena y genera una región de ADN de cadena sencilla (ssDNA) parcial, esta zona es cubierta por una proteína de unión a ADN de cadena sencilla conocida como Gp32. Esta proteína, a su vez, es desplazada de su unión al ADN por una proteína mediadora denominada UvsY, lo que al mismo tiempo

permite la unión de una recombinasa (UvsX) al ssADN liberado (Liu and Morrical 2010) (**Tabla 1**). Esta recombinasa es capaz de lograr que una región de ADN de doble cadena forme una triple hélice con la región homóloga de cadena sencilla a la que se encuentra unida para dar lugar a un arreglo conocido como lazo de desplazamiento o lazo-D (**Fig. 2**). El ssADN sirve como iniciador para que una polimerasa de ácidos nucleicos con capacidad de desplazamiento de hebra amplifique el DNA sin necesidad de una helicasa que desdoble la doble hélice del DNA.

Tabla 1 Enzimas de recombinación homóloga en bacterias y bacteriófago T4.

Proteína	Bacteriófago T4	Bacteria
Recombinasa	UvsX	RecA
Mediador	UvsY	RecF, RecO, RecR
Proteína de Unión a cadena sencilla	Gp32	SSB

Fig. 2 Proceso natural de formación de complejo presináptico en la recombinación homóloga del bacteriófago T4. Una exonucleasa de cadena sencilla (Gp46 o 47) degrada el dsDNA creando un extremo de



cadena sencilla (1) que es recubierto con la proteína de unión a cadena sencilla Gp32 (2). La proteína mediadora UvsY reconoce a Gp32 (3) y forma un complejo con esta proteína y con la recombinasa UvsX. La recombinasa UvsX interactúa con la cadena sencilla de DNA en la presencia de ATP formando un filamento proteico denominado complejo presináptico. Este proceso sirvió de inspiración para el diseño de la técnica de RPA por Piepenburg y colaboradores (Piepenburg, Williams et al., 2006).

Es decir, la inventiva de Piepenburg y colaboradores consistió en utilizar el proceso natural de formación de complejo pre sináptico de la recombinación homóloga para la formación de iniciadores y en su lugar proveer los iniciadores de la región de ADN que se desea amplificar (Piepenburg, Williams et al., 2006). Así, la amplificación vía RPA inicia cuando una recombinasa (UvsX o RecA bacteriana, por ejemplo) se une a los oligonucleótidos sintéticos en presencia de ATP formando el complejo recombinasa-oligonucleótido. Dicho complejo busca regiones homólogas al oligonucleótido guía en regiones de ADN de doble cadena promoviendo la invasión de la cadena en el sitio homólogo (Del Val, Nasser et al., 2019).

Para evitar la expulsión del oligonucleótido, Piepenburg y colaboradores adicionaron una proteína de unión a cadena sencilla del ADN, la cuál estabiliza el oligonucleótido y permite formar el lazo de desplazamiento. Luego, la recombinasa se despega del complejo permitiendo la entrada de una ADN polimerasa con capacidad de desplazamiento de hebra (generalmente la DNA polimerasa I de *Bacillus subtilis*), la cuál se une al extremo 3' del oligonucleótido y permite la elongación la cadena de ADN en presencia de dNTPs. El ciclo de amplificación se repite de manera exponencial dando lugar a la amplificación selectiva de una secuencia de ADN cuando se cuentan con dos oligonucleótidos en posiciones encontradas (**Fig. 3**).

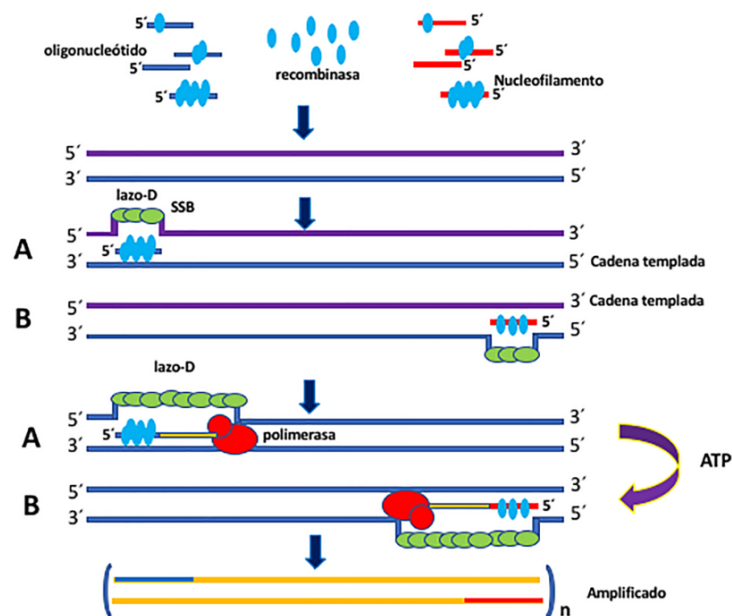


Fig. 3. Ciclo de amplificación de ADN por RPA La reacción de RPA ocupa tres proteínas: recombinasa, proteínas de unión de cadena sencilla (SSB) y una polimerasa con capacidad de desplazamiento de hebra. La recombinasa se polimeriza sobre el oligonucleótido y forma un filamento que busca una secuencia homóloga en el ADN de doble cadena. Una vez localizada la región homóloga, el complejo invade el ADN formando una estructura de lazo D y la cadena sencilla es estabilizada por las SSB. La ADN polimerasa realiza la síntesis de ADN a partir de los iniciadores. A medida que continúa la polimerización, las dos cadenas parentales comienzan a separarse y forman las nuevas hebras.

Es decir, la reacción de RPA asemeja a la reacción de PCR convencional, siendo la diferencia que el paso de desnaturalización mediado por temperatura en el caso de la PCR tradicional es sustituida por la capacidad de desplazamiento de hebra de la ADN polimerasa en esta nueva técnica. El paso de hibridación de los oligonucleótidos en el RPA es mediado por la recombinasa y las proteínas de unión a ssADN. Para un perfecto desempeño de la recombinasa durante la reacción de RPA, se utilizan oligonucleótidos de entre 30 a 35 pb y la longitud de los amplicones varía de entre 200 pb a 300 pb. Para detectar la presencia de secuencias del ADN amplificado se pueden seguir distintas estrategias, desde una tira reactiva hasta un dispositivo electrónico y se puede dar seguimiento tanto en tiempo real como en punto final.

2.- RPA para detección en punto de atención

Para evitar la propagación de virus como el SARS-CoV-2, las pruebas de detección deben de ser efectuadas en el punto de atención y la amplificación de regiones específicas de su genoma permite su fácil identificación. Para ello la amplificación de ácido nucleicos puede implementarse para que rutinariamente sea visualizada en tiras de flujo lateral. Este tipo de tiras se introdujeron al público desde 1984 en la forma de pruebas de embarazo por la compañía Unipath (B 2015, Cheung-Mak, Beni et al., 2016) y su uso se encuentra ampliamente distribuido para detectar sin número de biomarcadores y patógenos por medio de anticuerpos

específicos. Una prueba de flujo lateral físicamente consiste en una almohadilla de muestra, una almohadilla de conjugación, una membrana de nitrocelulosa y una almohadilla de adsorción. La muestra se introduce a la almohadilla de muestra y migra a la almohadilla de conjugación por capilaridad, la cual se encuentra precargada con biomarcadores secundarios, principalmente anticuerpos conjugados con oro coloidal, para una detección visual. Es decir, las pruebas de flujo lateral son inmunoensayos que se detectan a simple vista en la tira reactiva (**Fig. 4**).

La tira de flujo lateral adaptada para visualizar productos amplificados de ADN se fundamenta en la capacidad de los oligonucleótidos para ser conjugados en su extremo 5' por un marcador como fluoresceína (FITC) y la biotina. Para ello, durante la reacción de RPA se utiliza un oligonucleótido etiquetado con biotina en el extremo 5' para amplificar regiones del genoma del SARS-CoV-2 en combinación con un oligonucleótido sin modificar. Estos dos oligonucleótidos amplifican de forma selectiva una región específica del genoma del SARS-CoV-2 por RPA como se aprecia en la **Fig.4**. Para lograr la detección de esta región amplificada se utiliza una sonda etiquetada también en el extremo 5' la cual se encuentra conjugada con fluoresceína. Esta sonda es complementaria al genoma del SARS-CoV-2 amplificado y contiene un sitio abásico en el centro de esta y en su extremo 3'-OH se encuentra ocupada por un nucleótido en forma de dideoxido que imposibilita que esta sonda pueda servir para amplificar. Sin embargo, la

hibridación de la sonda al DNA amplificado sirve como sustrato para una enzima que corta el sitio abásico y por lo tanto elimina el extremo 3'-OH que impide el crecimiento de la cadena. Una vez que la sonda ha sido procesada, esta es amplificada y se crea un nuevo amplicón con el oligonucleótido conjugado el extremo 5' con fluoresceína. De esta manera, el genoma del SARS-CoV-2 es selectivamente amplificado con estos oligonucleótidos modificados. Al colocar la reacción de RPA en la tira de flujo lateral, la muestra conteniendo el ADN amplificado del SARS-CoV-2 migra por capilaridad y pasa por una región que contiene un anticuerpo anti-biotina que atrapa a la hebra de DNA amplificada por el oligonucleótido etiquetado con biotina en el extremo 5' y la sonda etiquetada en su extremo 5' con FITC (Fig. 4). Los anticuerpos anti-FITC se encuentran

situados en línea de prueba de la membrana de nitrocelulosa y también migran por la tira de flujo lateral y se enlazan al extremo 5' de la sonda etiquetada con FITC. Para visualizar estos anticuerpos, típicamente se utiliza oro coloidal conjugado con el anticuerpo anti-FITC. Al migrar por la zona de prueba, el anticuerpo conjugado con oro coloidal se acumula, lo que permite la detección visual. Es por demás evidente que las tiras de flujo lateral tienen la bondad de no requerir de un dispositivo electrónico, generando resultados de inspección visual y que la intensidad de la línea variará dependiendo de la cantidad del producto amplificado. Diversas compañías como Milenia-Biotec (<https://www.milenia-biotec.com/>) han desarrollado estas tiras, las cuales tienen un costo aproximado de \$3 USD. (Ranjan, Parihar et al., 2020).

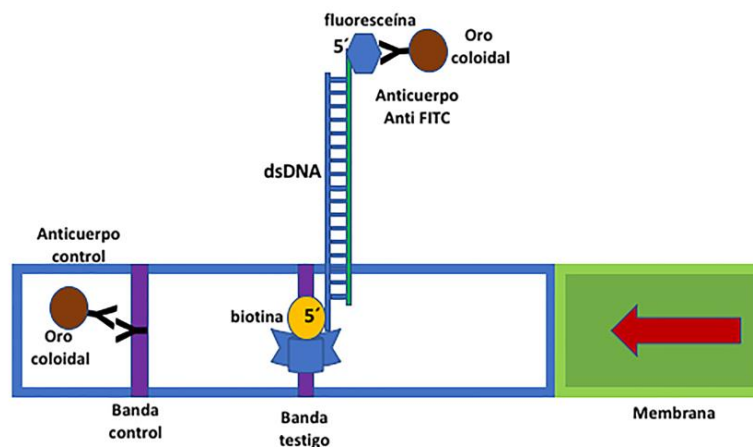


Fig. 4. Tira graduada de flujo lateral para la detección de amplicados de SARS-CoV-2. La muestra es depositada en la almohadilla de muestra que contiene una membrana de nitrocelulosa. La muestra migra por capilaridad y en nuestro caso el ADN de doble cadena lleva acoplado una molécula de biótina en su extremo 5' y la sonda una molécula de fluoresceína también en el extremo 5'. La tira graduada de flujo lateral contiene anticuerpos anti-fluoresceína conjugados con oro coloidal y anticuerpo control. La presencia o ausencia de ADN amplificado se realiza visualmente en la banda o línea testigo.

3.- Optimización de la técnica de RPA para detectar el SARS-CoV-2

Un problema inherente de la técnica del RPA es que las enzimas más utilizadas comercialmente y en la investigación provienen del bacteriófago T4 y estas se desnaturalizan a temperaturas mayores a 60 °C. El genoma del SARS-CoV-2 es un genoma de ARN de cadena sencilla propenso a formar estructuras secundarias lo que dificulta la amplificación y por tal motivo diversos protocolos para su detección utilizan previamente una reversa transcriptasa termoestable para convertir su genoma a ADN a temperaturas cercanas a 55 o 60 °C. Para circunvenir este problema, decidimos utilizar enzimas del proceso de recombinación homóloga de la bacteria termorresistentes (RecA, RecF, RecO, RecR y SSB) y nos dimos a la tarea de clonarlas y purificarlas a homogeneidad (**Tabla 1**), junto con variantes termoresistentes de la reversa transcriptasa murina y la DNA polimerasa I de *Bacillus subtilis*. Como control también nos avocamos a clonar y purificar las enzimas involucradas en al proceso de recombinación homóloga del bacteriófago T4 (UvsX, UvsYy Gp32) (**Tabla 1**). Dado que las recombinasas ocupan un sistema de regeneración de ATP también clonamos y purificamos la creatina cinasa. Como prueba de concepto del desarrollo realizamos una amplificación del gen N del genoma de SARS-CoV-2 utilizando oligonucleótidos marcados con fluoresceína y con biotina que permiten determinar la presencia de SARS-CoV-2 en individuos portadores por medio de un frotis nasofaríngeo.

CONCLUSIONES

La reacción de RPA empleada para amplificar y detectar la presencia del SARS-CoV-2 permite la identificación de su material genómico en tiras graduadas de flujo lateral, con las modificaciones y adaptaciones que hemos realizado este puede ser un acercamiento hacia un protocolo de detección *in situ*, confiable y de bajo costo.

AGRADECIMIENTOS

La implementación de los componentes moleculares para la detección y visualización del SARS-Cov2 es financiada por el proyecto 311960 de CONACYT (LGB) y la ingeniería de la ARNP termo resistente e implementación de las tiras reactivas por el proyecto FINNOVATEG MA-CFINN0926 (AM-A) del Estado de Guanajuato.

REFERENCIAS

- B, O. F. (2015). Lateral Flow Technology for Field-Based Applications-Basics and Advanced Developments. *Top Companion Anim Med* **30**(4): 139-147.
- Baba, M., et al. (2017). Further increase in thermostability of Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase by mutational combination. *Protein Eng Des Sel* **30**(8): 551-557.
- Bleuit, J. S., et al. (2001). Mediator proteins orchestrate enzyme-ssDNA assembly during T4 recombination-dependent DNA replication and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(15): 8298-8305.
- Chan, J. F., et al. (2020). Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-

- 19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*.
- Chen, C. J., et al. (2020). Optimization of the CDC Protocol of Molecular Diagnosis of COVID-19 for Timely Diagnosis. *Diagnostics (Basel)* **10**(5).
- Cheung-Mak, W., et al. (2016). Lateral-flow technology: From visual to instrumental. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **79**: 297-305.
- Corman, V. M., et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* **25**(3).
- Daher, R. K., et al. (2016). Recombinase Polymerase Amplification for Diagnostic Applications. *Clin Chem* **62**(7): 947-958.
- Daley, J. M., et al. (2014). Regulation of DNA pairing in homologous recombination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **6**(11): a017954.
- Del Val, E., et al. (2019). RecA and DNA recombination: a review of molecular mechanisms. *Biochem Soc Trans* **47**(5): 1511-1531.
- Li, X. and W. D. Heyer (2008). Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Res* **18**(1): 99-113.
- Liu, J. and S. W. Morrical (2010). Assembly and dynamics of the bacteriophage T4 homologous recombination machinery. *Virology* **7**: 357.
- Lobato, I. M. and C. K. O'Sullivan (2018). Recombinase polymerase amplification: Basics, applications and recent advances. *Trends Analyt Chem* **98**: 19-35.
- Park, M., et al. (2020). Optimization of primer sets and detection protocols for SARS-CoV-2 of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using PCR and real-time PCR. *Exp Mol Med* **52**(6): 963-977.
- Piepenburg, O., et al. (2006). DNA detection using recombination proteins. *PLoS Biol* **4**(7): e204.
- Ranjan, P., et al. (2020). Biosensor-based diagnostic approaches for various cellular biomarkers of breast cancer: A comprehensive review. *Anal Biochem* **610**: 113996.
- Spiteri, G., et al. (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill* **25**(9).

Plataforma de información geográfica de la UNAM sobre COVID-19 en México

Adrian Ghilardi^{1,2*}, Ilse Ruiz-Mercado^{3,2}, Antonio Navarrete¹, Emily Sturdivant^{1,2}, Roberto Velasco-Segura⁴, Adrián Orozco¹, Iván Franch-Pardo⁵, Alejandra Larrazábal¹, Mariana Gascón⁶, Carolina Teutle Ixehuatl⁷, Paola Salmán⁷, Antonio Vieyra¹

1 Centro de Investigaciones en Geografía Ambiental (CIGA), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Antigua Carretera a Pátzcuaro No. 8701, Col. Ex-Hacienda de San José de la Huerta, Morelia, Michoacán, C.P. 58190, México

2 Laboratorio Nacional de Análisis y Síntesis Ecológica (LANASE), Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad Morelia, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Antigua Carretera a Pátzcuaro No. 8701, Col. Ex-Hacienda de San José de la Huerta, Morelia, Michoacán, C.P. 58190, México

3 Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad Mérida (ENES Mérida), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Carretera Mérida-Tetiz km 4.5, Tablaje Catastral No. 6998, Municipio de Ucú, Yucatán, C.P. 97357, México

4 Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), circuito exterior s/n, Col. Cd. Universitaria, Delegación Coyoacán, Ciudad de México, C.P. 04510, México

5 Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES) Unidad Morelia, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Antigua Carretera a Pátzcuaro No. 8701, Col. Ex-Hacienda de San José de la Huerta, Morelia, Michoacán, C.P. 58190, México

6 Asociación Progreso para México (PROMEX), Camino Viejo a San Blas No. 24, Col. Lindavista, Tepic, Nayarit, C.P. 63110, México

7 Sistemas de Información Geográfica SA de CV (SIGSA), Fresas 27 – 101, Col. Tlacoquemecatl del Valle, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03200, México

*aghilardi@ciga.unam.mx

RESUMEN

A principios del mes de marzo del año 2020, comenzamos a diseñar y desarrollar una plataforma de consulta en línea para el seguimiento espaciotemporal de los casos de COVID-19 en México, y las defunciones asociadas a la enfermedad. Desde el comienzo y hasta la actualidad, el sistema se nutre de información que publican de manera abierta diferentes instituciones del Gobierno de México. En este artículo, resumimos el funcionamiento de la Plataforma de información geográfica de la UNAM sobre COVID-19 (<https://covid19.ciga.unam.mx/>), un sistema completamente automatizado, multilingüaje, y confiable en cuanto a conectividad, que hemos desarrollado para darle seguimiento a la pandemia de COVID-19 en México. Explicamos cómo aporta o cómo se integra nuestra plataforma al universo de sistemas similares que se fueron desarrollando para México por una variedad de actores, desde oficiales y de gobierno hasta independientes en el extranjero. Finalmente, discutimos en qué medida este tipo de plataformas son útiles para la sociedad, en términos de informar versus contener la enfermedad; cuales son las falencias de información más evidentes; y que estrategias de Ciencia Tecnología e Investigación en México deberían fortalecerse desde ahora para desarrollar sistemas geoespaciales epidemiológicos realmente útiles para la sociedad, sabiendo que tarde o temprano, vamos a volver estar en una situación similar, o mucho más drástica aún.

Palabras clave: *COVID-19; geoplataforma; dinámica espacio-temporal; comorbilidades, vigilancia epidemiológica*

ABSTRACT

With the declaration of the COVID-19 pandemic in March 2020, we began to develop a web platform to monitor the spatio-temporal distribution of COVID-19 cases and associated deaths in Mexico (<https://covid19.ciga.unam.mx/>). In this paper, we summarize the operation and design of the resulting UNAM (Universidad Nacional Autónoma de México) COVID-19 geographic information platform, a system that is completely automated, multi-language, and reliable. Inputs to the system are acquired from publicly available datasets distributed by the Mexican government. We explain the unique contribution of our platform in the context of the universe of similar systems that were developed by actors from Mexican government officials to independent parties abroad. We conclude by evaluating the utility of this type of platform to society, in terms of providing information versus guiding public health strategies and we discuss the most apparent limitations of the information. Finally, we suggest strategies to strengthen technology science and research in Mexico to enable the development of geospatial epidemiological systems with great societal value, given the inevitability that a similar or even worse situation will test us in the future.

Keywords: COVID-19; geoplatform; space-time dynamics; comorbidities, epidemiological surveillance.

INTRODUCCIÓN

Nunca antes en el mundo se vio un desarrollo tan diverso y rápido de plataformas geoespaciales para el seguimiento de una pandemia (Boulos and Geraghty 2020, Chande et al. 2020, Dong et al. 2020, Everts 2020, Florez and Singh 2020). Esto se debe básicamente a dos cosas: 1) la disponibilidad de plantillas web, “plugins”, y códigos libres que se comparten con la comunidad internacional y que facilitan el procesamiento, despliegue, y análisis de la información geoespacial, 2) la disponibilidad de datos abiertos que se actualizan día con día (Cuadros et al. 2020, Franch-Pardo et al. 2020, Paszto et al. 2020).

En el caso de México, se desarrollaron una gran variedad de tableros (Apéndice I) con diversidad de variables procesadas, a partir de la base única de datos abiertos¹ integrados con variables geoespaciales de divisiones administrativas (INEGI)² y de población proyectada al 2020 (CONAPO)³. Algunos de estos desarrollos tempranos en México se fueron abandonando porque, sin una automatización completa, se requiere de la intervención humana día con día que puede resultar muy costosa. En algunos casos se optaba por actualizar una vez a la semana, perdiendo el beneficio de la actualización diaria de la base de datos abiertos. El apéndice I lista los tableros disponibles y activos al mes de noviembre de 2020.

Con respecto a la plataforma de información geográfica de la UNAM sobre

COVID-19 en México, a principios del mes de marzo del año 2020 (cuando el avance de la pandemia de COVID-19 sobre México era inminente), la Coordinación de la Investigación Científica de la UNAM (a través de la Dirección del Centro de Investigaciones en Geografía Ambiental -CIGA-), solicitó apoyo para aplicar la experiencia probada del CIGA en procesamiento geoespacial, para desarrollar recursos que fueran de algún tipo de utilidad para la sociedad mexicana frente al nuevo virus. La premisa sonaba importante, pero era a la vez vaga en cuanto a qué productos se requerían y en qué forma deberían ser útiles a la sociedad. Lo primero que se hizo fue mirar hacia el extranjero, en países donde la epidemia ya era un fenómeno de máxima gravedad. Mediante una serie de intercambios con colegas del CIGA, entendimos que un sistema de monitoreo de la dinámica espacio-temporal de los casos de COVID-19 y las defunciones por esta enfermedad, era donde podíamos aplicar nuestra experiencia. La utilidad concreta de tal esfuerzo no quedó clara por varias semanas más, hasta mediados de abril.

El primer paso fue analizar el alcance de los datos que, de manera inédita, se estaban haciendo públicos en tiempo casi-real, y, por otro lado, establecer la mejor manera de expresar de modo espacial la información obtenida, lo que permitiría empezar a conocer patrones espaciales en la distribución de casos de COVID-19 en México.

¹ <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>

²

<https://www.inegi.org.mx/temas/mg/default.html#Descargas>

³ <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050>

Entre los meses de abril y mayo fuimos automatizando todo el proceso mediante códigos escritos en varios lenguajes (R, Python, Bash) debiéndonos adaptar muy frecuentemente a los cambios en formato y ubicación de los datos abiertos que pone a disposición la Secretaría de Salud del Gobierno de México. Actualmente contamos con un sistema 100% automatizado que, además, permite consultas personalizadas desde diversos sectores del gobierno y de la sociedad en general.

En este artículo describimos cómo funciona la plataforma, cuáles son los principales recursos que ofrece, y concluimos con una serie de recomendaciones sobre desarrollos a futuro que pueden ser de gran utilidad, sobre todo para un mejor manejo de la COVID-19 en México en 2021, y eventualmente para otras futuras pandemias o epidemias que afecten al país.

MATERIALES Y MÉTODOS

A las 20 horas de cada día inicia un proceso escrito en el lenguaje de programación de R. Primero, el sistema verifica la fecha de los datos publicados por la Secretaría de Salud en la sección de Datos Abiertos. Cuando detecta la fecha del día actual, descarga los datos sobre incidencia de COVID. Los datos son después incorporados a la tabla de atributos de los archivos de municipios y estados del INEGI, y estimaciones de población del 2020 de la CONAPO. Posteriormente, es calculada cada variable que se presenta en la plataforma (Tabla 1).

Estadísticas a nivel nacional

El programa calcula varias estadísticas agregadas a nivel nacional. Las más relevantes son los cambios de las últimas 3 semanas en casos positivos, defunciones y casos recuperados; los casos activos, positivos acumulados y defunciones acumuladas al día de hoy (i.e. de la última actualización de las 20 horas); los casos acumulados y activos estimados en función de la letalidad esperada, y el exceso de mortalidad. Las defunciones acumuladas, y tasas de letalidad y mortalidad se desagregan por edad.

Estadísticas por municipio y estado

El programa calcula 12 estadísticas para cada municipio y cada estado. Suma los casos recuperados netos, los casos activos, las defunciones y los casos acumulados. Calcula las tasas de incidencia, mortalidad, y la letalidad. Para semanas consecutivas, calcula el cambio absoluto de casos positivos, casos hospitalizados, y defunciones por semana, y calcula el cambio en las tasas de incidencia y mortalidad, además del cambio en el porcentaje de positividad.

El programa también calcula cifras de comorbilidades a nivel municipal y estatal. Para cada municipio, calcula el porcentaje de defunciones confirmadas que padecían obesidad, hipertensión, y diabetes. Además, para cada estado, calcula el porcentaje de defunciones que padecía las tres condiciones de manera concurrente, así como el porcentaje de defunciones que no padecían ninguna comorbilidad. También se muestran los porcentajes estatales para tabaquismo, enfermedad cardiovascular e inmunosupresión.

Las tasas de incidencia por municipio y estado que en 2018 ya padecían obesidad, hipertensión y diabetes, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018) se integra con los datos espaciales.

Vecindad

Para cada municipio sin casos activos en el día actual, el programa evalúa si los municipios vecinos tampoco tienen casos activos. De ser así, el municipio se incluye en la lista de aquellos sin casos activos ni vecindad.

Actualización automática

Una vez procesados, los datos son transferidos a AGOL para después ser leídos y desplegados por el Hub de ESRI. Usando el paquete de Python “overwrite-hosted-features,” desarrollado por Esri, el programa sube cada

archivo local en formato de geodatabase a ArcGIS Online y sobrescribe la capa relevante. Las nuevas versiones de los datos se muestran de forma inmediata en la plataforma. Al final del proceso, los datos mostrados en la plataforma se verifican manualmente utilizando como referencia los datos de CentroGeo y CONABIO.

Distribución paralela de los datos

De manera paralela con lo descrito en el inciso anterior, los datos se sincronizan en un servidor adicional: la base de datos e información geoespacial (con la agregación y análisis arriba descritos), así como los análisis solicitados de manera especial por diversas instituciones académicas, medios de comunicación masiva, y particulares. Toda esta información, actualizada diariamente, se encuentra disponible en <https://covid.repounam.org/data/> para su acceso público.

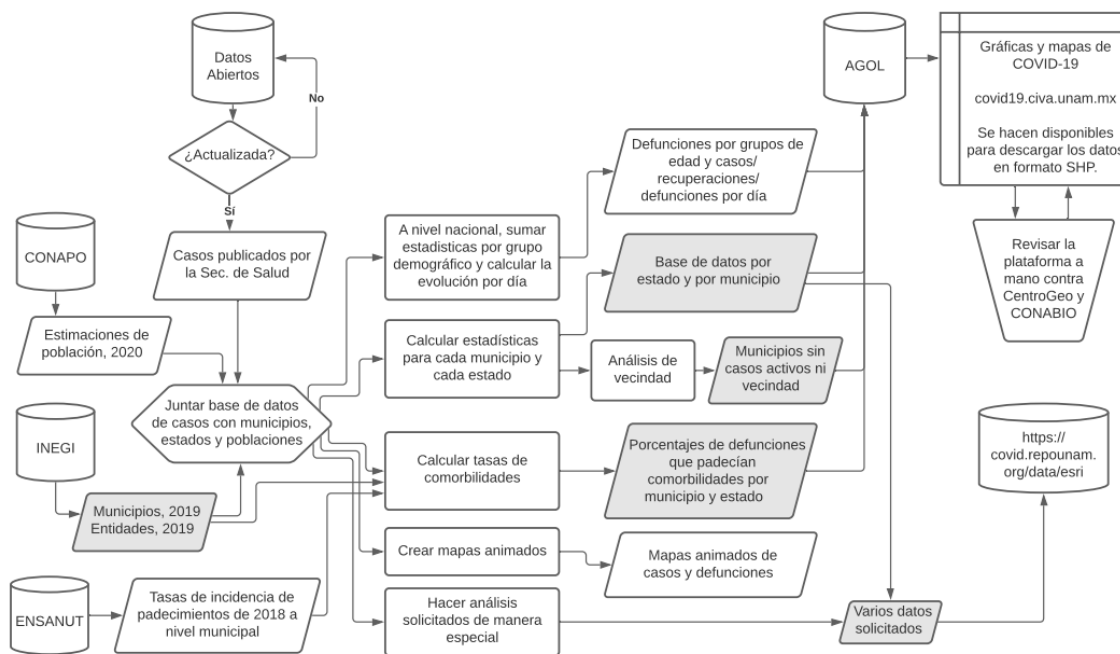


Fig. 1. Diagrama de flujo sobre de cómo funciona el sistema

Artículos

Tabla 1. Definiciones de las variables fundamentales. Se puede notar que las medidas de casos diarios no se consideran las cifras de la última semana por no ser valores definitivos.

Variable	Definición
Casos acumulados	Total de casos con diagnóstico confirmado por laboratorio reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).
Casos activos	Total de casos confirmados al día de hoy, con 14 o menos días desde que iniciaron los síntomas y que no fallecieron.
Casos recuperados	Casos confirmados que después de 14 días de que iniciaron síntomas no fallecieron, y asumiendo que el 80% de los casos confirmados que no fallecen se recupera antes de 14 días, mientras que el 20% restante tarda más tiempo en lograr una recuperación completa.
Casos hospitalizados	Casos confirmados que se encuentran en el hospital el día de hoy.
Defunciones acumuladas	Total de defunciones que cumplen con la definición de caso confirmado.
Casos positivos diarios	El promedio diario de los casos positivos de la penúltima semana.
Casos recuperados diarios	El promedio diario de casos recuperados de la penúltima semana.
Defunciones diarias	El promedio diario de defunciones de la penúltima semana.
Casos recuperados netos	El número de casos recuperados diarios menos los positivos diarios. Un valor positivo significa que se está recuperando más gente de la que se enferma. El valor es el promedio móvil de 7 días.
Tasa de incidencia	Número de casos activos por cada 100,000 habitantes
Mortalidad	Número de defunciones por cada 100,000 habitantes
Letalidad	Número de defunciones por cada 100 casos confirmados. (Porcentaje de casos confirmados que fallecieron.)
Porcentaje de positividad	Porcentaje de casos con prueba diagnóstica que resultaron positivos a SARS-CoV2
Casos acumulados inferidos	Casos acumulados inferidos asumiendo una letalidad real del 0.5 o 1%, y que el total de las muertes por covid19 son registradas. Un subregistro de muertes por covid19 incrementaría este valor.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dinámica espacio-temporal de la epidemia

Desde el comienzo de los casos al presente, la dinámica espacio-temporal de la pandemia se despliega según dos grupos de variables: tendenciales, que integran un

componente temporal, y estáticas, que representan el valor acumulado más actual de la base de datos abiertos.

Las variables tendenciales comparan los casos entre la antepenúltima semana y la penúltima, omitiendo la semana más reciente porque los

Artículos

casos se siguen actualizando día con día, i.e. no son definitivos.

Por su parte, las variables estáticas son los datos acumulados en el tiempo. Pese a incluir los valores de la última semana, estos no se contabilizan hasta pasados varios días, a veces semanas (ver la sección 4 - próximo desarrollos). Las cinco variables que muestran los tableros por municipio y por estados son: 1) Dinámica de casos positivos y 2) defunciones diarias: ¿Están aumentando o disminuyendo en tu municipio? 3) Dinámica de casos recuperados "netos": ¿Se está recuperando más gente de la que enferma? 4) Dinámica de hospitalizaciones: De las personas que resultan positivas, ¿está aumentando o disminuyendo la proporción que requieren de hospitalización? 5) Dinámica de

positividad: ¿Está en aumento el porcentaje de pruebas que resultan positivas?

Las diversas variables tendenciales y estáticas nos permiten dilucidar sobre cómo "avanza" la pandemia en México, exclusivamente a escala estatal o municipal. No disponemos de mejor nivel de detalle porque la base de datos abierta no permite conocer los casos por código postal o colonia, pues esta se filtra desde las bases estatales no abiertas al público que tienen mucha más información, incluida la dirección de residencia de cada caso registrado. A nivel municipal, la evolución de la pandemia ha seguido un patrón espacial agregado, en donde los centros urbanos más importantes, las ciudades de frontera y las turísticas, concentran la mayoría de los casos.

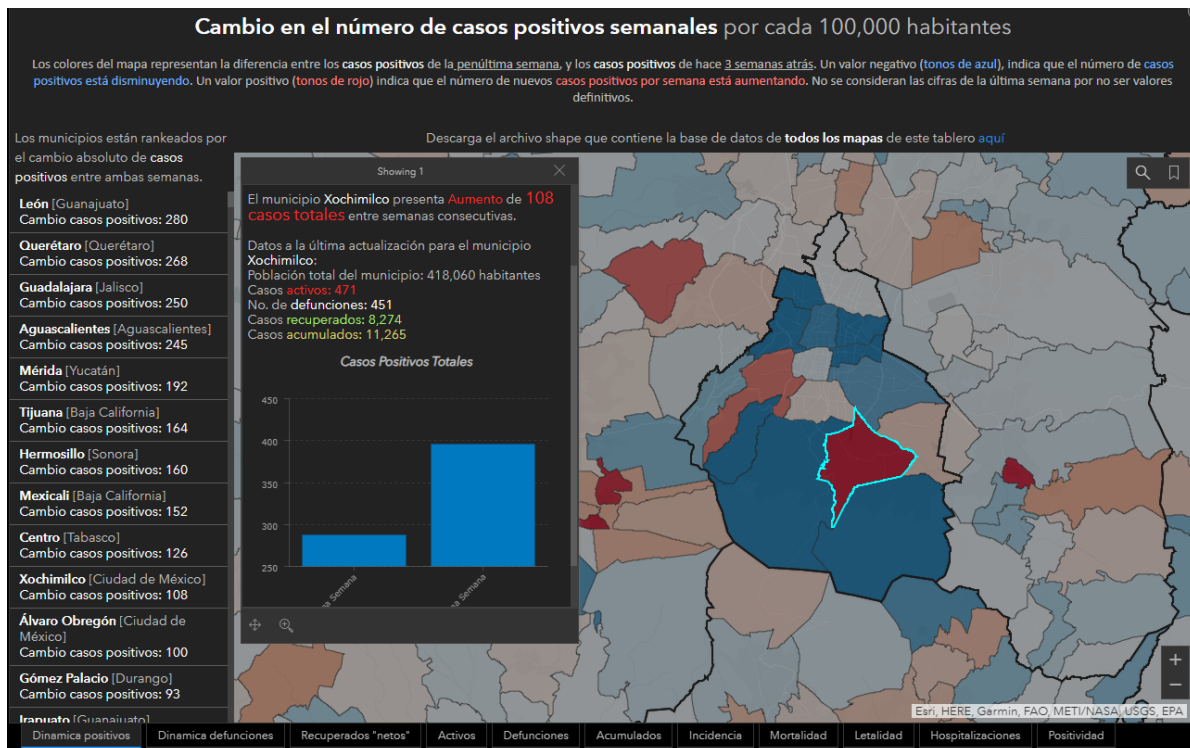


Fig. 2. Cambio en el número de casos positivos semanales por cada 100,000 habitantes

Comorbilidades

Las comorbilidades son padecimientos que coexisten en una persona junto con la enfermedad principal que está siendo objeto de estudio. Las comorbilidades pueden modificar el riesgo de contraer la enfermedad principal, su severidad, complejidad y las complicaciones que esta pudiera acarrear incluyendo el riesgo a morir.

En el caso de COVID-19, las enfermedades cardio-metabólicas fueron las que, desde el inicio de la pandemia, se encontraron con mayor frecuencia en las personas que habían desarrollado una forma severa de COVID (Galvan-Tejada et al. 2020). Ya había evidencia robusta con las epidemias anteriores de otros coronavirus, (SARS en 2003, MERS en 2012 principalmente), de que, padecer diabetes o hipertensión, se asociaba con una mala evolución de la enfermedad por coronavirus y con una mayor mortalidad, además de otros factores, tales como ser hombre o tener edad avanzada (Galvan-Tejada et al. 2020).

Para abril, cuando iniciamos la implementación de la Plataforma, ya estaban apareciendo reportes en la literatura científica que confirmaban que, en China, más de la mitad de los casos severos de COVID-19 tenían una o más comorbilidades, entre las que destacaban hipertensión y enfermedad cardiovascular (Ye et al. 2020). En esas mismas fechas, desde Italia se reportaban las mismas comorbilidades, además de diabetes (Desai et al. 2020, Heffler et al. 2020, Mirani et al. 2020, Novelli et al. 2020). De

Estados Unidos, que apenas iniciaba el franco ascenso en el número de casos y defunciones, se reportaban las mismas, además de obesidad y en algunos estados de ese país tabaquismo, enfermedad renal y asma (Harrison et al. 2020).

Respecto a estos padecimientos, el panorama en salud de la población mexicana no es halagüeño, de manera que consideramos fundamental monitorear la evolución espacio-temporal de las comorbilidades reportadas con mayor frecuencia en las defunciones por COVID-19. Esto, considerábamos, podría alertar a la población con mayor riesgo de tener una evolución grave o desfavorable de la enfermedad. Adicionalmente, creíamos que esa información podría utilizarse en la estimación de la infraestructura hospitalaria que se necesitaría en cada región, pues la prevalencia de estas enfermedades se conocía con resolución estatal, a través de las encuestas de salud nacionales y a nivel municipal a través de los registros de las jurisdicciones sanitarias.

A finales de marzo de 2020, en la conferencia de prensa vespertina, por primera vez, se hicieron públicos, los porcentajes de comorbilidades presentes en las defunciones. Desde el 2 de abril, y con solo 50 defunciones registradas, las tres comorbilidades principales fueron hipertensión, diabetes y obesidad. Hasta la fecha, dichas tres comorbilidades permanecen como las tres principales comorbilidades cada estado de la República Mexicana (ver Figura 3). La cuarta comorbilidad más frecuente varía a nivel estatal.

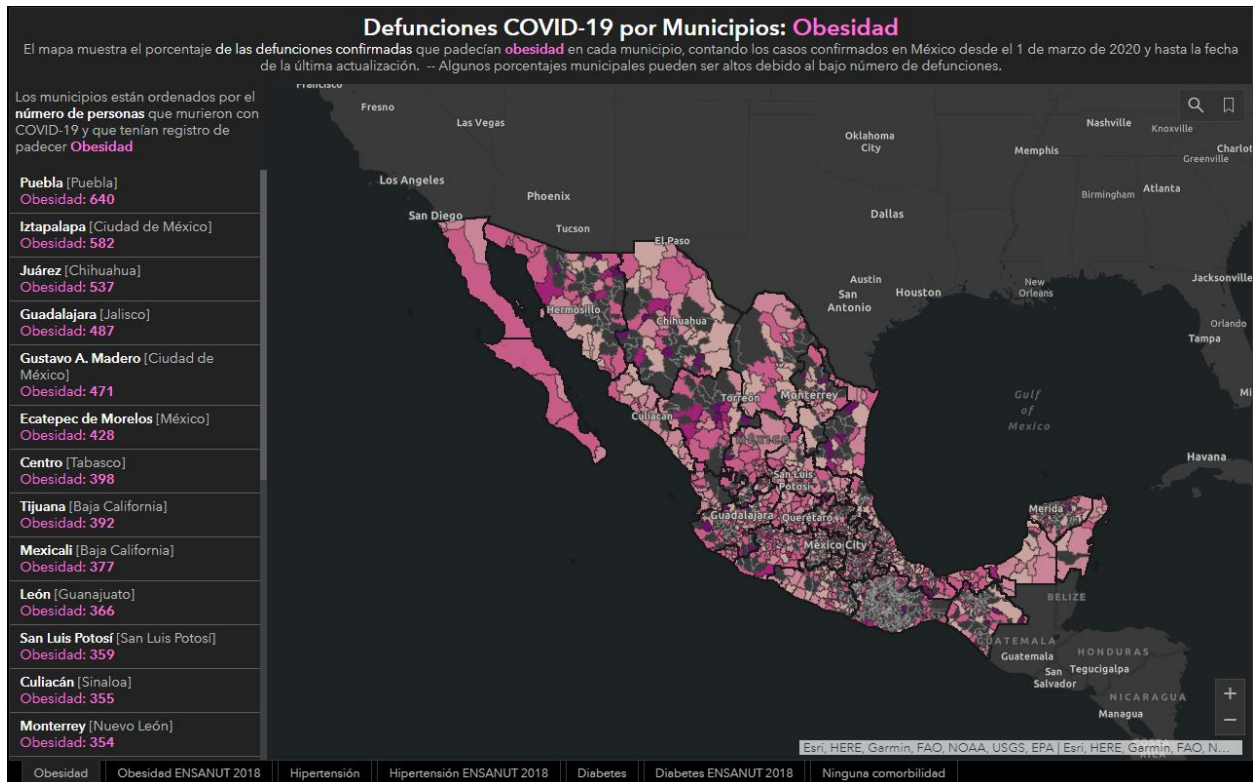


Fig. 3. Porcentaje de las defunciones confirmadas que padecían obesidad en cada municipio.

Tablero de Mexicanos en Estados Unidos (EE.UU.)

Desde el 10 de abril, la Secretaría de Relaciones Exteriores (SRE)⁴ publica semanalmente los datos de connacionales fallecidos en EE.UU. por COVID-19, información que es recabada a través de la red consular mexicana en el país vecino. Estos datos los hemos integrado en un tablero con otros indicadores que nos ayudan a contextualizarlos con la evolución de la pandemia en EE. UU. entre sus diferentes estados. Así, junto a la información de SRE, en la plataforma web incorporamos la población mexicana residente

en cada estado norteamericano, lo que nos permite extraer la tasa de mortalidad por cada 100,000 ciudadanos mexicanos. Incorporamos también los datos totales de contagios y defunciones en EE.UU.⁵, con lo que extraemos el porcentaje de población mexicana respecto del total de fallecidos en cada estado. Por último, para profundizar en la contextualización de los casos de connacionales, agregamos los datos de población hispana contagiada y fallecida en EE. UU.⁶, lo que nuevamente nos permite arrojar el porcentaje de lo que representa las defunciones mexicanas respecto a este sector de la población estadounidense.

⁴ <https://www.gob.mx/sre/es/#2342>

⁵ https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-

updates%2Fcases-in-us.html#cases_casesper100klast7days

⁶ <https://covidtracking.com/race/dashboard>

Los últimos datos publicados por SRE (26 de octubre de 2020) informan que 2.670 mexicanos han fallecido en los Estados Unidos por COVID-19, siendo Nueva York (778) y California (642) las dos entidades con mayor número (juntos representan el 53%). Respecto al total de fallecidos en EE.UU., 225.309 en la misma fecha, los 2.670 mexicanos representan el 1.2%.

Ese 1.2%, por otra parte, y atendiendo al número de habitantes nacidos en México pero residentes en EE.UU., que suponen el 3.75% según el Consejo Nacional de Población (CONAPO)⁷, podemos considerarlo como una cifra significativamente baja, registrando los indicadores más elevados en Wisconsin (3.8%) y California (3.7%). En cambio, en relación a la tasa de mortalidad de mexicanos por cada 100.000 connacionales residentes en el país vecino, comprobamos que es en Washington D.C. donde se obtiene el dato más conspicuo, con 1343 fallecidos por cada 100,000 mexicanos.

Respecto al total de la población hispana fallecida, los datos de SRE suponen un 6%, con las proporciones más elevadas en los estados de Minnesota (40.3% respecto a la comunidad hispana) y Wisconsin (38.4%).

Impacto de la plataforma

La plataforma resulta ampliamente conocida en México y en el extranjero, contando

a finales de septiembre con más de dos millones de visitas. Se encuentra consolidada como una fuente de consulta para organismos gubernamentales y de la sociedad civil, medios de comunicación y ciudadanos⁸. Aun cuando la información se puede revisar también en otras plataformas, o en los datos abiertos que publica el Gobierno de México, la retroalimentación por parte de los usuarios ha permitido identificar que, el carácter universitario de este desarrollo, otorga un grado de confianza que es relevante para muchos ciudadanos interesados en informarse y realizar un seguimiento espacio-temporal de los casos. Para actores tanto ciudadanos como institucionales, también les es de gran utilidad, la convergencia y accesibilidad de módulos, visualizaciones, capas y funcionalidades específicas.

Prueba de ello es que numerosos usuarios de ha puesto en contacto con el equipo de trabajo para solicitar información procesada bajo criterios particulares, e incluso, generar desarrollos específicos. En el mismo sentido, es remarcable que distintos medios de comunicación publican notas, ya no sobre la plataforma, sino que también sobre el resultado de consultas que realizaron en ella, o bien de un análisis posterior que desarrollan con base en dicha información⁹.

⁷ <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050>

⁸ e.g. <https://www.dallasnews.com/espanol/al-dia/mexico/2020/04/15/unam-lanza-plataforma-para-ver-cuantos-casos-de-covid-19-hay-en-cada-estado-de-mexico/>

e.g. <https://www.youtube.com/watch?v=QJ-lhbo6jYE>

⁹ e.g. <https://vanguardia.com.mx/articulo/coahuila-en-top-por-alza-de-covid-19>
<https://www.noticiasdelsoldelalaguna.com.mx/local/coahuila-estado-con-mas-muertes-de-personas-sin-comorbilidades-6022401.html>

Artículos

3.5 Difusión en medios

A fin de comunicar la utilidad y capacidades de la plataforma, se desarrolló una intensa campaña de difusión que comprendió gira de medios, comunicados de prensa, entrevistas con el equipo de trabajo. Estrategias estas que fueron apoyadas desde la Coordinación de la Investigación Científica y la Dirección General de Comunicación Social de la UNAM, y que derivó en más de un centenar de notas, reportajes, entrevistas, menciones y otros formatos en medios impresos, audiovisuales y

electrónicos, con alcance regional, nacional e internacional.

Destacan las menciones, notas y reportajes aparecidas en medios como la Cadena Global de Televisión de China, The Dallas Morning News, Milenio, El Financiero, El Economista, MVS Noticias, El Herald de México, La Jornada, Grupo Fórmula, IMER Noticias, López Dóriga Digital, Imagen Radio, Radio Educación, Reforma, El Sol de México, ADN40, Capital México, W Radio, Sin Embargo, La Octava, Eje Central, Animal Político, TV UNAM, Radio UNAM, entre otros.

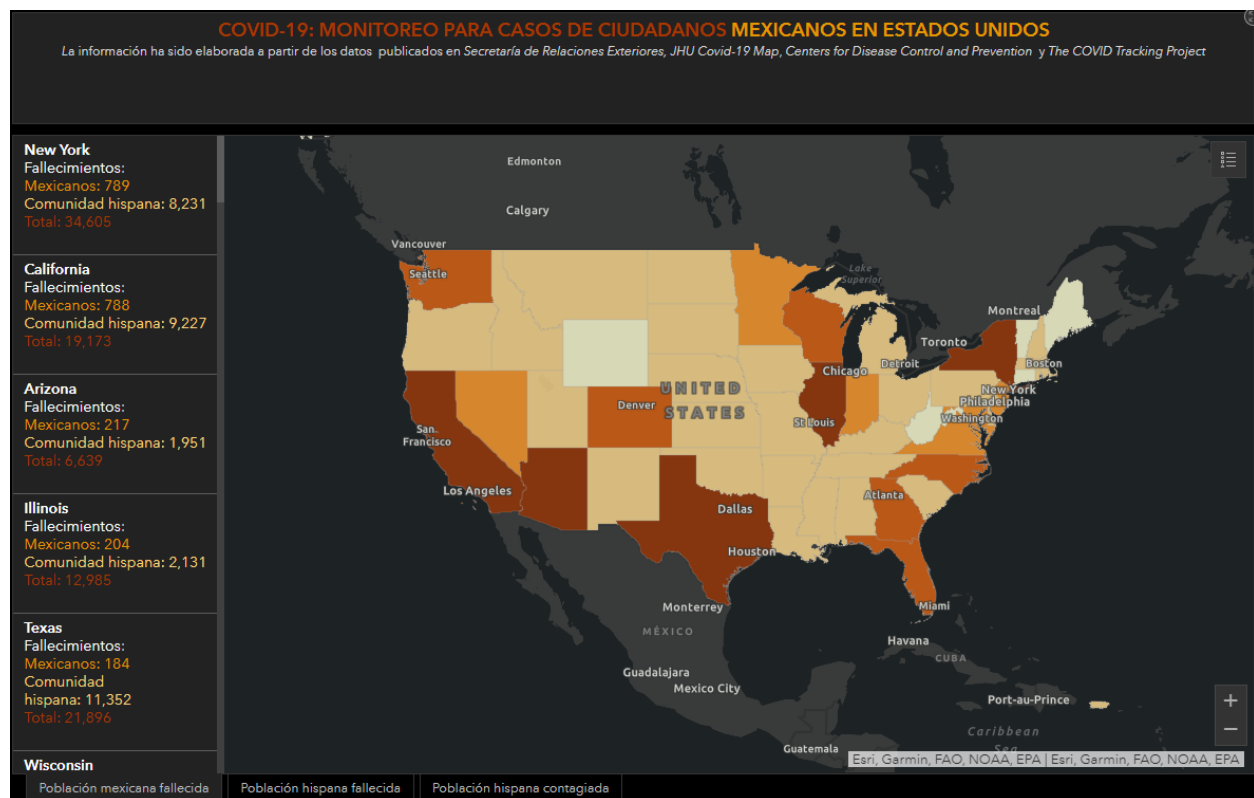


Fig. 4. Monitoreo para casos de ciudadanos mexicanos en Estados Unidos

https://www.zocalo.com.mx/new_site/articulo/por-primera-vez-supera-cifra-de-recuperados-a-la-de-nuevos-contagios-de-cov

Próximos desarrollos

Existen dos problemas principales con el tablero de la UNAM y que comparten las otras plataformas disponibles para México con cobertura nacional: el retraso en los registros y la resolución espacial de la base de datos abiertos.

Estimación de casos al tiempo presente (nowcasting)

Nos referimos al retraso en el registro de los casos en las bases de datos estatales que completan los hospitales notificantes, y que luego se filtra e integra en la base de datos abiertos. Aunque en nuestra plataforma asumimos que es sólo la última semana la que no cuenta con valores definitivos, en realidad los datos no están consolidados en su totalidad hasta dos meses después. Esto representa un problema para las variables tendenciales, porque la penúltima semana tiene menos casos que la antepenúltima simplemente por este retraso, lo que se traduce en una tendencia artificial a la baja. Esto ocurre con todos los análisis en México, y es, a nuestro modo de ver, un problema que habría que solucionar si se quiere tener tendencias certeras en tiempo cuasi real.

Una manera de abordar el problema es evaluando cómo se fueron integrando los casos en los meses pasados, a fin de cuantificar este retraso en el pasado y poder compensarlo en el presente. No es una tarea sencilla y asume, además, que el patrón de retraso es constante en el tiempo. En México existen dos desarrollos relevantes de mencionar que utilizan la técnica de nowcasting, ambos del Instituto Politécnico Nacional: <https://arxiv.org/abs/2007.09800> y

<https://www.monterrey.cinvestav.mx/msantillan/Coronavirus>

Con respecto a la plataforma COVID-19 de la UNAM, sería de suma utilidad comparar las tendencias entre el número reproductivo básico (R_0) usando nowcasting, con las variables tendenciales sin nowcasting, para cuantificar el sesgo que provoca el retraso a nivel municipal.

4.2 Desagregación espacial

Como hemos mencionado más arriba, los datos abiertos que pone a disposición la Secretaría de Salud del Gobierno de México se encuentran por municipio, una unidad cuya resolución espacial es insuficiente para poder proponer recomendaciones precisas dirigidas a los puntos calientes donde se encuentran los casos activos (e.g. restringir la movilidad). Nosotros consideramos que es una estrategia incorrecta no presentar los datos por código postal o colonia para todo el país. Esto se debe en parte a que no es trivial geolocalizar las direcciones de los casos particulares, porque contienen toda una variedad gigantesca de errores. Tales errores se deben depurar para que algunas de las direcciones mal capturadas o con información faltante o contradictoria, puedan ser geolocalizados a nivel de código postal y/o colonia.

En nuestro caso particular, hemos venido solicitando la información de las bases correspondientes desde el mes de mayo, sin recibir respuesta alguna por la Secretaría de Salud del Gobierno de México. Sin embargo, en el mes de Septiembre de 2020 la Secretaría de Salud de Baja California se enteró fortuitamente de nuestros esfuerzos y nos comenzó a

compartir diariamente la base de datos actualizada para el Estado de Baja California. Luego de mucho esfuerzo de programación, logramos geolocalizar exitosamente hasta el 80% de los casos por código postal y por colonia. Con esta información, la Secretaría de Salud de Baja California está desarrollando una estrategia de comunicación y de trabajo en campo para romper cadenas de transmisión, y validar el éxito (o no) contra la estrategia pasada con la información a nivel municipal (Casos por código postal: <https://arcg.is/0r1CDB>; Casos por colonia: <https://arcg.is/1OXanS>).

CONCLUSIONES

¿Cuál debería ser el rol de este tipo de herramientas geoespaciales para contener una epidemia (evitar contagios básicamente), y salvar vidas, sin por ello ahorcar simultáneamente las actividades económicas de un enorme sector de la población?

En primer lugar, se requiere disponer de la información a la mejor resolución espacial posible. Esto permite intervenciones mucho más precisas y que probablemente tienen más probabilidades de cortar cadenas de contagio, más aún si se usan en conjunto con una estrategia de trabajo en campo. La información espacial agregada, aun a nivel municipal, es hasta cierto punto anecdótica. Si bien sirve para informar a la población general, no tiene casi impacto en la contención de la epidemia, como ha pasado con todos los tableros con cobertura nacional de México, incluido el oficial de CONACYT y CentroGeo. México cuenta con la

información de los casos a nivel de la dirección postal de residencia, pero, salvo algunas excepciones (notablemente el caso de la ciudad de México), la información no se hace pública, ni siquiera luego de filtrar todo lo que podría considerarse de carácter sensible.

Es muy relevante mencionar a este respecto que los datos espaciales siempre estarán “incompletos”, es decir, son una muestra: las pruebas son muy incompletas porque no todas las direcciones de residencia se pueden geolocalizar, o inclusive por los retrasos en los registros. El punto esencial es que, si se asume que esta “muestra” no tiene un sesgo espacial significativo, es decir que los casos no registrados se distribuyen de manera más o menos homogénea en el espacio, entonces el resultado no pierde utilidad. En otras palabras, se busca entender en dónde están concentrados la mayoría de casos activos y en dónde están aumentando más rápidamente, conscientes de que el valor representado es una fracción del total de casos reales.

Hay otras dos estrategias geoespaciales que pueden tener mucha utilidad práctica para pandemias futuras. La primera son los sistemas de caso-contacto (*contact-tracing*), que luego de miles de millones de dólares de inversión siguen siendo imprácticos e ineficientes¹⁰. De ninguna manera son inservibles, todo lo contrario, sólo que se requiere de más tiempo para refinarlos para que comiencen a funcionar y puedan ser eventualmente adoptados a nivel planetario.

La otra estrategia son los modelos de diseminación a posteriori, es decir, calibrar

¹⁰ e.g. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-britain-testing/uk-testing-error-wrongly->

[tells-1300-people-they-have-coronavirus-idUKKBN2880CV](https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-britain-testing/uk-testing-error-wrongly-tells-1300-people-they-have-coronavirus-idUKKBN2880CV)

modelos de dispersión geográfica de la enfermedad en función de los datos pasados, y evaluando un conjunto de variables explicativas espaciales (e.g. Franch-Pardo et al. 2020, Verhagen et al. 2020). Notar que esto es muy diferente a los modelos epidemiológicos tipo SIR. Los modelos de diseminación calibrados que resultan en validaciones robustas son útiles para predecir cómo avanzará una epidemia en un contexto geográfico particular (no son extrapolables a otras regiones o países), sobre todo al comienzo de la misma, cuando aún no está extendida por todo el territorio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México (SECTEI) por las ricas discusiones semanales sobre nowcasting y modelos epidemiológicos. Este artículo fue en parte financiado por el proyecto PAPIIT IV100520.

BIBLIOGRAFÍA

Boulos, M. K. N., and E. M. Geraghty. 2020. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr* **19**.

Cuadros, D. F., Y. Y. Xiao, Z. Mukandavire, E. Correa-Agudelo, A. Hernandez, H. Kim, and N. J. MacKinnon. 2020. Spatiotemporal transmission dynamics

of the COVID-19 pandemic and its impact on critical healthcare capacity. *Health & Place* **64**.

- Chande, A., S. Lee, M. Harris, T. Hilley, C. Andris, and J. S. Weitz. 2020. Real-time, interactive website for US-county level Covid-19 event risk assessment. medRxiv.
- Desai, A., G. Voza, S. Paiardi, F. I. Teofilo, G. Caltagirone, M. R. Pons, M. Aloise, M. Kogan, T. Tommasini, V. Savevski, G. Stefanini, C. Angelini, M. Ciccarelli, S. Badalamenti, A. L. De Nalda, A. Aghemo, M. Cecconi, F. Martinelli Boneschi, A. Voza, and C.-t. f. Humanitas. 2020. The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: A retrospective, observational study in Northern Italy. *Int J Cardiol*.
- Dong, E., H. Du, and L. Gardner. 2020. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* **20**:533-534.
- Everts, J. 2020. The dashboard pandemic. *Dialogues in Human Geography* **10**:260-264.
- Florez, H., and S. Singh. 2020. Online dashboard and data analysis approach for assessing COVID-19 case and death data. *F1000Res* **9**:570.
- Franch-Pardo, I., B. M. Napoletano, F. Rosete-Verges, and L. Billa. 2020. Spatial analysis and GIS in the study of COVID-19. A review. *Science of the Total Environment* **739**.

- Galvan-Tejada, C. E., L. A. Zanella-Calzada, K. E. Villagrana-Banuelos, A. Moreno-Baez, H. Luna-Garcia, J. M. Celaya-Padilla, J. I. Galvan-Tejada, and H. Gamboa-Rosales. 2020. Demographic and Comorbidities Data Description of Population in Mexico with SARS-CoV-2 Infected Patients(COVID19): An Online Tool Analysis. *Int J Environ Res Public Health* **17**.
- Harrison, S. L., E. Fazio-Eynullayeva, D. A. Lane, P. Underhill, and G. Y. H. Lip. 2020. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* **17**:e1003321.
- Heffler, E., A. Detoraki, M. Contoli, A. Papi, G. Paoletti, G. Malipiero, L. Brussino, C. Crimi, D. Morrone, M. Padovani, G. Guida, A. G. Gerli, S. Centanni, G. Senna, P. Paggiaro, F. Blasi, G. W. Canonica, and S. W. Group. 2020. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatments. *Allergy*.
- Mirani, M., G. Favacchio, F. Carrone, N. Betella, E. Biamonte, E. Morengi, G. Mazziotti, and A. G. Lania. 2020. Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* **43**:3042-3049.
- Novelli, L., F. Raimondi, A. Ghirardi, D. Pellegrini, D. Capodanno, G. Sotgiu, G. Guagliumi, M. Senni, F. M. Russo, F. L. Lorini, M. Rizzi, T. Barbui, A. Rambaldi, R. Cosentini, L. S. Grazioli, G. Marchesi, G. F. Sferrazza Papa, S. Cesa, M. Colledan, R. Civiletti, C. Conti, M. Casati, F. Ferri, S. Camagni, M. Sessa, A. Masciulli, A. Gavazzi, A. Falanga, L. F. Da Pozzo, S. Buoro, G. Remuzzi, P. Ruggenenti, A. Callegaro, L. D'Antiga, L. Pasulo, F. Pezzoli, A. Gianatti, P. Parigi, C. Farina, A. Bellasi, P. Solidoro, S. Sironi, F. Di Marco, S. Fagioli, and H. P. G. C.-S. Group. 2020. At the peak of Covid-19 age and disease severity but not comorbidities are predictors of mortality. Covid-19 burden in Bergamo, Italy. *Panminerva Med*.
- Paszto, V., J. Burian, and K. Macku. 2020. COVID-19 data sources: evaluation of map applications and analysis of behavior changes in Europe's population. *Geografie* **125**:171-209.
- Verhagen, M. D., D. M. Brazel, J. B. Dowd, I. Kashnitsky, and M. C. Mills. 2020. Forecasting spatial, socioeconomic and demographic variation in COVID-19 health care demand in England and Wales. *BMC Med* **18**:203.
- Ye, C., S. Zhang, X. Zhang, H. Cai, J. Gu, J. Lian, Y. Lu, H. Jia, J. Hu, C. Jin, G. Yu, Y. Zhang, J. Sheng, and Y. Yang. 2020. Impact of comorbidities on patients with COVID-19: A large retrospective study in Zhejiang, China. *J Med Virol*.

Aportaciones del laboratorio de Ingeniería de Bioprocesos y Nanobiotecnología frente a la pandemia de COVID19

Ana C. Alcalá*, Daniel Barreto, Martha Contreras, Michelle Gutiérrez, Vanessa Hernández, Ana R. Pastor

*Todos los autores aportaron en igual medida a la elaboración de esta revisión.

El orden de aparición es estrictamente alfabético.

El trabajo fue autorizado por la Dra. Laura Palomares

Instituto de Biotecnología, UNAM

e-mail: acalcala@ibt.unam

Desde finales del año pasado, comenzamos a tener noticias de una enfermedad respiratoria que estaba atacando masivamente a la población de la lejana provincia de Wuhan en China, causando afecciones respiratorias en gran parte de la población y la muerte de otro tanto de forma acelerada. Un par de meses después, el agente causal de esta afección ya había sido identificado como el Coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo o SARS-CoV-2. Debido a su origen viral, esta enfermedad se denominó como la enfermedad causada por coronavirus reportada por primera vez en el año 2019 o por sus siglas COVID19. En cuestión de un par de meses, esta enfermedad ya se había diseminado en gran parte de la población mundial y 5 meses después todo el mundo ya se encontraba sumergido bajo los embates de esta inesperada afección. Debido a la alta incidencia de la COVID19, esta paso rápidamente a ser catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia. Las altas tasas de cuadros respiratorios graves que se presentaba en los pacientes afectados

rápidamente atraparon la atención de todos los entes de salud así como de la comunidad de científicos a nivel mundial, los cuales dejaron de lado sus investigaciones principales para aplicar su experiencia en tratar de entender todo lo relacionado con esta enfermedad. Así, se obtuvieron rápidos avances en relación al mecanismo de infección, la estructura exacta del virus, entre otros aspectos. El primer caso de COVID19 en México se reportó a finales del mes de febrero, desde ese entonces, el incremento sostenido en el número de casos nos asemejaba a otros países en los que la evolución de la pandemia se perfilaba como indetenible. Ante este panorama, en nuestro laboratorio decidimos que debíamos comenzar a aportar desde nuestra área de experiencia a la generación de bioherramientas que ayudaran a contender con la progresión de la COVID19 en el país. Motivados, nos enfocamos en 4 grandes áreas: desarrollo de un candidato vacunal, desarrollo de técnicas diagnósticas y producción de proteínas recombinantes del SARS-CoV-2. Estas tres áreas, dieron lugar al establecimiento de colaboraciones tanto con otros grupos de investigación como con

el sector empresarial. A continuación, ampliaremos brevemente en que consiste nuestro trabajo en cada una de estas áreas.

El Laboratorio de Ingeniería de Bioprocesos y Nanobiotecnología se encuentra ubicado en las instalaciones del Instituto de Biotecnología de la UNAM en la hermosa Ciudad de Cuernavaca en el Estado Morelos. Este laboratorio, liderado por la Dra. Laura Alicia Palomares Aguilera junto con el Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich, está conformado por más de 30 personas entre los que se encuentran: 1 Investigador Asociado, 3 Técnicos Académicos, postdoctorantes, estudiantes de pre y postgrado pertenecientes a diferentes instituciones de nuestro país, así como de profesionistas de alto nivel contratados para ejecutar los convenios de colaboración que se establecen exitosamente desde hace muchos años con diferentes sectores de la industria biotecnológica. Es el foco principal de este laboratorio la biotecnología, en este se desarrollan diversos trabajos que contribuyen a fortalecer tanto el área académica como la industrial. Las líneas en las que se basa el trabajo en nuestro laboratorio comprenden: establecer estrategias para el mejoramiento de la producción de biomoléculas desde cultivo de células animales o de insecto, desarrollo y producción de candidatos vacunales para infecciones virales, desarrollo de metodologías diagnósticas, estudio del mecanismo de infección de diversos agentes virales, entre otros.

Desarrollo de un candidato vacunal

El SARS-CoV-2 tiene una tasa de mortalidad que va del 0.5 al 1%, es decir, de 5 a 10 personas mueren por cada 1000 habitantes. Sin embargo, estos porcentajes se incrementan en personas mayores de 65 años y en personas con enfermedades preexistentes como hipertensión, obesidad y diabetes, llegando a ser superior al 10%. Aunque, en comparación con otros virus respiratorios, la mortalidad que causa este virus es menor, su tasa de contagio es mayor, por lo que pudiera existir una alta cantidad de casos y personas transmisoras, dando como resultado que el número de muertes sea más alto. Por lo anterior, la necesidad de contar con una vacuna específica para este virus es imprescindible. Actualmente se están desarrollando diferentes tipos de vacunas en el mundo. Entre estas, están las basadas en la utilización del virus completo el cual es inactivado mediante métodos químicos o físicos para que no sea capaz de replicarse en el organismo, otras creadas a partir del material genético del virus o ARN y aquellas en las que mediante la tecnología del ADN recombinante se producen sólo las proteínas del virus o partes de estas, con las cuales se formula la vacuna. Este último tipo de vacunas se consideran más bioseguras ya que no se utiliza el virus nativo sino solo las proteínas estructurales para levantar una respuesta inmunitaria protectora en los individuos. En este sentido, la proteína spike (S) que conforma la superficie de las partículas del SARS-CoV-2, ha sido descrita y caracterizada como la proteína más idónea para este tipo de vacunas debido a que esta es la responsable de estimular la

producción de anticuerpos capaces de neutralizar al virus así como de interactuar con moléculas receptoras ubicadas en la superficie de las células de diferentes órganos como: pulmón, riñones, células sanguíneas, corazón, hígado y tracto gastrointestinal para que luego el virus pueda ingresar y replicarse en estas. La región que reconocen las moléculas receptoras en la proteína S se denomina región de unión al receptor o RBD. A través de la RBD, la proteína S hace contacto de manera específica con el receptor ACE2 el cual es ubicuo en los órganos ya mencionados, por lo que el virus tiene una amplia variedad de células donde reproducirse. Adicionalmente, este dominio RBD ha sido ampliamente caracterizado y se conocen en detalle los aminoácidos que intervienen en la interacción entre la RBD y el ACE2. ¿Y por qué es importante para nosotros conocer específicamente cuáles son los aminoácidos involucrados en esta unión?. Por un lado, debido a que secuencias cortas de estos aminoácidos representan epítomos naturales que podrían estimular la producción de anticuerpos neutralizantes y, por otro, debido a que conociendo a los aminoácidos que hacen contacto con el receptor ACE2, se pudiera producir uno o varios anticuerpos específicos que reconozcan y bloqueen esta unión. Debido a que en nuestro laboratorio contamos con amplia experiencia expresando y produciendo vacunas recombinantes basadas en la producción de proteínas o expresando pequeños péptidos, comenzamos a trabajar en el diseño y producción de una vacuna recombinante basada en la utilización de pequeños

péptidos de la RBD. Para lograr esto, hemos seleccionado mediante análisis computacionales, pequeños péptidos con tamaños de entre 15 y 24 aminoácidos. Debido a su pequeño tamaño, estos péptidos pudieran no funcionar adecuadamente como estimulantes eficientes del sistema inmune y además, su estabilidad podría verse comprometida. Para solventar estos inconvenientes, estos péptidos se expresaron en una plataforma que permite el despliegue eficaz de péptidos pequeños y a su vez sirve de vehículo que estimula de manera eficiente la respuesta inmune. Esta plataforma son las cápsides de virus adenoasociados (VAA). De manera breve, la cápside de virus VAA está formada por las proteínas VP1, VP2 y VP3, que se ensamblan de manera simétrica, formando una estructura de forma icosaédrica. Dentro de la secuencia de aminoácidos de estas tres proteínas, existe una región donde es posible la inserción de péptidos o epítomos de interés y éstos pueden ser desplegados en los vértices de este icosaedro. De esta manera, podemos tener decenas de copias de los péptidos en cada vértice y presentarlos de manera eficiente al sistema inmune. Para la producción de cápsides con el despliegue de péptidos se utilizan cultivos de células de insecto y un vector viral recombinante, llamado baculovirus (BV), que contiene los genes de las proteínas estructurales de VAA con la inserción de los péptidos de interés. Las células de insecto son cultivadas e infectadas con los BV recombinantes. Una vez que se verifica la producción de las partículas de VAA, se purifican y son utilizadas para la inmunización de ratones con la finalidad de

comenzar a evaluar si este candidato vacunal es capaz de desencadenar una respuesta inmune específica frente a los péptidos desplegados en este sistema. Estas primeras evaluaciones en ratones se conocen como fase preclínica, en la que el principal objetivo es caracterizar si hay una adecuada producción de anticuerpos además de identificar si existen reacciones secundarias o efectos tóxicos en los animales con la finalidad de medir la seguridad y eficacia de la vacuna. Actualmente, nuestro candidato vacunal en sus diferentes versiones, se encuentra siendo evaluado en esta fase preclínica. Aunque aún nos quedan retos importantes por enfrentar en el proceso de evaluación de esta vacuna, contamos con el compromiso, esfuerzo y conocimiento de un equipo de personas altamente capacitadas con el que esperamos avanzar de manera positiva hacia la formalización de esta propuesta vacunal.

Desarrollo de técnicas diagnósticas para la detección de la infección reciente o pasada por SARSCoV-2.

Durante esta pandemia de COVID-19, se torna muy importante identificar si las personas son portadoras de una infección activa, si no lo son o ya lo fueron. Determinar cualquiera de estos tres estatus en la población permite hacer el seguimiento clínico de pacientes, control epidemiológico, además conocer estadísticas que permitan entender y predecir el comportamiento de la enfermedad. Una de las propuestas de nuestro grupo de investigación junto con el apoyo del Consejo de Ciencia y Tecnología

del Estado de Morelos, fue trabajar en un método para detección en suero de anticuerpos específicos que se producen frente a la presencia del SARSCoV-2 como un proceso de defensa natural de nuestro organismo. Una vez que nuestro sistema inmunitario reconoce la presencia de agentes extraños como el SARSCoV-2 o algunas de sus proteínas, este es capaz de producir unas moléculas llamadas anticuerpos, los cuales serán actores importantes en el proceso de protección frente al virus ya que pueden actuar como moléculas neutralizantes de virus y causar la inhibición de la infección. Debido a que algunos tipos de anticuerpos pueden permanecer por mucho tiempo en el organismo o bien ser producidos como defensa frente a una segunda infección por células de memoria, estos también pueden protegernos de reinfecciones total o parcialmente. Aunque tanto la duración como la capacidad protectora de los anticuerpos frente al SARS-CoV2 aún permanecen en estudio, si tenemos la certeza de que se producen anticuerpos de dos clases. Estas clases de anticuerpos son los IgM e IgG. Los IgM son los primeros anticuerpos que genera el organismo, se presentan en circulación por cortos periodos de tiempo generalmente entre 7 y 14 días, por lo que identificar estos anticuerpos es de gran utilidad cuando se desea diagnosticar una infección activa o muy reciente. Por otra parte, los IgG aparecen en etapas tardías de la enfermedad, generalmente después de la segunda semana del contacto con el virus. Sin embargo, estos anticuerpos permanecen en el organismo durante algunos meses y pueden utilizarse para la

identificación de personas que ya padecieron la enfermedad. Aprovechando esta generación de anticuerpos IgM e IgG dirigidos al SARS-CoV-2 en etapas diferentes en el contexto de la infección, se desarrolló una técnica para su identificación denominada: “ensayo de inmuoadsorción ligado a enzimas” o mejor conocido como ELISA. El ensayo propuesto, es una adaptación del método publicado previamente por el grupo de investigación del Dr. Florian Krammer de la Escuela de Medicina Icahn del Hospital Monte Sinai de Nueva York. Este ELISA está dividido en dos fases: la primera, es una prueba de escaneo, en la que es posible evaluar un número considerable de muestras e identificar pacientes presuntos positivos y la segunda, en la que se realiza una prueba confirmatoria que proporciona información sobre el título o la cantidad de anticuerpos presentes en el paciente. El análisis, se realiza fijando a la proteína RBD del virus como antígeno viral a una placa de ELISA. Posteriormente, se colocan las muestras del suero obtenido de la sangre de los pacientes. Si un paciente tuvo contacto con el virus SARS-CoV-2 y presenta anticuerpos, estos se unirán a la RBD. A continuación, es retirada la muestra de los pacientes para eliminar con ella los anticuerpos inespecíficos no unidos y se coloca un anticuerpo secundario. Este anticuerpo puede ser de dos tipos de acuerdo su especificidad, aquel que reconoce los anticuerpos de clase IgM o de IgG. Estos anticuerpos secundarios están unidos a una enzima que en presencia de un sustrato adecuado generara una reacción colorimétrica que puede ser cuantificada

utilizando un dispositivo electrónico. Dentro de las consideraciones que se incorporaron para la ejecución de esta técnica, se contempla la inactivación del virus SARS-CoV-2 en las muestras mediante calor previo a su manipulación, para así brindar seguridad a quien la ejecuta. Como ventajas, el ELISA desarrollado es una técnica diagnóstica de bajo costo, ya que la proteína RBD utilizada es producida en nuestro laboratorio y los resultados son obtenidos para una gran cantidad de muestras en menos de 48 horas. Sin embargo, se encuentra limitada a los niveles de anticuerpos, los que resultan variables entre individuos. Para efectos de la evaluación de este ELISA, se ensayaron muestras de pacientes positivos y negativos (gentilmente donadas por los doctores Constantino López del Instituto Mexicano del Seguro Social y Jesús Martínez del Instituto Nacional de Salud Pública y el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, previamente analizadas mediante la técnica molecular de referencia, la transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), mediante la cual se determina la presencia del virus en las muestras. Como resultado de la evaluación, se obtuvieron altos niveles de especificidad y sensibilidad, lo que le otorga confiabilidad al ELISA para el diagnóstico de infecciones en curso o pasadas. La aplicación principal de esta prueba no solo se limitará a la determinación del estatus presente o pasado de una infección por SARSCoV-2, sino además será utilizada para hacer un seguimiento a lo largo del tiempo en la población para conocer la duración de la circulación de los

anticuerpos luego de la infección. Adicionalmente podrá ser aplicada para monitorear la respuesta de anticuerpos en pacientes luego de la aplicación de una vacuna.

Producción de proteínas recombinantes del SARS-CoV2 como bioherramientas.

Con la finalidad de ser utilizadas en el ELISA descrito anteriormente y haciendo uso de nuestra amplia experiencia en la producción de proteínas recombinantes, nos dedicamos a la producción de las proteínas RBD y S. Para la producción de estas proteínas, utilizamos la tecnología del ADN recombinante la cual nos permite inmovilizar el gen que porta la información necesaria para que estas proteínas puedan ser producidas sin necesidad de manipular el virus. En particular, la secuencia de ADN que expresará ambas proteínas virales es integrada en un tipo de vehículo llamado plásmido el cual facilita que el material genético sea introducido a las células para que, con la maquinaria celular se produzcan las proteínas. Los plásmidos utilizados con las secuencias genéticas de tanto de la proteína S como de la RBD fueron donados por el Dr. Florian Krammer (Hospital Monte Sinaí, Nueva York, EUA). Para la expresión de estas proteínas, se pueden escoger distintos tipos de células provenientes de diferentes organismos (mamíferos, insectos, bacterias). En nuestro caso, dado que era necesario que ambas proteínas conservaran algunas modificaciones luego de que son producidas, como por ejemplo, la adición de ciertos tipos de glicanos o azúcares, escogimos algunos tipos celulares que generan patrones de

glicosilación similares a los de humanos. La expresión de estas proteínas en las líneas celulares escogidas se realizó de dos maneras: transitoria y estable. Para la expresión transitoria, se utilizó la línea celular de riñón de embrión humano (HEK293T) donde la proteína se produce de manera temporal en un lapso de entre 48-72 horas. Este tipo de expresión genera un bajo rendimiento de proteína debido a que la cantidad de plásmido que generará a las proteínas recombinantes que puede ser introducido a la célula también es baja. Para la expresión estable, se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) las cuales son crecidas en suspensión para generar una mayor producción de las proteínas RBD y S debido a que las concentraciones celulares que se alcanzan son mayores y adicionalmente sus costos de mantenimiento son bajos. En esta modalidad, se manipula el plásmido a ser insertado para que, al ser introducido en las células, este sea capaz de insertarse en el genoma de las células de manera estable y de esta manera lograr que se produzcan las proteínas de interés de manera continua por mucho tiempo. Para la expresión de ambas proteínas (S y RBD) optamos por realizar ambos tipos de expresión, aunque la producción a gran escala se lleva a cabo utilizando el sistema estable. Para cubrir otras fuentes de obtención de las proteínas S y RBD, estandarizamos otro sistema de expresión de proteínas recombinantes denominado sistema célula de insecto-baculovirus, el cual es ampliamente utilizado en nuestro laboratorio. En este sistema se utiliza un virus llamado baculovirus que naturalmente infecta insectos y otros

invertebrados. En este sistema, el material genético de interés se inserta en el genoma modificado del virus generando así un virus recombinante que al infectar a la célula de insecto, expresa la proteína. Este sistema al igual que las células CHO presenta la ventaja de ser fácilmente escalable dado que ambos tipos celulares crecen en suspensión.

Colaboración con empresas y otros grupos de investigación

Nuestro grupo de investigación se ha caracterizado por tener una estrecha relación con las empresas farmacéuticas para el desarrollo de procesos basados en cultivos de células procariotas, eucariotas inferiores y superiores durante más de 20 años. Cuando se presentó la pandemia del COVID-19 el grupo de investigación estaba involucrado en proyectos de desarrollo de estrategias racionales de producción de proteínas multiméricas las cuales tienen un importante potencial como vacunas contra diversos virus (rotavirus e influenza) y en el desarrollo de bioprocesos para la producción de proteínas humanas recombinantes. Nuestro grupo ha establecido colaboraciones con el Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI) del Instituto Nacional de Salud Pública, en un proyecto que tiene como objetivo la identificación y producción de anticuerpos monoclonales humanos anti-SARS-CoV2 con potencial terapéutico y profiláctico. La participación de nuestro grupo consiste en el desarrollo del proceso de producción y caracterización exhaustiva de estos anticuerpos. Por otra parte, establecimos una importante colaboración

con el Laboratorio Nacional para la producción y Análisis de Moléculas y Medicamentos Biotecnológicos (LAMMB) con el objetivo de validar métodos de rápidos de diagnóstico, novedosos o mejorados para la detección tanto del SARS-CoV-2 como de los anticuerpos que se generan frente a este.

Por último y no menos importante, es necesario mencionar que en los diferentes proyectos de investigación, así como en las diferentes colaboraciones mencionadas en el presente artículo se contempla en todo momento la formación de recursos humanos altamente especializados, lo que sin duda redundará en el fortalecimiento de la planta científica y técnica capaces de aportar en los diferentes campos de acción de la biotecnología. La ocurrencia de esta pandemia generada por la circulación del SARS-CoV-2 en la población, nos ha hecho replanificar todas nuestras actividades y priorizar aquellas que estén enfocadas en ayudar a contender con esta crisis sanitaria. Sin embargo, a la par estamos ganando una experiencia invaluable como grupo de investigación biotecnológica en el que estamos comprometidos en mejorar cada vez más nuestros procesos para que alcancen los estándares de calidad más altos tanto a nivel nacional como internacional y de esta manera poder ofrecer desarrollos y procesos que contribuyan a contender con esta crisis sanitaria y a su vez sentar las bases que nos permitan estar preparados para hacer frente, desde nuestra amplia área de especialidad, a futuras emergencias de la manera más rápida y eficiente posible.



www.smbb.com.mx