

La vacuna coronaviral canina y el itraconazol como soluciones para el covid-19: Comprensión Integral de una Zoonosis Pandémica desde el Modelo Una Salud

Ricardo Roa-Castellanos DMV PhD*
Correo: roacastellanos@gmail.com
Recibido 06-20-20 Aprobado 06-30-2020

Resumen

La pandemia causada por el Coronavirus-19 ha retado a la humanidad de manera integral. Las afectaciones sanitarias, sociales, económicas y políticas debían exigir una aproximación proporcional, es decir, transversal e integrativa liderada por los profesionales más idóneos para el tipo de episodio epidemiológico: los Médicos Veterinarios. No obstante, esta profesión ha estado excluida y auto-excluida en gran medida del respectivo manejo sociopolítico en la mayoría de países. En este artículo se explica porque dos de las soluciones, el uso de la vacuna coronaviral para caninos y el Itraconazol en portadores confirmados, pueden concluirse como una alternativa válida al hacer un análisis exhaustivo de esta patología viral que se ha descubierto también es multisistémica como en casos veterinarios comparativos.

Palabras Clave: Transdisciplinaria, coronaviral canina, multisistémica, auto-excluida, Itraconazol

Abstract

Covid-19 pandemics has challenged mankind in many aspects. Health, economy, social and politics issues should be approached through transdisciplinary perspectives. The most remarkable discipline, however, remain to be Veterinary Medicine considering the infection is a zoonotic event. Nonetheless, this field of knowledge has been excluded and even self-excluded in its public management for multiple countries. This paper explains why the use of cross immunity by using the coronaviral canine vaccine and Itraconazol are useful measures with minimal or none deleterious effects facing this multisystem infection that resembles veterinary pathophysiology in comparative cases.

Key Words: Transdisciplinar, coronaviral canine vaccine, Itraconazol, multi-system, self-excluded,

*Ricardo Castellanos MV, Mg, MSc, PhD .Director del Instituto de Estudios Ambientales UNIAGRARIA

Introducción

Pese que la ley es para el hombre y no el hombre para la ley, la rigidez de gran parte de la normativa ha implicado casi que una camisa de fuerza para el desarrollo científico en la respuesta a emergencias de cara a la infección coronaviral-19.

Por ejemplo, ante los anuncios populares de vacunas contra el Covid-19, es preocupante que a nivel científico un *Ensayo Clínico para vacunas*, de forma

estándar, dura normativamente en su **Primera Fase (I)** de *Seguridad e Inmuno-genicidad*, de 9 a 18 meses. La **Segunda Fase (II)** o de *Establecimiento de rango de dosis*, tarda 2 años. La **Tercera Fase (III)**, al ser la *Aplicación experimental masiva* dura varios años¹, con 10.000 a 50.000 individuos experimentales, lo cual suma la demora -de meses- para reclutar tal cantidad de individuos, y se adiciona en tiempo, a que el parámetro de seguimiento debe prolongarse por 2 a 3 años, de acuerdo con la OMS, hasta tener total aprobación lo cual lleva los tiempos al absurdo mientras centenares de gentes están muriendo asfixiadas en este mismo instante en que escribo². No hay tanto tiempo, ni poder institucional o económico, para resistir tanto tiempo a futuro en pruebas inciertas.

Con base en lo anterior, puede decirse que las mediáticas noticias sobre el país generador de la epidemia, **China**, cuyas autoridades dicen ya contar con una “*vacuna exitosa*”³, El factor tiempo, en

todo caso, revela que deben instaurarse nuevas acciones en pro de la supervivencia. La Bioética, elemento transversal de este escrito, fue definida como la *Ciencia de la Supervivencia* por su padre estadounidense, V.R. Potter.

Si bien existen prometedoras opciones de generar vacunas puntuales, lo cierto es que estas clases de promesas se han dado también para la *Malaria* desde inicio del Siglo XX, o para *el SIDA, desde 1996*⁴, sin que para 2020 exista ninguna de ellas, en la realidad, con el necesario éxito poblacional masivo.

En este sentido, la salvaguarda de libertad a la generación de respuesta efectiva debe ampararse en los mandatos de los *Principios de Precaución y Responsabilidad*, en el *Numeral 37 de la Declaración de Helsinki*, proferida por la Asociación Médica Mundial sobre intervenciones, aún no probadas en la práctica clínica, de cara a una Pandemia en curso con delicadas consecuencias como esta, y a nivel colombiano en la *Ley Estatutaria 1751 de 2015* (Art. 17), la Resolución 1885 de 2018 y la Resolución 617 de 2010.

La balanza de pesos y contrapesos bioéticos, de cualquier modo, en la toma de decisiones es clara cuando unas posibilidades determinan pocos o nulos daños versus daños catastróficos que exigen estados de excepción en cumplimiento normativos usuales para originar respuestas eficientes.

Principio de precaución: de las definiciones a la práctica

Bajo esta luz, los enfoques precautorios, que configuran el llamado *Principio de Responsabilidad (PR)*, utilizan

¹ URL (18-03-2020): <https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/jcav-aep2013-11.pdf>

² URL (18-03-2020): https://www.who.int/biologicals/publications/clinical_guidelines_ecbs_2001.pdf?ua=1 [Página 27]

³ URL (18-03-2020): https://www.clarin.com/mundo/china-anuncio-desarrollo-exito-vacuna-coronavirus-lista-ensayos-clinicos_0_gDx9X7Dz.html; <https://www.infobae.com/america/mundo/2020/03/17/china-dice-haber-desarrollado-con-exito-la-vacuna-contra-el-coronavirus-y-se-prepara-para-su-produccion-a-gran-escala/>

⁴ Cervantes, J & Aguilar, J. (1998). Perspectivas de la vacuna contra el VIH. *Revista Médica Herediana*, 9(4), 143-150. Recuperado en 17 de marzo de 2020, De: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X1998000400004&lng=es&tlng=es.

los datos *de la ciencia* desde una perspectiva académica, con enfoque institucional, dirigido a la solución práctica de problemas (**PR Activo**) y prevención de los mismos (**PR Pasivo**).

Por tanto, intrínsecamente, apelar al PR connota un razonamiento comprobado, validado y educado, guiado por la **solidez del método científico**, pero a la vez incorpora, de forma explícita, caracteres **que se saben indeterminados** en la toma de decisiones para una situación problema (Riechmann & Tickner, 2002).

Desde una perspectiva jurídica, dado el comportamiento *estocástico* de la realidad ambiental y de la Salud Pública, el principio de precaución se convierte en la *posibilidad de reacción científica, tan prudente como estructurada*, más aconsejable en urgencias vitales. Está basado en **5 virtudes** (Responsabilidad, Respeto, Prevención, Obligación de saber e informar sin escudarse en la ignorancia [Idoneidad de acción], y Obligación de compartir el poder científico-técnico [gregarismo en la toma de decisiones basado en la ciencia y la tecnología]⁵.

Estas 5 virtudes deben acompañarse de **7 principios conceptuales** (1. Anticipación preventiva para la acción, 2. Aceptación de posibles márgenes de error, 3. Proporcionalidad de la respuesta en la relación *costo – beneficio*, 4. Carga de la prueba para quien proponga la solución ante la falta de alternativas, 5. Búsqueda implícita de la mayor certidumbre, 6. Apertura pública en los procesos, 7. Construcción de soluciones alternativas tendiente a la minimización del riesgo y efectos negativos problemáticos)⁶.

⁵ Tickner, J. A., Raffensperger, C., & Myers, N. (1999). *The precautionary principle in action: a handbook*. Windsor, North Dakota: Science and Environmental Health Network. Lowell, MA: UMass-Lowell Publishing.

⁶ Cosbey, A. (2000). *A forced Evolution? The Codex Alimentarium Commission, Scientific Uncertainty and the Precautionary Principle*. Winnipeg: International Institute for Sustainable Development Publishing.

Contrario a lo que se ha visto últimamente, con la parametrización descrita, el *Principio de Precaución es un principio activo a favor de la ciencia y no una cadena restrictiva para los desarrollos científicos y sus iniciativas*.

A la luz de esta certeza transdisciplinaria, especialmente pertinente para las situaciones caóticas en las Ciencias Ambientales y la Salud Pública, procedo a sugerir, como Virólogo titulado, unas alternativas de solución fundamentadas en **razonamientos científicos probados** para un marco conceptual integral, pertinente, basado en el modelo Una Salud (combinación ejecutiva de análisis y soluciones para bien simultaneo de la Salud Humana, Animal y Ambiental), ante un panorama que no cuenta con soluciones específicas de prevención inmune como ocurre con la ya denominada **“Pandemia por el Coronavirus-19”** acorde con la OMS⁷.

1. Racionalidad de la episteme e historia inmunológica

En mayo de 1796, Edward Jenner, médico rural de Edimburgo procede a inmunizar al niño de 8 años, James Phipps, al no contar la humanidad con otra solución contra una pandemia ahora erradicada: la Viruela humana.

El contexto epidémico de la **Viruela humana**, enfermedad que en aquel entonces también permanecía sin solución, siendo ocasionada por una infección viral (virus de *Variola major y minor*, en inglés denominada *Smallpox*, y en español conocida como la famosa y letal *Viruela*), producía la muerte del 20% de los afectados y llegaba a contagiar **el 60%** de la población de la Gran Bretaña.

Ello recuerda las recientes cifras de **infectividad proyectadas** para el Coro-

⁷ URL (17-03-2020): <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

navirus-19 por Marc Lipsitch, salubrista de Harvard⁸, contempladas también por la mandataria alemana, Angela Merkel, basada a su vez en Lothar Wieler, presidente veterinario del Instituto Robert Koch de Alemania: Esto es que, con las actuales circunstancias, un 60% de la población global puede contagiarse⁹.

Precisamente, Alemania o las Islas Faroe capitaneadas en su respuesta por los veterinarios Lothar Wieler¹⁰ y Debes Christiansen¹¹, respectivamente, exhiben un manejo pulcro de reducida mortalidad y control epidemiológico, el segundo país, de hecho, una nula casuística mortal en lo referente a bajas humanas por Covid-19, al haberse emancipado de las rutas de una inestable consejería científica de la OMS.

Los resultados en estas naciones europeas son excelentes en contraste, y no por casualidad, acompañados con la guía de Marion Koopmans, Médica Veterinaria viróloga, y miembro de la **Comisión Covid-19 de la Unión Europea** quien también generó un punto de inflexión positivo en el desempeño institucional de la Europa continental contra el coronavirus¹².

Respectivamente la **tasa de mortalidad global**, bajo las actuales circunstancias, fluctúa según diversos cálculos entre 1 a 3.4%¹³. Esto se traduciría en que, de forma inaparente, subclínica o clínica, ~4.500 millones de personas podrían llegar a infectarse, y de estos, la cifra de muertos oscilaría entre 153 a 45 millones de personas al considerar la estadística de casos confirmados reseñados por la Organización Mundial de la Salud¹⁴.

Pero regresando al primer tipo Jenneriano de inmunización, este icónico primer ejemplo significa una gran cantidad de factores similares que pueden ser *luces para abordar el proceso en curso*, el cual *-como ocurre con las pandemias-* de nuevo siembra enfermedad, desesperación, y muerte, masivamente, contra la humanidad. Pero la ética científica no se lamenta. El Logos actúa contra las amenazas vitales.

Retomando, el médico rural británico, Jenner, logró proteger al niño Phipps inoculando el material de una pústula de una ordeñadora que padecía una moderada enfermedad transmitida por animales, la **Viruela bovina** (en inglés Cowpox) **para prevenir la Viruela humana**. Científicamente, la mujer -Sarah Nelmes- había adquirido la infección, Viruela vacuna, de su vaca *Blossom* que padecía pústulas en la ubre. Al acudir a Jenner, este pensó en una observación previa, según la cual las mujeres ordeñadoras que habían padecido esa leve presentación de viruela de los bovinos, *no sufrían de la mortal viruela humana*. A las ordeñadoras, las lesiones cutáneas pronto les pasaban y quedaban protegidas contra la infección humana¹⁵. Fue este un cruce de reacciones inmunitarias.

⁸ URL (16-03-2020): https://www.ondacero.es/noticias/sociedad/coronavirus-contagio-poblacion-mundial_202003095e663f231eff86000108050b.html

⁹ URL (16-03-2020): <https://elpais.com/sociedad/2020-03-11/merkel-crea-que-entre-el-60-y-el-70-de-la-poblacion-resultara-contagiada-por-coronavirus-si-no-se-toman-medidas.html>

¹⁰ URL (14-04-2020): <https://www.physiciansweekly.com/coronavirus-not-contained-in/> // http://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making/european-advisory-committee-on-health-research-eachr/committee-members/professor-lothar-h-wieler-germany?fbclid=IwAR11UeTFrwd9CXE_oBAfcoYU6qMBmg6WDyK2L-5KYqwPywM6xn1gU_CFIXE

¹¹ URL (14-04-2020): <https://www.fr24news.com/a/2020/04/veterinary-scientist-salutes-lack-of-covid-19-deaths-in-faroe-islands-news-from-the-world.html>

¹² URL (14-04-2020): <http://www.diarioveterinario.com/texto-diario/mostrar/1888035/hay-repensar-deteccion-enfermedades-adelantarnos-nuevos-brotes>

¹³ URL (19-03-2020): <https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2020-03-07/cual-es-la-tasa-de-mortalidad-del-nuevo-coronavirus-y-por-que-sigue-cambiando>

¹⁴ URL (16-03-2020): <https://ourworldindata.org/coronavirus>

¹⁵ URL (14-03-2020): <https://web.archive.org/web/20090628230753/http://jennermuseum.com/sv/smallpox2.shtml>

Por lo anterior, Jenner dedujo que con un ser humano no expuesto -de ahí lo joven de Phipps, hijo de su jardinero- podía comprobar a manera de “*reporte de caso*” estructurado que la observación empírica podía demostrarse científicamente.

El niño Phipps pese a quedar expuesto a la infección humana, luego, no se contagió. Tampoco, 23 personas más, con quienes Jenner (1798) corroboró su método y que compondrían el contenido del libro “*An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ; a Disease Discovered in some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of The Cow Pox*’.”¹⁶ (Figura 1).

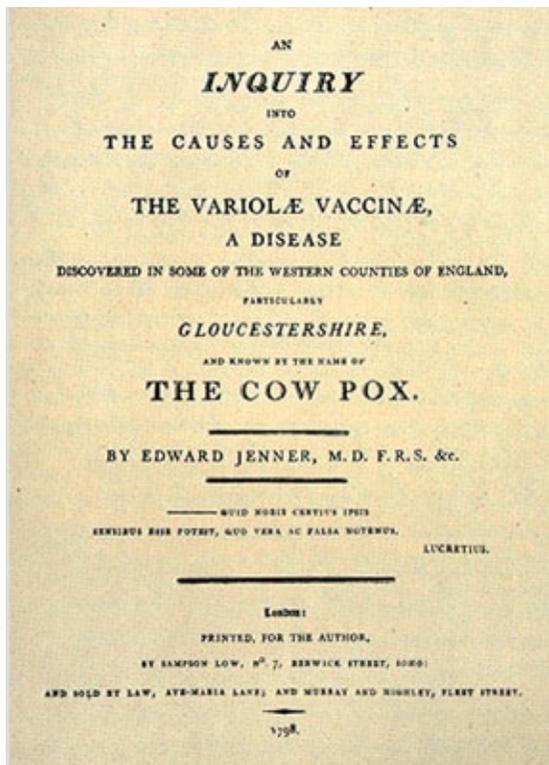


Figura 1. Portada del libro de Jenner explicando la obtención de su procedimiento vacunal.

¹⁶ URL (14-03-2020): <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-2559001R-bk>

Por esta razón, en homenaje a la vaca Blossom, cuya piel se encuentra en la Universidad de San Jorge en Londres, Inglaterra, la “*vacuna*” o “*vaccinia*” para prevenir enfermedades recibe ese nombre desde el origen latino clásico (idioma de la ciencia clásica) para la palabra vaca (*Lat. Vacca*).

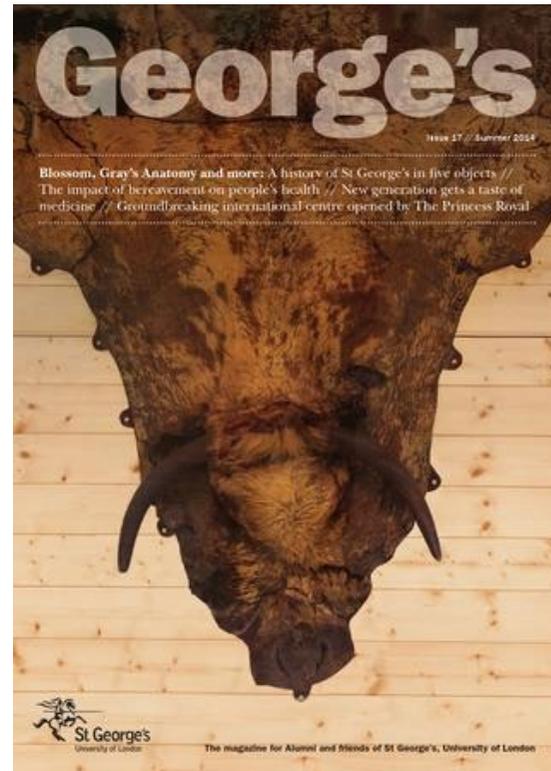


Figura 2. Portada de la Revista Universitaria Londinense “George’s” donde aparece la vaca Blossom, empleada por Jenner, fijada en el recinto de la Universidad de San Jorge en Inglaterra.

En el artículo anterior, anotábamos que los virus tienden a ser *específicos de especie*. Cuestión demostrada también para las distintas formas de Coronavirus humanos y veterinarios¹⁷.

¹⁷ McIntosh, K. (1974). Coronaviruses: a comparative review. In *Current Topics in Microbiology and Immunology/Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsfor-*

Jenner, sin embargo, había **intuido y aplicado** un par de características, ahora científicas, orgánicas reales de la **Virología e Inmunologías Comparadas** entre especies:

- 1) Que una **infección de una especie** podía llegar a generar una **protección cruzada** en otra especie.
- 2) Que **el paso de una infección por otra especie podía “atenuar”** la infección conduciendo a la inmunización del receptor de esta inoculación.

Este segundo punto fue, precisamente, el trabajado por **Louis Pasteur** quien hizo pases sucesivos de la infección rábica por conejos, **atenuando** el respectivo virus de la familia Rhabdoviridae, es decir, quitándole al **virus rábico** el poder de generación de la mortal enfermedad (patogenicidad), para tratar lo que por aquel tiempo era una epidemia en Francia: la **rabia en perros**¹⁸.

Al momento del accidente rábico que padeció el niño francés, Meister, Pasteur había probado que la inoculación en perros de la sustancia atenuada en sistema nervioso central de conejos, era exitosa para evitar la mortalidad y prevenir el desarrollo de la cruel enfermedad *en la especie del mejor amigo del hombre (la especie canina)*. Era esta una novel inmunoterapia aún en uso para los humanos ante accidentes rábicos. Curiosamente, un niño también resultó ser el motor de estandarización de la vacuna antirrábica¹⁹:

Para 1885, a los nueve años de edad, Joseph Meister había sido mordido por un perro con rabia, de camino a la escuela de Meissengott (actualmente Maisongoutte), tras haberlo provocado con un palo. Pero Pasteur tenía por profesión el ser químico, no era médico.

Si le trataba con una vacuna, sin probar suficientemente, podía ser víctima de un problema legal. Sin embargo, tras consultar con sus colegas académicos, y describir sus sustentos teórico-prácticos, bajo actitudes compatibles con el referido **Principio de Precaución (Activo)**²⁰, Pasteur se decidió a inocular con la **vacuna “atenuada - concebida en y para otra especie”** al muchacho.

Pasteur había sistematizado la manera de crear vacunas en laboratorio desde mucho antes, siguiendo los preceptos de Jenner, con el Cólera Aviar, el Ántrax, y después lo haría con la fiebre tifoidea. El niño Meister también así fue salvado de la mortal infección viral²¹.

Por tales hechos, **Jenner**, es tenido hoy como **Padre de la Inmunología**, o *ciencia de dónde salen las vacunas*, que estudia los mecanismos de defensa celulares y humorales desplegados para procurar el re-equilibrio de la salud.

Para nuestro interés, Jenner, y su émulo, el **Padre de la Vacunación Antirrábica y de la Medicina Preventiva (Pasteur)**, se valieron de inoculaciones, que de forma intuitiva empleaban lo que sería definido como una potencia que ligaba la inmunología, la medicina, la virología, la veterinaria, y la ecología: la actualmente denominada **Inmunidad o Protección Cruzada**.

Es decir, ambos se valieron de la protección inmunoproliférica conferida sobre un huésped por medio de la inoculación, con una cepa atenuada o un componente de un microorganismo patógeno **de otra especie, que suele prevenir la infección cuando finalmente el inmunizado es desafiado con la cepa similar de su especie**.

schung (pp. 85-129). Springer, Berlin, Heidelberg.

¹⁸ URL (19-03-2020): <https://www.the-scientist.com/foundations/the-rabies-vaccine-backstory-33441>

¹⁹ Carranza, F. (2013). *Revolucionarios de la Ciencia*. Badalona: Vergara Editores.

²⁰ El **Principio de Precaución Pasivo**, en contraste, podría entenderse como la invocación del Principio para no actuar.

²¹ URL (14-03-2020): <https://www.investigacion-y-ciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/aprender-mientras-dormimos-757/pasteur-el-cientifico-prudente-17058>

En el relatado ejemplo de Jenner, los anticuerpos generados contra la viruela bovina, con un pase de atenuación en la ordeñadora, permitieron la vacuna efectiva contra la viruela de humanos. Comúnmente, el microorganismo que logra este efecto de inmunidad cruzada es un *virus*.²²

2. Otras razones de la utilidad directa del modelo canino

En adición a la historia de la vacuna antirrábica de Pasteur que dio el salto de aplicación del perro al humano, hay toda una serie de razones científicas que validan el uso de terapias y procedimientos previamente trabajados en la especie canina que pasan al ser humano.

Para el ser humano, el modelo animal de respuesta a medicinas o fármacos, incluso a medicamentos y comportamientos quirúrgicos, neurológicos²³, oncológicos²⁴, cardiológicos²⁵, o en ramas tales como la fisiología²⁶, la terapia gé-

nica²⁷, la inmunología²⁸, o la toxicología *de la Medicina Humana*²⁹, es el perro³⁰.

Lo anterior no es ocasionado sólo por la experiencia de Pasteur, que se animó a extrapolar los resultados antirrábicos vistos en favor de los caninos a los seres humanos. Los canes, ciertamente, guardan una gran semejanza funcional (fisiológica) -no igualdad absoluta- en sus respuestas orgánicas con el ser humano³¹.

En Norteamérica, por ejemplo, la raza Beagle³² ha sido el estándar como modelo animal³³ para estudios en analogía científica médica humana, tanto como en comportamientos de respuesta clínica³⁴ e

²² URL (14-03-2020): http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&task=exact_term&previous_page=homepage&interface_language=e&search_language=e&search_exp=Protecci%F3n%20Cruzada

²³ Studzinski, C. M., Araujo, J. A., & Milgram, N. W. (2005). The canine model of human cognitive aging and dementia: pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(3), 489-498.

²⁴ Minchin, R. F., Johnston, M. R., Aiken, M. A., & Boyd, M. R. (1984). Pharmacokinetics of doxorubicin in isolated lung of dogs and humans perfused in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 229(1), 193-198.; Atherton, M. J., Morris, J. S., McDermott, M. R., & Lichty, B. D. (2016). Cancer immunology and canine malignant melanoma: A comparative review. *Veterinary immunology and immunopathology*, 169, 15-26.

²⁵ Parkinson, J., Visser, S. A., Jarvis, P., Pollard, C., Valentin, J. P., Yates, J. W., & Ewart, L. (2013). Translational pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of QTc effects in dog and human. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 68(3), 357-366.

²⁶ Ekerot, P., Ferguson, D., Glämsta, E. L., Nilsson, L. B., Andersson, H., Rosqvist, S., & Visser, S. A. (2013). Systems pharmacology modeling of drug-induced modulation of thyroid hormones in dogs and translation to human. *Pharmaceutical research*, 30(6), 1513-1524.

²⁷ Meneguzzi, G. (2000). Inherited dystrophic epidermolysis bullosa in inbred dogs: a spontaneous animal model for somatic gene therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(1), 135-137.

²⁸ Redman, T. K., Rudolph, K., Barr, E. B., Bowen, L. E., Muggenburg, B. A., & Bice, D. E. (2001). Pulmonary immunity to ragweed in a beagle dog model of allergic asthma. *Experimental lung research*, 27(5), 433-451. & Warren, J., Nadel, M. K., Slater, E., & Millian, S. (1960). The canine distemper-measles complex. I. Immune response of dogs to canine distemper and measles viruses. *American journal of veterinary research*, 21, 111-119.

²⁹ Atienzar, F. A., Novik, E. I., Gerets, H. H., Parekh, A., Delatour, C., Cardenas, A., ... & Dhalluin, S. (2014). Predictivity of dog co-culture model, primary human hepatocytes and HepG2 cells for the detection of hepatotoxic drugs in humans. *Toxicology and applied pharmacology*, 275(1), 44-61.

³⁰ Marconato, L., Gelain, M. E., & Comazzi, S. (2013). The dog as a possible animal model for human non-Hodgkin lymphoma: a review. *Hematological oncology*, 31(1), 1-9.

³¹ Steinmetz, S., Tipold, A., & Löscher, W. (2013). Epilepsy after head injury in dogs: a natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*, 54(4), 580-588.

³² Authier, S., Legaspi, M., Gauvin, D., Chaurand, F., Fournier, S., & Troncy, E. (2008). Validation of respiratory safety pharmacology models: conscious and anesthetized beagle dogs. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 57(1), 52-60.

³³ El Etreby, M. F., & Gräf, K. J. (1979). Effect of contraceptive steroids on mammary gland of beagle dog and its relevance to human carcinogenicity. *Pharmacology & Therapeutics*, 5(1-3), 369-402.

³⁴ Kvetina, J., Svoboda, Z., Nobilis, M., Pastera, J., & Anzenbacher, P. (2000). Experimental Goettingen minipig and beagle dog as two species used in bioequivalence studies for clinical pharmacology (5-aminosalicylic acid and atenolol as model drugs). *General physiology and biophysics*, 18, 80-85.

inmunológica³⁵.

Es decir, *la comunidad científica ha avalado, para el análisis precautorio necesario, que las respuestas orgánicas obtenidas y los logros alcanzados en perros, a nivel de investigación científica médica, suponen un muy buen estándar comparativo de rutina -bioequivalente, aceptado- en sus resultados para ensayos experimentales como modelo animal para el hombre.*

3. Racionalidad virológica

Fue descrito en el artículo anterior que en Medicina Veterinaria hay distintos Coronavirus que infectan de forma especie-específica, diversas especies de animales domésticos y silvestres. También, que mientras algunos de ellos se comportaban como **Zoonosis** (enfermedades que los animales transmiten a los humanos), otros de ellos han correspondido a **Antropozoonosis** (infecciones donde el humano contagia a los animales).

En contraste, las simples **Antroposis** son infecciones como el sarampión o la varicela, es decir, aquellas que no tienen reservorios animales y su transmisión suele ser interhumana³⁶.

El **Covid-19** es una zoonosis con aceptado origen de transmisión desde animales silvestres.

En relación con lo anterior, podemos ver los elementos más esenciales en la síntesis de la *Virología Comparada para los Coronavirus* de importancia Veterinaria, en la siguiente tabla:

De acuerdo con clados de genética poblacional y rastreo evolutivo de virus, en el siglo XVIII, el coronavirus bovino (**BCV**) -por ejemplo- estaba ligado al humano y, los investigadores están de acuerdo en que fue entre 1890 y 1899 cuando se produjo el nacimiento del grupo que afecta a los humanos (**HCoV229E**, **HCoVOC43** y **SARS-CoV**

Virus	Principal Huésped	Tipo de Enfermedad
Virus de la Gastroenteritis Transmisible (TGEV) ^A	Porcinos	Inflamación en tractos digestivo y respiratorio
Virus de la Peritonitis Infecciosa Felina (FIPV) ^A	Felinos	Digestiva, Respiratoria, Neurológica, del Feto, Oftálmica, Peritoneal.
Coronavirus Felino (FECV) ^A	Felinos	Entérica
Coronavirus Canino (CCV) ^A	Caninos	Entérica
Coronavirus Bovino (BCV) ^B	Bovinos	Entérica
Virus Hemoaglutinante de la Encefalomiелitis Porcina (HEV)	Porcinos	Entérica, Respiratoria, Neurológica
Coronavirus equino (ECV) ^B	Équidos	Entérica
Coronavirus del pavo (TCV) ^{B-3}	Aves	Entérica

Tabla 1. Virología comparada de Coronavirus de interés Médico-Veterinario.

³⁵ Loría-Cervera, E. N., & Andrade-Narváez, F. J. (2014). Animal models for the study of leishmaniasis immunology. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 56(1), 1-11.

³⁶ Rojas, W., Anaya, J. M., Cano, L. E., Aristizábal, B. H., Gómez, L. M., & Lopera, D. (2015). Inmunología de Rojas. 17ma Ed. Medellín. Editorial Fondo CIB, p465-474.

(que inducen enfermedad de vías aéreas respiratorias superiores, e inferiores, en el último caso) // en adición a HCoV-NL63, HCoV-NH estos últimos emparentados con SARS-CoV y con sesgo de prevalencia infantil), pero se desconoce si este efecto fue por una separación respecto al bovino o por una mutación. A pesar de esta línea temporal, el familiar común más cercano se remonta a la década de los 50 del siglo XX. Se trata del OC43 y se encuentra estrechamente relacionado con varias especies de *murciélagos*, según han señalado estudios recientes.

En humanos fue detectado por primera vez en los años 60, concretamente en las cavidades nasales y desde entonces han sido identificados seis nuevos miembros de esta familia, siendo el último el 2019-nCoV o coronavirus pandémico³⁷.

Semejanzas antigénicas han sido establecidas entre los subtipos A o 1 (TGEV, FIPV, FECV, HuCoV229E, HCoVNL63 [Enfermedad cardíaca infantil de Kawasaki] y CCV) y entre los subtipos B o 2 (BCV, HuCoV-OC43, SARS-CoV, HEV). Posteriormente, en 1983 la taxonomía abrió la clasificación a 5 grupos³⁸. Cada subtipo mencionado presentó reacción cruzada antigénica en laboratorio, lo cual no debe confundirse con el concepto inmunidad cruzada³⁹. Posteriores subtipos fueron reclasificados serológica y filogenéticamente⁴⁰ hasta conformar 3 grupos clasificados y uno sin clasificar⁴¹. La taxonomía ha seguido evolucionando.

Es de resaltar, sin embargo, que la reacción de la inmunidad humoral (anticuerpos) es capaz de bloquear los Coronavirus, de manera cruzada, por cuanto inutiliza los *peplómeros o estructuras con forma de mazo, o pétalos*, que se ven cuando el coronavirus está en medio extracelular pero que desaparecen una vez entran en el citosol. Estas espículas están compuestas por *tres (3) moléculas de glicoproteína (Gp) S o E2* (Figura 3). Esta Gp es muy estable a temperatura de 37 grados Celsius y hasta un pH de 8⁴².

Pero lo más importante es que tiende a ser el *blanco de las respuestas de inmunidad humoral neutralizante* en diversas especies, la citotoxicidad mediada por células, la estructura responsable de la unión del virión a la célula, genera efectos citopáticos que producen la fusión de membranas celulares⁴³, pero es una estructura de conformación bastante constante en los diversos coronavirus pese a ser estos específicos de especie.

De hecho, la proteína *E2 o S*, es *el mayor inductor de inmunidad protectora contra los coronavirus*. También, conviene notar que el efecto de reacción sobre las células (citopático) es común en los distintos coronavirus no seroneutralizados (no bloqueados por anticuerpos)⁴⁴. Por su parte, los anticuerpos inducidos por la glicoproteína (*M o E1*) pueden neutralizar la infectividad vírica, pero únicamente en

presencia de Complemento, como se ha demostrado para el VHM y el VGPT (Martin, 1993; Collins y col., 1982; Woods y col., 1988).

³⁷ URL (16-03-2020): <https://www.redaccionmedica.com/la-revista/noticias/coronavirus-historia-virus-familiar-conocido-en-el-3-300-a-c-9292>

³⁸ Siddell, S. G., Anderson, R., Cavanagh, D., Fujiwara, K., Klenk, H. D., Macnaughton, M. R., & Van der Zeijst, B. A. M. (1983). Coronaviridae. *Intervirology*, 20(4), 181-189.

³⁹ Pedersen, N. C., Ward, J., & Mengeling, W. L. (1978). Antigenic relationship of the feline infectious peritonitis virus to coronaviruses of other species. *Archives of virology*, 58(1), 45-53.

⁴⁰ Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In *Coronaviruses* (pp. 1-23). Humana Press, New York, NY.

⁴¹ Carrasco, L., & Almendral del Río, J. M. (2006). *Virus patógenos*. Madrid: Editorial Hélice.

⁴² Sturman, L. S., Ricard, C. S., & Holmes, K. V. (1990). Conformational change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37 degrees C correlates with virus aggregation and virus-induced cell fusion. *Journal of virology*, 64(6), 3042-3050.

⁴³ Biberstein, E. L., Ramis Verges, M., & Zee, Y. C. (1994). *Tratado de microbiología veterinaria*. Zaragoza: Acribia.

⁴⁴ Sturman, L. S., & Holmes, K. V. (1983). The molecular biology of coronaviruses. In *Advances in virus research* (Vol. 28, pp. 35-112). Academic Press.

I. Uso terapéutico de la inmunidad natural

La inmunidad natural frente a los Coronavirus, se resume en la utilidad de sus dos grandes variantes.

La *Inmunidad Pasiva Natural*, como se detalla en el primer artículo de esta serie, es aquella que protege de coronavirus animales en la línea de madres a hijos por medio de anticuerpos tras inmunoprofilaxis a la madre (inmunoglobulinas transferidas por el calostro o la leche materna). Viene siendo claro que el virus no traspasa la barrera placentaria, el contagio de bebés, tal y como ocurre con formas neonatales o infantiles animales se origina en el contacto postnatal directo madre - hijo. Esto recalca la eficacia de la respuesta humoral dirigida a los *peplómeros* inmunógenos, que son las espículas virales con los que el coronavirus se ancla y traspasa la membrana celular del huésped.

Por su parte, la *Inmunidad Activa Natural*, trabajada por los Nobel de Medicina Von Behring y Kitasato a principios del siglo XX (1901), ha demostrado ser exitosa al emplear el suero o plasma sanguíneo de pacientes recuperados en enfermos al contener los anticuerpos y complemento que neutraliza al Coronavirus⁴⁵.

Dentro del robustecimiento de las respuestas naturales se aconseja también el suministrar **Vitaminas C** (1 gr/día), **Vita E** (400-1000 UI/día), **Vita D3** (1000-2000 UI/día para uso profiláctico y 5000 en pacientes infectados) y Zinc con Selenio como inmunomoduladores positivos.

Es muy interesante ver que de acuerdo con la traducción que el investigador de MIT, Markus J. Buehler, hizo de la secuencia peptídica a notas musicales⁴⁶, el segmento donde comienza el más inmunógeno (S2), desde que empieza en la interfase entre S1 y S2 del peplómero

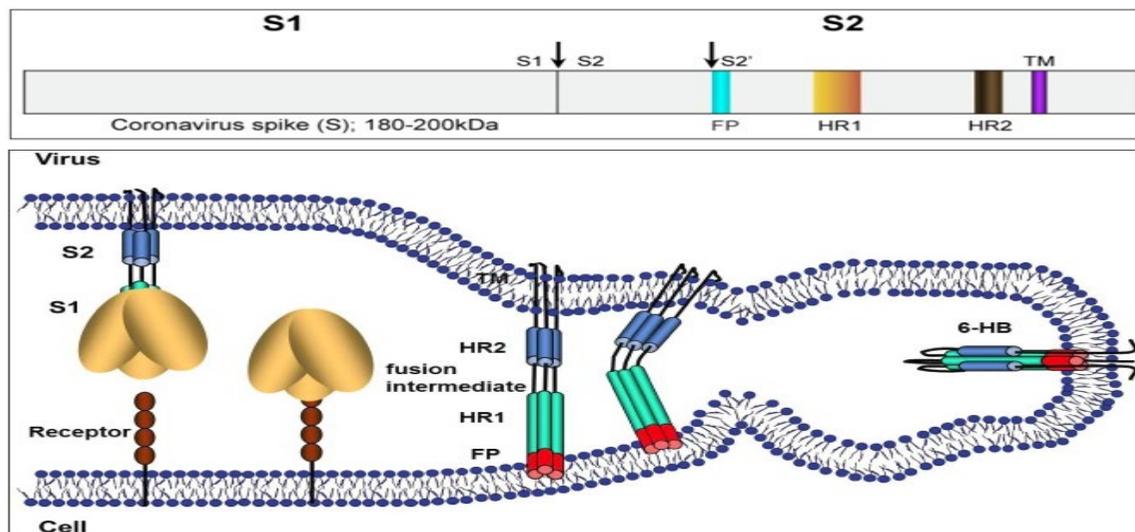


Figura 3. Anclaje e Interacción de fusión Covid-19 - Célula huésped para la entrada viral

⁴⁵ URL (02-04-2020): <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983>

⁴⁶ URL (28-04-2020): <https://soundcloud.com/user-275864738/viral-counterpoint-of-the-coronavirus-spike-protein-2019-ncov>

Figura 4. Traducción a notación musical de los péptidos coronavirus de las estructuras coronavirusales S1 y S2 notando el sector inarmónico en el subrayado amarillo que señala el inicio del principio de reconocimiento antigénico

(Figuras 3 y 4) suena a total *caos*. En esa textual falta de armonía viral, está la opción inmunológica para neutralizar el virus por significar lo inarmónico la vulnerabilidad de las formas de vida.

II. Uso inmunoprolifático e inmunoterapéutico de la inmunidad cruzada

Partiendo del uso efectivo de la Inmunidad cruzada, *la vacuna comercial y aprobada contra la Coronavirosis del perro* es justamente elaborada con el **coronavirus felino de FIPV-1** y se dirige contra el *segmento de alta homología* que inicia con la parte viral inarmónica del peplómero o espícula (S1+S2) recién comentada.

Es decir, la inmunogenicidad efectiva es dirigida a la base de los grandes peplómeros o espículas felinos, en su segmento de alta homología entre especies

(S2) que puede incitar una respuesta IgG + Sistema Complemento, con los cuales se evita que el virus, como se mencionó anteriormente y en otro de estos escritos (<https://www.urosario.edu.co/Revista-Nova-Et-Vetera/Columnistas/Inmunidad-cruzada-e-itraconazol-possibles-solucion/>), se ancle y entre en el citoplasma de las células huésped.

Es explicado con detalle en dicho escrito, señalando las fuentes pertinentes, que esta estructura es altamente conservada y más efectiva en generación inmunológica en las cepas coronavirusales inter-especies en el área próxima a la envoltura viral (S2). En cambio, el extremo distal de la espícula, es la zona de alta variabilidad filogenética e inmunógena (S1) que extracelularmente supone la corona visible y cumple una función de ancla (sobre el humano receptor ACE-2) pero que al entrar al citoplasma de la célula huésped se deshace como estructura viral de anclaje.

Hasta el momento (Julio 1 de 2020), las 16 personas que voluntariamente han recibido la vacuna experimental fundamentada en la **Inmunidad cruzada** que usaron Jenner y Pasteur en sus celebradas inmunizaciones históricas, permanecen bien, estando varias de ellas, expuestas al virus circulante en Bogotá. Ninguna ya meses después y con amplia circulación del virus en la capital colombiana ha desarrollado la enfermedad.

Yo mismo me apliqué la vacuna en primera instancia, como primer sujeto experimental, sin tener efectos orgánicos deletéreos, más allá de un leve dolor intramuscular el día posterior a la aplicación, sin generación tampoco de fiebre.

Es decir, en la estructura de pesos y contrapesos, **esta alternativa no hace daño**, es decir, **no produce efectos negativos** más allá de un leve dolor localizado el día después de su administración –en algunos casos, ni siquiera en la mayoría– y en cambio sí puede proteger contra

la infección, considerando el explicado Principio de Precaución del segundo artículo de esta serie y el Numeral 37 de la Declaración de Helsinki.

El uso intramuscular de esta opción como medida más rápida de generación de inmunidad en los tejidos musculares, se basa en la certeza inmunológica que los antígenos en los tejidos exaltan la producción de **Ig G**, que es la Ig más efectiva contra esta clase de virus, según la literatura de las vacunas contra coronavirus. Es **la misma IgG que produce FIPV-1 contra el Coronavirus canino**.

Sería mi recomendación que el círculo de sanitarios y cuidadores de infectados, recibieran la vacuna para prevenir su contagio. Hoy recomendaría ya la vacuna para todos los ciudadanos. Está hecha, no representa riesgos. Puede realizarse una vacunación masiva que aún si no sirviera no hace daño, pero si indica según todo el presente análisis que funciona y ha funcionado.

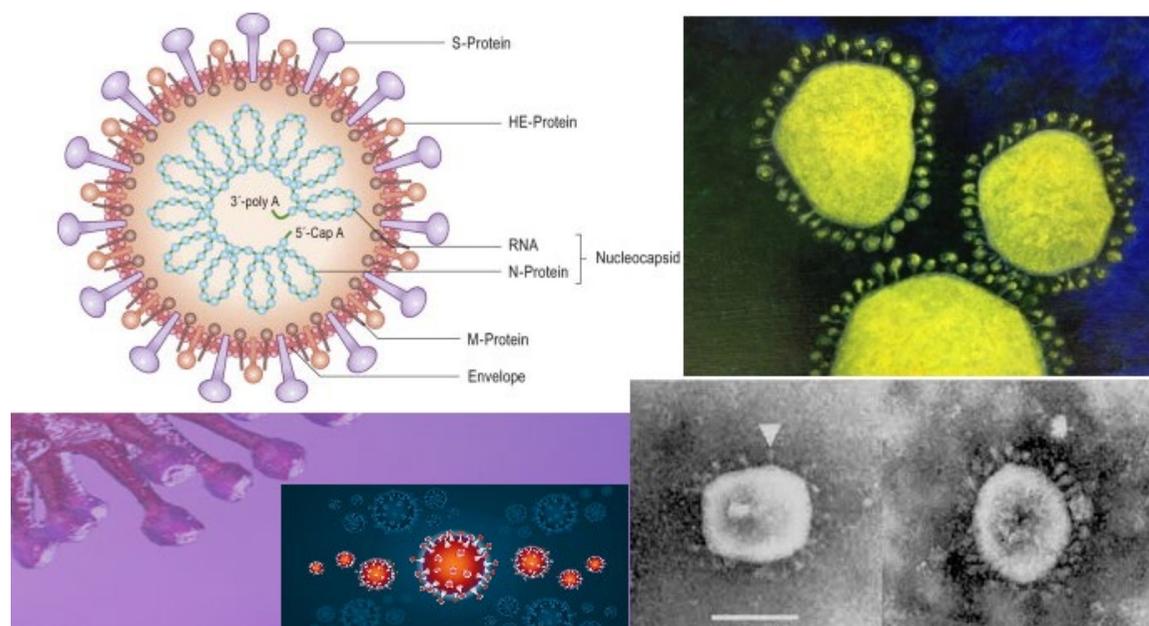


Figura 5. Representación y microfotografías electrónicas de peplómeros coronavirusales.

4. Similitud humana para el modelo una salud

Pero esa cualidad, recién descrita, no está restringida a los animales. Por el contrario, hace poco al inicio de la actual pandemia, esta propiedad relacionable con los peplómeros, fue comprobada científicamente en la recuperación clínica en Australia de una paciente humana (47 años, originaria de Wuhan) infectada por *Covid-19*.

La paciente aquejada por el cuadro clínico de la enfermedad humana (dolor de garganta, tos seca, dolor torácico pleurítico, disnea leve, fiebre), y *Covid-19* diagnosticado por PCR, mostró una reacción inmunológica caracterizada por producción de células T CD4+, CD 8+, y células secretoras de anticuerpos, con respuesta de inmunidad humoral del tipo *Ig M* (respuesta de tipo intravascular) e *Ig G* (respuesta de tipo tisular) detectadas en sangre **ANTES DE LA DESAPARICIÓN DE SU SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA**⁴⁷.

Las divergencias fundamentadas en reacciones serológicas a anticuerpos fluorescentes, que han servido para la clasificación taxonómica de los coronavirus humanos o animales, además, dieron pie para el exitoso desarrollo de las vacunas en Medicina Veterinaria contra dos enfermedades de interés:

- La Coronavirosis entérica del cachorro canino (CCV)
- La Coronavirosis entérica de los terneros (BCV)

Si se recuerda en el artículo anterior, la respuesta de *Ig G* inducida por los peplómeros (estructuras altamente conservadas evolutivamente en las cepas inter-especies) otorgan **la base del éxito para la vacuna contra el coronavirus**

⁴⁷ Thevarajan, I., Nguyen, T. H., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., van de Sandt, C. E., & Tong, S. Y. (2020). Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*, 1-3.

de la diarrea de los terneros, que por inmunidad pasiva natural (anticuerpos) quedan protegidos desde la madre.

En tal sentido, en una investigación de 1962, Haelterman demostró que **perros y zorros** podían ser infectados experimentalmente con el VGPT patológico para los porcinos. Dicho autor logró aislar **el virus en las heces** y detectar **la presencia de anticuerpos neutralizantes**, en **AUSENCIA DE SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA**⁴⁸.

A su turno, la *gastroenteritis canina* producida por el CCV es una **enfermedad infecciosa de propagación rápida**. De manera parecida a *Covid-19*, su transmisión puede ser *fecal — oral*, pero su fuente primaria de contagio sí está constituida por las heces de los animales afectados ya que no injuria el sistema respiratorio en los canes.

La infección se disemina a través de la contaminación de objetos y del medio ambiente (**fómites o vectores mecánicos**, característica compartida con *Covid-19*⁴⁹). Se ha demostrado que, en condiciones favorables, **el coronavirus canino puede permanecer viable en las heces durante un periodo aproximado de 10 días**⁵⁰. Cuestión casi idéntica a los patrones de sobrevida en el ambiente del *Covid-19* (9 días)⁵¹.

La incidencia de la enfermedad se centra en los cachorros de mes y medio a 3 meses de edad, aunque también los

⁴⁸ HAELTERMAN, E.O. (1962). Epidemiological studies of transmissible gastroenteritis of swine. Proc. Ann. Meet. U.S. Livestock Sanit. Assoc., 86: 305—315.

⁴⁹ URL (19-03-2020): <https://www.lavanguardia.com/vida/20200220/473668091793/coronavirus-transmission-fecal-contagio-heces.html>

⁵⁰ Calvo, M., & del Mar, M. (2002). *Coronavirus canino: identificación en España. Desarrollo de técnicas para el diagnóstico e inmunización*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones.

⁵¹ URL (19-03-2020): <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>; <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2020/03/10/5e-677bfdfdff2b9e8b4577.html>

perros adultos pueden ser receptivos a la infección. La tasa de morbilidad es variable, pero la de mortalidad es normalmente baja. Los animales infectados eliminan virus en las heces durante al menos **dos semanas** después del comienzo de la infección⁵².

No obstante, estos dicientes estudios nos permiten dilucidar una oportunidad contra el **Covid-19** y, en adición, atisbar el característico **pensamiento disruptivo** que la terapéutica e inmunoprofilaxis Veterinaria tiene.

5. Racionalidad resolutoria: preventiva y terapéutica

En primer lugar, las vacunas para este tipo de enteritis Corona virales en el perro tienen características muy especiales.

La vacuna para el CCV se vale de la **Inmunidad Cruzada de subtipo que hay entre CCV y FIPV-1** (el coronavirus del gato). Es decir, **la inmunidad que el perro genera con la vacuna va dirigida contra un virus que no es de su especie** y que así, no determina enfermedad alguna en él, pero le protege en adelante.

Para efectos prácticos, **lo que se inoculara en perros** como vacuna comercial es el virus **“atenuado” de los felinos** (FIPV-1).

Dentro de los tres grupos de Coronavirus clasificados FIPV y TGEV poseen los peplómeros más grandes a nivel proteico (210 kd) pudiendo ser por esta razón un mayor **inmunógeno** con las repeticiones heptadicas de la región C terminal. Esta región es similar para los tres grandes grupos de Coronavirus, estando caracterizados estos sitios por su **“Alta homología”** estructural⁵³.

Este hallazgo para un sentido de aplicación inmunoprofiláctica contra el **Covid-19** cuenta con otros respaldos. Los estudios sobre el primer SARS (hay grupos que llaman al **Covid-19** en la forma **SARS-CoV-2** o **SARS 2**), establecieron que, aunque el epidémico SARS-1 no provenía de ningún coronavirus animal, **si podía ser bloqueado por los anticuerpos generados contra el Grupo 1 de coronavirus**, lo cual fue pensado en su utilidad para el diagnóstico⁵⁴, pero no para un uso inmuno-terapéutico que aquí estaríamos considerando. Ahora bien, recuérdese que en el grupo 1 de Coronavirus es donde está, justamente, el inmunógeno FIPV-1⁵⁵.

En segundo lugar, el **FIPV-1** (o **Virus de la Peritonitis Infecciosa Felina, tipo 1**, por sus siglas en inglés) además de representar la cepa global más extendida a nivel global (del 70 -90%), para esta fatal enfermedad multisistémica de los gatos, nos ofrece **desde la Medicina Veterinaria** también la fuente de la segunda herramienta terapéutica precautoria, ahora farmacológica, contra el **Covid-1**.

Estamos hablando, para efectos de una Virología Comparada, de que **el FIPV-1 al igual que el Dengue, el virus de la Hepatitis C, o incluso el VIH, es conformacionalmente dependiente del colesterol intracitoplasmático de las células diana de sus respectivos huéspedes**⁵⁶.

& Spaan, W. J. M. (1987). Sequence and structure of the coronavirus peplomer protein. In *Coronaviruses* (pp. 31-38). Boston: Springer.

⁵⁴ Sun, Z. F., & Meng, X. J. (2004). Antigenic cross-reactivity between the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and polyclonal antisera of antigenic group I animal coronaviruses: implication for SARS diagnosis. *Journal of clinical microbiology*, 42(5), 2351-2352.

⁵⁵ Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., & Rollin, P. E. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*, 348(20), 1953-1966.

⁵⁶ Takano, T., Satomi, Y., Oyama, Y., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2016). Differential effect of cholesterol on type I and II feline coronavirus infection. *Archives of virology*, 161(1), 125-133.

⁵² Keenan, K.P., Jervis, H.R., Marchwicki, R.H., Binn, L.N. (1976). Intestinal infection of neonatal dogs with canine coronavirus 1—71: studies by virologic, histologic, histochemical, and immunofluorescent techniques. *Am. J. Vet. Res.*, 37 (3): 247—256.

⁵³ De Groot, R. J., Lenstra, J. A., Luytjes, W., Niesters, H. G. M., Horzinek, M. C., Van der Zeijst, B. A. M.,

Recuérdese que los viriones de Coronavirus poseen una envoltura lipídica con forma esférica y diámetro aproximado de unos 140 nm. Esta característica estructural también fue demostrada para el SARS-HCoV-1⁵⁷.

Grupos de investigación veterinaria encontraron que el compuesto U18666A fuertemente inhibía la infección por FIPV y es un inhibidor del transporte del colesterol⁵⁸.

Al no contar con ensayos clínicos, se contaba con precedentes según los cuales el agente antifúngico, **Itraconazol (ICZ)**, con base en este mismo marco teórico se comportaría como un buen fármaco anti-viral para otra clase de infecciones virales (**poliovirus, coxsackievirus, enterovirus-71, rhinovirus**) al bloquear el ligando proteico del oxisterol / oxysterol (**OSBP** por sus siglas en inglés)⁵⁹.

Los médicos veterinarios japoneses hallaron que, efectivamente, con una dosis inicial más alta de Itraconazol, para subir los niveles plasmáticos en sangre, seguida de las dosis normales, **la carga viral del Coronavirus terminaba por reducirse satisfactoriamente con recuperación clínica** y que la **ligera** alteración de la enzima Alanino Amino transferrasa **volvía a la normalidad** tras acabar el tratamiento para la enfermedad multisistémica en el *Felis catus*.

A pesar de ser un fármaco anti-micótico, el itraconazol ha sido efectivo para disminuir la carga viral de coronavirus felino en pacientes veterinarios con infección activa (FIPV-1)⁶⁰.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo que realiza el fármaco en el ligando proteico del oxisterol / oxysterol (**OSBP** por sus siglas en inglés) y **ORP4** (proteína 4 relacionada con OSBP) impidiendo la replicación coronaviral. El itraconazol así como interviene y bloquea el **Ergosterol** en los hongos impidiendo la formación de OSBP y ORP4 impide la replicación coronaviral al alterar el metabolismo del colesterol que es insumo fisiopatológico.

Puede decirse, sin embargo, que el fármaco ha funcionado no sólo en coronavirus sino contra otros virus (Virus de la Hepatitis C, enterovirus, rinovirus, poliovirus) por impedir el mecanismo de entrada que usan estos patógenos al usar normalmente **el colesterol y el fosfatidil-inositol** que son bloqueados por el medicamento anti-fúngico. El colesterol normalmente permite la fluidez membranaral que el virus usa después de su anclaje, a menos que molecularmente este paso se impida por inhibición competitiva que bien logra el Itraconazol⁶¹.

El Itraconazol es un fármaco seguro ya aprobado para uso farmacológico en humanos. Podría usarse, este medicamento, sin peligro en humanos contra el Coronavirus a dosis normales en pacientes diagnosticados con Covid-19. No hará daño a los pacientes, pues es de uso probado, bioseguro, aconsejable contra hongos bajo posologías normales, pero

⁵⁷ Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfefferle S, Qu X, Deng H, Drosten C, Naim HY, Herrler G (2008) Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology* 381:215-221

⁵⁸ The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection. Takano T, Endoh M, Fukatsu H, Sakurada H, Doki T, Hohdatsu T *Antiviral Res.* 2017 Sep; 145():96-102.

⁵⁹ Strating, J. R., van der Linden, L., Albulescu, L., Bigay, J., Arita, M., Delang, L., & Ulferts, R. (2015). Itraconazole inhibits enterovirus replication by targeting the oxysterol-binding protein. *Cell reports*, 10(4), 600-615.

⁶⁰ Takano, T., Akiyama, M., Doki, T., & Hohdatsu, T. (2019). Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. *Veterinary research*, 50(1), 5.

⁶¹ Strating, J. R., van der Linden, L., Albulescu, L., Bigay, J., Arita, M., Delang, L., & Ulferts, R. (2015). Itraconazole inhibits enterovirus replication by targeting the oxysterol-binding protein. *Cell reports*, 10(4), 600-615.

si puede implicar un cerco epidemiológico para evitar la progresión de la enfermedad CORONAVIRAL empezando con los infectados, el personal médico, y los cuidadores.

Sobre el particular, un matrimonio amigo de periodistas en torno a los 40 años, que presentaba la sintomatología del Covid-19 en Bogotá, presentando febrícula, escalofríos, tos seca, malestar general y cansancio, voluntariamente, aceptó tomar la medicina en su presentación de farmacología humana comercial (Itrol[®], caja de 28 cápsulas) Tomando 2 capsulas en la primera dosis y continuando con 1 cada 12 horas hasta terminar la caja. A los cuatro días la sintomatología había desaparecido totalmente.

Sugiero que esta posología le sea administrada a los pacientes clínicos con estado de infección o viremia activa. Hay en el mercado Itraconazol intravenoso para pacientes hospitalizados intubados con excelente difusión e incremento de la concentración plasmática en dos terceras partes al convertirse en *hidroxi-itraconazol* tras su paso hepático.

Comparativa farmacológica

Las acciones combinadas suponen una estrategia conjunta que les invito como grupo la probemos clínicamente y que son mucho más seguras clínicamente y más económicas que el uso de la hidroxiclороquina y azitromicina⁶², los costosos antivirales de aplicaciones múltiples (*Lopinavir*, *Ritonavir* + *Ribavirina* o *INF α* o β ; *Remdesivir* (con malos resultados⁶³) e *IFN β* + *Lopinavir/Ritonavir*, o el agente antiartrítico *Tocilizumab* que bloquea los efectos citopáticos del virus

al inhibir las tormentas citoquinas del tipo Th1, inducidas por los coronavirus SARS⁶⁴ mediadas notoriamente por las ILs-6, 8 y 10, pero deja intacto el ciclo replicativo viral⁶⁵.

También, las respuestas protectoras inespecíficas cruzadas como lo producen el uso de la vacuna BCG⁶⁶, la hidroxiclороquina o cloroquina + Azitromicina (cardiotóxicos⁶⁷), o del fármaco Ivermectina (in vitro)⁶⁸ que han resultado ser agentes fortuitos, no específicos, contra el ciclo replicativo del virus, se caracterizan porque tienen efectos deletéreos colaterales mayores en comparación con estas dos opciones (inmunoterapéutica y farmacológica) aquí presentadas.

La vacuna BCG que no estaba comprendida en los planes de vacunación en naciones desarrolladas (varias europeas, norteamericanas y asiáticas), coincide con altas prevalencias de la infección coronaviral. Puede pensarse que la vulnerabilidad etaria en adultos mayores obedece a la pérdida de memoria inmunológica por edad.

En contraste, el *caso colombiano* –que tiene la BCG en la vacuna obligatoria Triple de la infancia– ha sorprendido por su baja casuística comparativa (Fi-

⁶² URL (02-04-2020): <https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia-hospitalaria/coronavirus-la-hidroxiclороquina-no-esta-claramente-vinculada-a-mejorias--7847>

⁶³ URL (28-04-2020): <https://www.statnews.com/2020/04/23/data-on-gileads-remdesivir-released-by-accident-show-no-benefit-for-coronavirus-patients/>

⁶⁴ Wong, C. K., Lam, C. W. K., Wu, A. K. L., Ip, W. K., Lee, N. L. S., Chan, I. H. S., & Sung, J. J. Y. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, 136(1), 95-103.

⁶⁵ URL (04-04-2020): <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/coronavirus-italia-comienza-un-ensayo-clinico-con-tocilizumab-4940>

⁶⁶ URL (04-04-2020): https://vacunasaeop.org/profesionales/noticias/coronavirus-y-BCG?fbclid=IwAR1T1wCeU4o92vAoxN58Dpn8Pc22Vt_3JMMdE264a_poOUIwNB5neLlJFw

⁶⁷ URL (24-04-2020): <https://www.infobae.com/america/america-latina/2020/04/14/coronavirus-murieron-11-pacientes-en-un-estudio-en-brasil-tras-recibir-dosis-altas-de-cloroquina-que-les-provoco-problemas-cardiacos/>

⁶⁸ URL (04-04-2020): <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011?fbclid=IwAR38i7buNB5cdgiN7EBsLwAvXF95SSNFr7pldrnb-TVmc7AyeziU7xoW2QQvI>

gura 5 y 6) que, si bien ha tenido problemas de implementación de testeo, la cifra de confirmados positivos y muertes es baja comparativamente. India se ha visto beneficiada por una razón similar al haber tenido la vacuna por obligatoria⁶⁹ y reportar bajas casuísticas de coronavirus pese a su enorme población⁷⁰.

Ecuador, para la misma fecha reseñada en la figura recién mencionada, tenía por cifras oficiales 8.225 Confirmados; 471,17 casos por millón de habitantes; 838 recuperados y 403 fallecidos. A pesar de que las cifras apenas representan tendencias, es llamativo que *Ecuador casi cuadruplica a Colombia en mortalidad y que esta Nación, a diferencia de Colombia, no tiene la BCG en su plan obligatorio de vacunación*⁷¹.

Sobre la vacuna BCG, sin embargo, puede notarse que su eficacia como inmunoprolifáctico contra la tuberculosis radica en la progresiva generación de IgG⁷² pero que basa su eficacia en desencadenar una respuesta -también- contra los lípidos membranales bacterianos, en este particular caso, asociados al receptor CD1, importante en la patogenia de la tuberculosis⁷³.

Puede verse en la Figura 6 que los países que no la incluyen en su plan obligatorio fueron arrasados por la infección mientras que los otros han tenido un grado ligero de resistencia. Debe recordarse que la memoria y habilidad inmune tiende a perderse con la edad, por lo cual la afectación de personal de tercera edad es explicada como co-factor en la patogenicidad que puede alcanzar la infección coronaviral.

6. Racionalidad precautoria ante el coronavirus

Saben mis amigos en redes sociales que desde el mes de enero venía advirtiendo que las fronteras debían ser cerradas dada la inusitada y alta infectividad-velogénica que mostraba el Coronavirus. Hoy lamentablemente, dada la tozudez de globalistas y políticos, muchas personas inocentes han muerto.

En este momento las reacciones políticas amenazan con causar más daño y muerte que el Coronavirus mismo. El desplome de la economía y la destrucción de los sistemas institucionales de relación civilizatorios (estado, mercado, etc.), exigen que estas dos herramientas sean puestas en práctica para la *contención epidemiológica*.

Antes de lanzarme a sugerir por esta vía el uso de la vacuna contra el Coronavirus canino, hecha con FIPV-1 en el humano, lo probé en mí, por vía intramuscular glútea profunda, sin que me haya causado ningún efecto colateral o deletéreo cuatro semanas antes de escribir este documento. No generó ni siquiera febrícula en el autor.

En el sistema de pesos y contrapesos éticos, para un ensayo clínico donde no se tiene mucho que perder, pero si -posiblemente- vidas por salvar, el balance de ambas es que ni la inmunoterapia, ni la farmacoterapia sugeridas, hacen daño, pero ambas herramientas terapéuticas pueden representar un enorme bien para

⁶⁹ Gómez, M. A., Megías, J. A., Fuentes, M. J., Augé, C. M., Peiró, J. S., de Souza-Galvão, M. L., & Gutiérrez, M. B. (2003). La vacuna BCG: la controversia continua. *Vacunas*, 4(3), 95-101.

⁷⁰ URL (29-04-2020): https://elpais.com/eipais/2020/03/23/planeta_futuro/1584971378_426953.html

⁷¹ URL (17-04-2020): <https://www.vacunas.org/ecuador/>

⁷² Livingston, P. O., Ritter, G., Srivastava, P., Padavan, M., Calves, M. J., Oettgen, H. F., & Old, L. J. (1989). Characterization of IgG and IgM antibodies induced in melanoma patients by immunization with purified GM2 ganglioside. *Cancer research*, 49(24 Part 1), 7045-7050.

⁷³ Watanabe, Y., Watari, E., Matsunaga, I., Hiromatsu, K., Dascher, C. C., Kawashima, T., & Sugita, M. (2006). BCG vaccine elicits both T-cell mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components. *Vaccine*, 24(29-30), 5700-5707.

Casos

Ubicación	Confirmados ↓	Casos nuevos (últimos 60 días)	Casos por 1 millón de personas	Personas recuperadas	Muertes
Todos los países	10,694,288		1,375	5,480,394	516,210
Estados Unidos	2,741,841		8,320	844,223	130,147
Brasil	1,456,969		6,894	826,866	60,813
Rusia	661,165		4,506	428,978	9,683
India	604,641		444	359,859	17,834
Reino Unido	313,483		4,719	<i>Sin datos</i>	43,906
Perú	288,477		8,978	178,245	9,860
Chile	282,043		14,761	245,443	5,753
España	249,569		5,299	150,376	28,363
Italia	240,961		4,000	<i>Sin datos</i>	34,818

Figura 5. Estadísticas nacionales comparativas del Covid-19 a 1 de Julio de 2020.

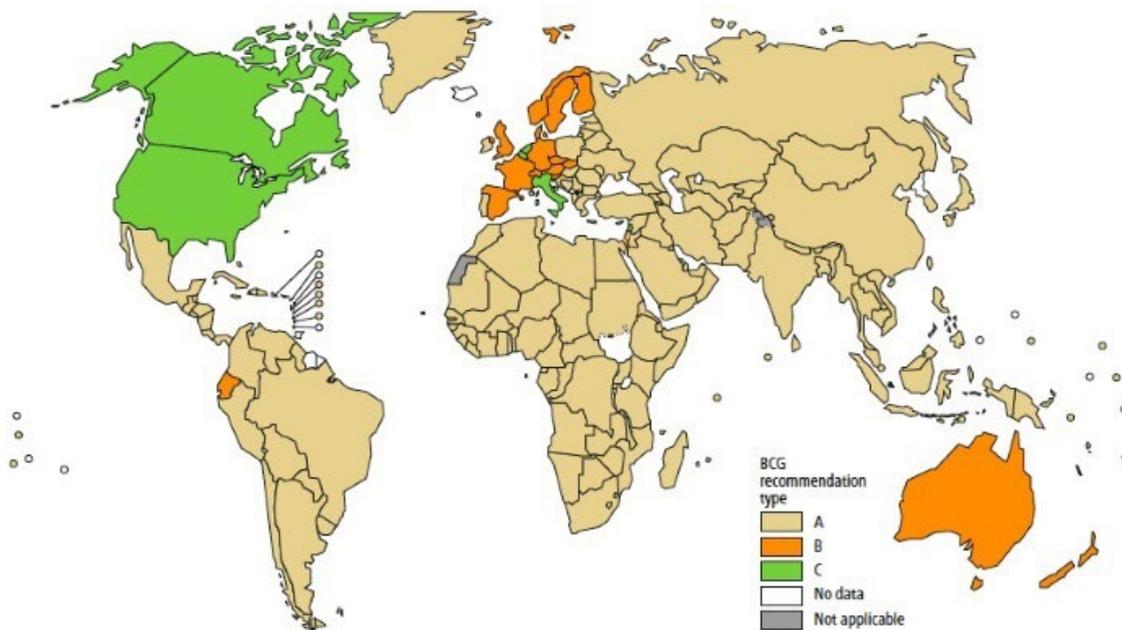


Figura 6. Políticas nacionales de vacunación BCG. A: Programa universal de vacunación, B: País en el que ya no existe programa de vacunación universal. C: País con recomendación zonal de vacuna BCG en grupos de riesgo. Fuente: The BCG World Atlas. 2.^a edición. <http://www.bcgatlas.org/index.php>

la humanidad, o si no funcionan, no significarían nada.

Según las 5 virtudes y 7 principios conceptuales del *Principio de Precaución* (activo), estamos ahora compelidos a la acción con estos conocimientos los cuales se complementan con los ya sabidos referentes a precauciones higiénicas y biomecánicas, a saber:

Bioseguridad

Comprende este primer punto medidas tales como:

- 1) La *Cuarentena clásica* (que son 40 días⁷⁴, no quince -quincena-, ni varios meses -“eternentena”-, pero la cuarentena exige su juicioso cumplimiento), la medida debe ser desescalada, o finalizarse gradualmente, para re-dinamizar las instituciones con la condición de usar las 3 piezas de vestuario protector detallado en los puntos 4 y 5.
- 2) El *Aislamiento – Confinamiento* de diagnosticados positivos, exigen celeridad y mayor espectro poblacional en métodos y cobertura diagnóstica.
- 3) Mantener una *Distancia social de 2 metros*⁷⁵ con tiempos públicos de contacto potencial menores a 15 minutos.,
- 4) Uso generalizado para TODA la población de *Máscaras quirúrgicas, barbijos o tapabocas*⁷⁶,
- 5) En combinación con el uso de *gafas y guantes*: La liberación de contingentes de población de la cuarentena

⁷⁴ URL (02-04-2020): <http://etimologias.dechile.net/?cuarentena>

⁷⁵ URL (02-04-2020): https://www.livescience.com/coronavirus-six-feet-enough-social-distancing.html?utm_source=notification&fbclid=IwAR-22tpqwFtu42OAhFzf5nGrYNRMF6BKCbXZEI-GaAkSH7nEYKvemLMm44-1k

⁷⁶ URL (02-04-2020): <https://www.maskssavelives.org/?fbclid=IwAR2IPNfMwU5QOX1J2XZ9yW7v-5gOiSjt79I5hoFFkTSSA8VxYZcaJWnS9Wo>

exige “*enfundar*” a dicha población o nuevas oleadas de casos se producirán.

La falacia de que estos elementos crean una “falso sentimiento de seguridad” o que iba a existir escasez, promovieron desde la OMS⁷⁷ su desuso catapultando la propagación internacional de la enfermedad, la que pudo ser evitada.

Quiere esto decir que las personas deben llevar no sólo tapabocas sino además guantes y gafas. Los **guantes** protegen pieles escarificadas o con soluciones de continuidad (originadas por el mismo exceso de lavado de manos u otros microaccidentes) que puedan hacer entrar en contacto estas compuertas orgánicas con vectores mecánicos o fómites presentes en transportes o superficies laborales. Los guantes alertan a la persona de cuanto tocan. Sin embargo, la OMS extendía el yerro sobre ellos⁷⁸ sin caer en la cuenta que por el contrario se necesitan campañas de pedagogía sobre su uso.

Las **gafas** disminuyen el margen de probabilidad de la vía de transmisión conjuntival. Ha sido demostrado que los ojos desde las secreciones lacrimales portan el virus⁷⁹. Las gafas son un obstáculo mecánico para microgotículas y alertan al entender los ojos como potencial fuente de contagio desde su interacción con las manos. Con el estudio que verificó el potencial transmisor de Covid-19 por esta vía, se confirma que esta infección

⁷⁷ URL (31-03-2020): <https://www.rcnradio.com/salud/el-uso-del-tapabocas-puede-dar-un-falso-sentimiento-de-seguridad-oms>

⁷⁸ URL (18-03-2020): https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2020-03-18/mascarillas-guantes-oms-ineficaz-peligroso_2504496/

⁷⁹ Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P., & Ippolito, G. (2020). SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Annals of Internal Medicine*.

está presente en las diversas secreciones y excreciones corporales (también heces por varios días como se detalló en el artículo anterior:) que le permiten al virus aumentar su posibilidad de contagio sin necesidad de contacto interpersonal al aumentar la **Carga Viral Ambiental** que debe ser correctamente atendida y notada en su implicación para residuos biológicos y excretas en maniobras de higiene o manejo de aguas negras inclusive.

- 6) Frecuente *Lavado de manos* por cuanto el detergente y el jabón deshacen el componente graso de la envoltura viral,
- 7) Desinfección, asepsia y esterilización de vectores mecánicos en ambientes donde el virus pueda sobrevivir y que aumentan la **Carga Viral Ambiental**, exigiendo la diaria desinfección de ambientes con sustancias anti-virales efectivas [V.g. bis (peroximonosulfato) bis (sulfato) de pentapotasio, peroxidisulfato de dipotasio, dipenteno, molécula también conocida como Virkon], en especial, en entornos hospitalarios y sitios que alberguen pacientes confirmados.

La controversia pseudocientífica sobre NO generalizar el uso de máscaras quirúrgicas (tapabocas) a nivel público⁸⁰ ni siquiera debió darse⁸¹. Su uso precautorio en la población general incide en menores prevalencias y mortalidades nacionales a causa de la infección (Figura 7). La conveniencia de su uso está tan garantizada como la de los guantes quirúrgicos. Su efectividad está en doble vía: protege al sano y al paciente o simplemente infectado no sólo en el sentido de

que no lo adquiriera, pero además de que no lo esparza⁸².

Corea del Sur, Japón, Singapur, Hong Kong, Vietnam o Taiwán se destacan en la disminución de su curva epidemiológica y su tasa de mortalidad pese a la vecindad con el foco epidemiológico de origen.

La comparación del éxito en la disminución del riesgo de contagio gracias a la **barrera mecánica de las indumentarias** puede notarse en la siguiente gráfica que compara la política sanitaria de uso de estos objetos y la cantidad de casos pues se restringe físicamente la dispersión infectiva de aerosoles bucales y nasofaríngeos. La sociedad civil se ha volcado a la fabricación de estos productos compensando la posible escasez de los mismos, incluso en **entornos carcelarios** proactivos⁸³.

Ha sido **temeraria y lamentable**, también, **la afirmación** semejante por autoridades sanitarias, o con espuria difusión pública, en cuanto a que el virus "**no se transmite por el aire**", lo cual lleva a malinterpretaciones del personal público. Malinterpretaciones que dada una confiada laxitud, promueven la diseminación viral⁸⁴. *Con absoluta sorpresa y gravedad, de acuerdo a las fuentes reseñadas, la entidad emisora de tal información fue la OMS de la mano del único director n o-médico, pero sí muy político, que ha tenido.*

80 URL (02-04-2020): <https://www.elpais.com.uy/vi-da-actual/tapabocas.html>

81 URL (02-04-2020): https://www.infobae.com/america/mundo/2020/03/29/el-cientifico-que-lidero-la-lucha-contr-a-el-coronavirus-advirtio-que-no-usar-mascarillas-es-un-gran-error/?fbclid=IwAR1n84D5nHJ08dRF_DVs0e60JujgxcWsP-54nu30BWuwzPxBw_G0MqRUbUrY

82 Stutt, R. O., Retkute, R., Bradley, M., Gilligan, C. A., & Colvin, J. (2020). A modelling framework to assess the likely effectiveness of facemasks in combination with 'lock-down' in managing the COVID-19 pandemic. *Proceedings of the Royal Society A*, 476 (2238), 20200 376.

83 URL (26-04-2020): <https://www.telemundodenver.com/noticias/local/presos-en-colorado-fabrican-cubre-bocas-para-ayudar-a-la-comunidad/2070175/>; <https://www.hoy.com.py/nacionales/presos-elaboran-tapabocas-en-carceles-de-tacumbu-y-ciudad-del-este>; <https://depor.com/off-side/coronavirus-italia-presos-italianos-fueron-reclutados-para-fabricar-400-mil-mascarillas-al-dia-noticia/>

84 URL (02-04-2020): <https://www.elespectador.com/coronavirus/estudio-de-la-oms-concluyo-que-coronavirus-no-se-transmite-por-el-aire-articulo-912023>

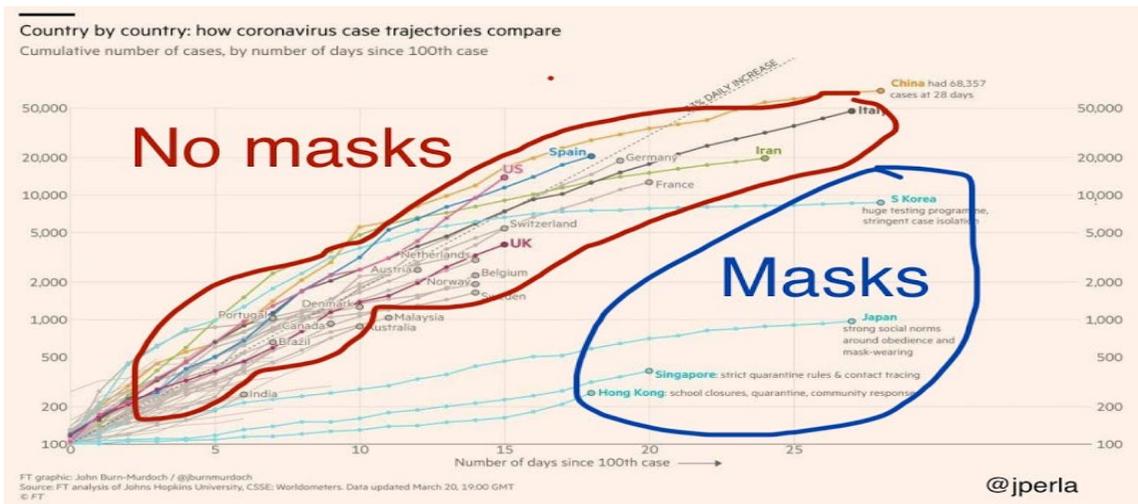


Figura 7. Comparativas nacionales entre sociedades que adoptaron el uso de máscaras quirúrgicas y aquellos que no. Fuente: Jperla.

Al ser un virus, relativamente, grande y pesado (140 nm) costumbres como los cantos desde balcones pudieron haber generado infecciones que vehiculizaron partículas infecciosas aupadas por el aire y la fuerza de gravedad en Italia y España, cuyos dramáticos efectos epidémicos se vieron al momento de escribir este documento.

El necesario paso para liberar la población, debe darse con la obligatoria directiva de que las personas que regresen a ambientes laborales y espacios públicos, deben vestir **tapabocas, guantes, gafas**, además de practicar el frecuente **lavado de manos**, aún dentro de actividades laborales. La **desinfección** de zonas con alta probabilidad de aumentada carga viral ambiental, como entornos hospita-

larios o donde confirmados positivos habitan debe realizarse diariamente dada la vehiculización prolongada del virus por medio de fómites o vectores mecánicos.

En síntesis, la carga viral ambiental también es importante. La suma comprensiva de la salud humana, animal y ambiental, propia del modelo Una Salud y la Medicina clásica arroja soluciones que de otra forma no pueden ser halladas.

AGRADECIMIENTOS: A los científicos católicos Edward Jenner⁸⁵, Louis Pasteur -devoto practicante del rezo del Rosario-; a San Jorge de Inglaterra, y a San José, esposo de María y padre adoptivo de Nuestro Señor Jesucristo, en su día 19 de marzo de 2020, cuando terminó el segundo escrito insumo de este tema.

⁸⁵ Williams, G. (2011). Dr Jenner's House: the birthplace of vaccination. *The Lancet*, 378 (9788), 307-308.