

EOI: <https://eoi.citefactor.org/10.11235/BUAP.05.19.04>

Antivirales, terapias y candidatos a la vacuna contra el virus emergente del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)

Esmeralda Escobar-Muciño*[!\[\]\(666e09182d4cd268646ea700ea60dcdf_img.jpg\)](#), Adriana Gamboa-Pérez**[!\[\]\(1ef1ef0bf9af6c6996401964cf280f2d_img.jpg\)](#)

Centro de Investigación en Ciencias Microbiológicas, Posgrado en Ciencias (Microbiología).
Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

Email autores corresponsales: * esmeeem2014@gmail.com ** adrigamboa88@gmail.com

Recibido: 10 julio 2020. **Aceptado:** 20 agosto 2020

RESUMEN

El brote emergente de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa propagándose por todo el mundo. A la fecha, no hay agentes terapéuticos específicos contra la infección por coronavirus. Existe un número muy limitado de estos tratamientos con potencial para aplicar en el entorno clínico, en muchos de los casos se han probado nuevos antivirales, mediante la búsqueda a partir de bibliotecas de compuestos con la finalidad de realizar un tamiz para encontrar efecto antiviral mediante experimentación *in vitro* (mediante clonación y docking molecular) y experimentación *in vivo* en líneas celulares y en pacientes de prueba, con la finalidad de ser aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a futuro y curar a los pacientes enfermos y de gravedad. Razón por la cual el objetivo del presente estudio fue dirigir a la sociedad en general y dar a conocer las características y mecanismos de los antivirales y terapias utilizados como propuestas contra la enfermedad del COVID-19. Por otro lado, las industrias farmacéuticas en el mundo están creando vacunas experimentales para contrarrestar el coronavirus debido a la rápida propagación del COVID-19. Las compañías que se encuentran desarrollando las vacunas se encuentran en fases experimentales III y IV, considerándose las más avanzadas y producidas por las compañías Sinovac Biotech (China), la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 investigada por AstraZeneca en conjunto con la Universidad de Oxford y (Reino Unido), la Moderna (Estados Unidos) y Pfizer en colaboración con BioNTech (Estados Unidos). Enfocándose en la prevención de la infección y la posibilidad de una segunda ola de esta pandemia. Es por eso que aquí se describen detalladamente las tecnologías de ciertas vacunas, así como la preclínica y las fases experimentales (I-IV) en las que se encuentran cada una, con la finalidad de informar el estatus actual.



Palabras clave: Antivirales, coronavirus, dianas moleculares del coronavirus, terapias y vacunas.

ABSTRACT

The emerging outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues to spread worldwide. Until now, there are not specific therapeutic agents against coronavirus infection. There are reported a limited number of these treatments with the potential to apply in the clinical environment, in many cases the new antivirals have been tested, by searching from compound libraries to carry out a screening to find an antiviral effect through *in vitro* (through cloning and molecular docking) and *in vivo* experimentation (in cell lines) and illness patients to be approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the World Health Organization (WHO) and in the future to cure sick patients. Reason why the purpose of the present study was to direct society in general and to inform the characteristics and mechanisms of antivirals and therapies used as proposals against COVID-19 disease. On the other hand, the pharmaceutical industries around the world are creating experimental vaccines to counteract the coronavirus due to the rapid spread of COVID-19. The companies that are developing the vaccines are in experimental phases III and IV, considering themselves the most advanced and produced by the companies Sinovac; the inactivated COVID-19 vaccine developed by Sinovac, the vaccine ChAdOx1 nCoV-19 of AstraZeneca investigated in conjunction with the University of Oxford and (United Kingdom), also the company La Moderna (United States) and finally Pfizer in collaboration with BioNTech (United States). All vaccines focusing on infection prevention and the possibility of a second wave of this pandemic. For these reasons, the technologies of certain vaccines were described in more detail, as well as the preclinical and the experimentation phases (I-IV).

Keywords: Antivirals, coronaviruses, coronavirus molecular targets, therapies, and vaccines.

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros informes de la nueva neumonía denominada COVID-19 (coronavirus disease 2019, por sus siglas en inglés) en Wuhan, China ha habido una discusión considerable sobre el origen del virus del SARS-CoV-2 (también conocido como

HCoV-19). Actualmente, la Organización Mundial de Salud (OMS) reporta un crecimiento "casi exponencial" en el número de nuevos casos, llegando a casi todos los territorios de los países [1]. Las infecciones por SARS-CoV-2 ahora están generalizadas y para el 18 de agosto del presente año ya se reportan



más de 21.7 millones de casos y 772,000 muertos a nivel mundial. EUA posee el primer lugar con 170,492 fallecimientos por infección del SARS-CoV-2, el segundo lugar es Brasil con 108,530 muertos y México el tercer lugar con 57,023 muertes. También, en México han sido notables los casos al igual que las muertes, ya se tienen alrededor de 525,733 casos sospechosos y 430,840 casos recuperados para la misma fecha [1, 2]. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que infecta a los humanos como sus antecesores (SARS-CoV y MERS-CoV) causando una enfermedad grave [1]. Esta situación exigió el distanciamiento social y el aislamiento, así como el aceleramiento de la producción y revalidación de medicamentos como antivirales, anticuerpos, terapias y vacunas para contrarrestar la pandemia actual [3, 4, 5]. Lo cual ocasionó que una porción de la sociedad en general experimentará problemas psicológicos, como ansiedad, depresión y estrés [6].

Por otro lado, dada la naturaleza urgente de la pandemia, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés), lanzó un nuevo programa conocido como “el programa de aceleración del tratamiento del coronavirus” (CTAP) para trasladar nuevos tratamientos a los pacientes enfermos de gravedad lo antes posible y al mismo tiempo

descubrir si son útiles o dañinos para los pacientes. Hasta ahora, existe un número aproximado de 72 ensayos clínicos de posibles terapias para el COVID-19 que están en marcha con la supervisión de la FDA [5, 7]. Dada la urgencia de desarrollar vacunas la OMS, la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI), la Alianza para la Vacunación (GAVI) y la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) han publicado en conjunto una compilación mundial sobre el desarrollo de vacunas COVID-19 en el que los puntos clave comprenden la búsqueda de información sobre los casos de pacientes de COVID-19 para comenzar con la creación de la vacuna y su posterior aprobación sumándose varias propuestas de las compañías farmacéuticas. Las cuales han superado la fase pre-clínica llegando algunas a la fase experimental III y IV, para posteriormente ser aceptadas por las autoridades reguladoras, certificando la pureza, la seguridad y la eficacia de las vacunas para que sean aprobadas por el centro de evaluación biológica e investigación CBER (Center for Biologics Evaluation and Research, por sus siglas en inglés) [5, 7, 8].

Antivirales contra el COVID-19

Debido a que en la actualidad no existen vacunas para contrarrestar el virus del SARS-

CoV-2 en la actual pandemia, la comunidad científica se vio obligada a pensar en posibles soluciones alternativas para contrarrestar el daño multiorgánico en humanos causado por el virus [9]. A continuación, se describen algunos antivirales y las vacunas existentes diseñadas contra el virus emergente del SARS-CoV-2.

El desarrollo de fármacos clínicos para los coronavirus es un desafío debido a la aparición de nuevos coronavirus con diversas características por lo que requiere de fármacos específicos. Además, solo hay disponible un número limitado de modelos animales y la mayoría de ellos solo se pueden usar en laboratorios de nivel 3 de bioseguridad. Desde la perspectiva del brote actual, el diseño de terapias efectivas contra el SARS-CoV-2 es otro desafío para los científicos y médicos. Hasta ahora, no hay agentes terapéuticos específicos contra la infección por el coronavirus [10]. Actualmente, existe un gran número de opciones de tratamiento antivirales para el SARS y el MERS que se están investigando y algunos han mostrado potentes actividades a nivel *in vitro*. Pero existe un número muy limitado de estos tratamientos con potencial para aplicar en el entorno clínico y se espera que pronto el número de alternativas se incremente gracias a los esfuerzos en investigación [11, 12].

Los antivirales son un tipo de fármaco utilizado

para el tratamiento de infecciones producidas por ciertos virus existiendo antivirales específicos para distintos tipos de virus [12]. Sin excepciones, deben ser inocuos, por lo que su aplicación es relativamente segura. Para que un fármaco antiviral sea considerado como tratamiento de una infección por SARS-CoV-2 debe cumplir ciertos requisitos indispensables como el mostrar ciertos mecanismos para retrasar la progresión de la enfermedad, para bloquear la entrada del virus, o interferir con la replicación y maduración de los virus [12, 13]. Por lo que los agentes antivirales de amplio espectro podrían proporcionar una protección adicional a la población en general contra enfermedades virales emergentes y reemergentes, reforzando el arsenal de opciones de antivirales disponibles [1]. Sin embargo, el desarrollo de nuevos antivirales es costoso y lleva mucho tiempo [14]. Por lo que la identificación de combinaciones de medicamentos para el tratamiento de infecciones virales emergentes y reemergentes será de gran utilidad [1]. Igualmente, la reutilización de medicamentos es una estrategia empleada debido a los bajos costos y tiempos reducidos gastados en investigar el efecto contra el coronavirus emergente [1]. Finalmente, los compuestos naturales basados en fitoquímicos exhiben varios efectos antivirales como los compuestos fenólicos

como la naringenina, el componente amargo de los cítricos. El mecanismo de la naringenina se basa en la inhibición de varios componentes principales del virus como la proteasa principal, la 3-quimotripsina-like, la proteasa (3CLpro) y la reducción de la actividad de los receptores de las enzimas convertidoras de angiotensina, y además se encarga de atenuar las respuestas inflamatorias. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la naringenina aún deben confirmarse mediante ensayos clínicos [15].

Actualmente, los medicamentos antivirales como la cloroquina, la hidroxicloroquina, así como el remdesivir, el lopinavir y el ritonavir, en combinación con el interferón- β y los anticuerpos monoclonales, han demostrado una inhibición efectiva contra el virus mediante experimentos *in vitro* [13]. Aunque, por ejemplo, de la hidroxicloroquina actualmente se reporta, que se han administrado a miles de personas en todo el mundo, pero algunos sugieren que se requieren de pruebas definitivas de la eficacia de la hidroxicloroquina en el tratamiento contra una infección del SARS-CoV-2 [16]. Por otro lado, la cloroquina se reporta no inhibe la infección de las células pulmonares humanas, pero se tienen estudios que defienden su uso como antivirales eficaces contra el mecanismo de infección del virus [17, 18].

A continuación, se enumera la actividad y la

efectividad de algunos antivirales diseñados contra el SARS-CoV-2 y las diversas fases de estudio: (i) la amilorida de hexametileno va dirigida a la envoltura viral para inhibir la actividad del canal iónico y es efectiva en contra de diferentes coronavirus, por lo que es una de las opciones de tratamiento más adecuadas para el SARS-CoV-2 [17]. (ii) la bananina es un antiviral que ha sido utilizado contra la helicasa y la actividad de ATPasa teniendo efectos de amplio espectro contra el virus y se ha demostrado la posibilidad de evaluarse contra el SARS-CoV-2 [19]. (iii) el antiviral Bcx4430, se dirige a la enzima RdRp (ARN polimerasa dependiente de ARN) para inhibir la síntesis del ARN viral, la limitación del ARNm y se ha demostrado la efectividad del antiviral de amplio espectro contra el SARS-CoV y el MERS-CoV, pero se requiere evaluar en modelos animales [20]. (iv) el antiviral DRACO se dirige a virus de ARN bicatenario (ARNbc) para inducir apoptosis en las células que contienen virus, por lo tanto, tiene potencial para atacar el SARS-CoV-2 [21]. (v) el Favipiravir es un inhibidor de las cinasas JAK1/2. Esta inhibición impide la activación de los transductores de señal y los activadores de la vía de señalización de la transcripción (STAT) y disminuye la producción de citoquinas inflamatorias dado que la patología del COVID-19 se debe en parte

a una respuesta inflamatoria hiperactiva, este tratamiento puede ayudar en esta circunstancia. El antiviral se encuentra en fase III de experimentación con 150 sujetos experimentales con síntomas COVID-19 de mediano a moderado [22]. (vi) el griffithsin es utilizado en contra de la proteína S, para bloquear la unión viral con la célula huésped, tiene efectos contra el SARS/MERS-CoV y otros virus altamente patógenos, por lo que se tiene la teoría que puede usarse contra el SARS-CoV-2 [23]. (vii) los interferones recombinantes inducen la respuesta innata del interferón contra patógenos virales. Además, son efectivos contra una amplia gama de virus y pueden ser la opción más adecuada para combatir el SARS-CoV-2 [24, 25]. (viii) el J1103 se dirige a la membrana lipídica y provoca la modificación de los fosfolípidos, tiene efecto contra diferentes virus y puede ser prometedor como agente anti-SARS-CoV-2 [25, 26]. (ix) la ribavirina se dirige a la enzima RdRp (ARN polimerasa dependiente de ARN) para inhibir la síntesis de ARN viral, es eficaz contra una amplia gama de virus, incluidos el MERS-CoV y el SARS-CoV, pero se ha reportado que las altas dosis provocan efectos secundarios graves [27]. (x) el valsartán es un bloqueador del receptor de angiotensina II inhibiendo la unión con el virus del SARS-CoV-2 proporcionando beneficios a los

pacientes COVID-19. Por lo tanto, la interacción de la angiotensina II y el receptor AT1R ayudaría a mitigar la enfermedad por COVID-19, tomándose en cuenta como un antiviral eficaz. Que a su vez se ha demostrado actúa mediante efecto sinérgico con el sabubitril demostrando efectividad sobre las terapias estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca [28]. A continuación, se describen varios antivirales como: (i) el aripiprazol, la clorpromazina y el zoniporida, que participan en la inhibición de la internalización del coronavirus. (ii) el apilimod, la colchicina y la vinorelbina, que inhiben el tráfico de vesículas. (iii) la amodiocina, la clorocina y la iclosamida, que participan en la disminución del pH en el endosoma. (iv) el arbidol y el toremifine, impidien la fusión de membrana del coronavirus dentro del citoplasma. (v) el antiviral DAS181, es una proteína antiviral de fusión de sialidasa (neuraminidasa), que escinde los enlaces Neu5Ac alfa (2,3) y Neu5Ac alfa (2,6)-Gal del ácido siálico de las superficies de las células endoteliales respiratorias. Estos enlaces son importantes para la unión celular y la entrada de algunos virus y, por lo tanto, se está explorando como una opción terapéutica contra el SARS-CoV-2. El antiviral fue propuesto por las organizaciones; Ansun Biopharma, Inc., Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan,

Universidad de Qassim. (vi) la ciclosporina es un fármaco inmunosupresor de 11 aminoácidos. Funciona uniéndose a la ciclofilina en los linfocitos (principalmente células T) que inhiben la serina-treonina proteína fosfatasa 2B (calcineurina), normalmente responsable de la activación de la transcripción de citoquinas activadoras importantes como la interleucina 2. Dado que la patogénesis de la enfermedad del COVID-19 es impulsada por una respuesta inmunitaria, los fármacos inmunosupresores son beneficiosos para quienes padecen esta enfermedad. Las organizaciones que propusieron su uso como antiviral fueron; la Universidad de Pensilvania, el Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, Tatiana Cobo Ibáñez, el Ministerio de Salud, Kuwait, la Universidad Mansoura, el Hospital Brigham and Women's, Baylor College of Medicine. Actualmente se encuentra en la etapa IV de investigación. (vii) el rivaroxabán, es un derivado y anticoagulante de oxazolidinona biodisponible por vía oral. Funciona uniéndose selectivamente tanto al factor Xa, formando un complejo de protrombinasa. Esto interfiere con la conversión de protrombina (factor II) en trombina y eventualmente previene la formación de coágulos de fibrina reticulados. Existe evidencia de que los casos graves de COVID-19, los pacientes sufren de una

coagulopatía importante relacionada con la infección y de un riesgo elevado de trombosis y, por lo tanto, los anticoagulantes tienen ciertos efectos positivos. Las organizaciones que proponen su uso con aprobación FDA son; Imperial College London, ACOVACT, Charite University, Berlín, Alemania, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) y Bayer. Actualmente se encuentra en fase IV de investigación [7, 29, 30]. En la figura 1, se muestra el blanco molecular de varios antivirales de amplio espectro involucrados en contrarrestar una infección por SARS-CoV-2.

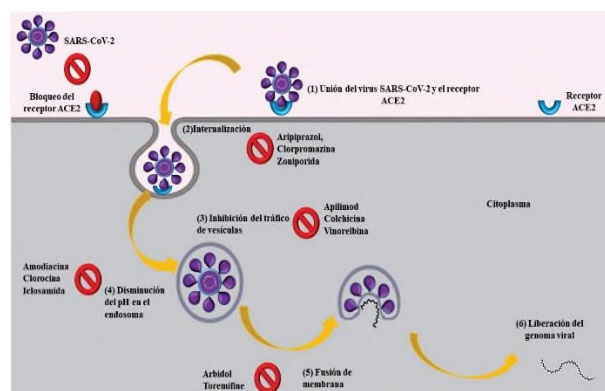


Figura 1. Uso de fármacos con actividad antiviral de amplio espectro contra el coronavirus. Imagen obtenida y modificada de [7, 31].

Debido a la alta dosis necesaria y al estrecho margen terapéutico, muchos pacientes experimentan efectos secundarios graves con algunos antivirales. Por lo que es necesario utilizar estos medicamentos con una formulación adecuada para mejorar la seguridad y la eficacia del tratamiento contra el COVID-19. Actualmente, la FDA está

facilitando aplicaciones para tratar al COVID-19, lo que brinda una muy buena oportunidad de utilizar antivirales [32]. A continuación, se describen los mecanismos antivirales contra una infección por SARS-CoV-2 mediados por los antivirales cloroquina/hidroxicloroquina, el remdesivir y el lopinavir.

Mecanismo de la cloroquina y la hidroxicloroquina

Tanto la hidroxicloroquina y la cloroquina son fármacos antipalúdicos comunes, en reciente estudios *in vitro* se descubrió que la cloroquina inhibe el crecimiento del SARS-CoV-2 en pacientes que presentaron síntomas referentes al COVID-19. Ambos antivirales son considerados un tratamiento antiviral que se encuentra en fases III y IV de estudio. Por otro lado, la hidroxicloroquina ha demostrado varios mecanismos antivirales, incluida la inhibición de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-alfa [33].

El mecanismo de ambos antivirales se basa en la inhibición de la unión de la proteína S al receptor del virus ACE2 y la inhibición del virus posterior a la entrada en la célula humana. Al mismo tiempo, ambos antivirales permiten la prevención de la formación de los complejos de clatrina durante la endocitosis del virus, interfiriendo con la acidificación del endosoma y la liberación del genoma viral, afectando las

modificaciones post-traduccionales, e impidiendo el ensamblaje y la liberación del virus del SARS-CoV-2. Además, algunos estudios *in vivo* han demostrado mejoría clínica y disminución de la carga viral [33]. El mecanismo de los antivirales de la cloroquina e hidroxicloroquina se muestra en la figura 2.

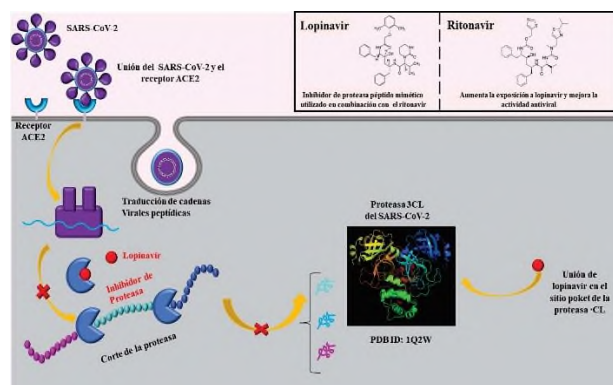


Figura 2. Mecanismos de acción de los antivirales cloroquina e hidroxicloroquina contra el SARS-CoV-2. Imagen obtenida y modificada de los estudios de [7, 31, 32].

Sin embargo, el uso de este tipo de compuestos antivirales sigue aún en discusión debido a que ciertos reportes indicaron los riesgos de su uso y una falta de actividad antiviral en macacos infectados con SARS-CoV-2 [34, 35].

Por lo que el 28 de marzo del 2020, la FDA emitió una desautorización del uso de la cloroquina e hidroxicloroquina como tratamiento de pacientes COVID-19. Posteriormente, el 24 de abril de 2020, la FDA emitió una advertencia sobre la seguridad de ambos antivirales notando anomalías en los electrocardiogramas y un efecto negativo en

pacientes que presentaban arritmias cardíacas graves relacionadas con una infección por SARS-CoV-2 [35].

Para el 25 de mayo del 2020, la OMS suspendió las pruebas de hidroxiclороquina como tratamiento por una infección por SARS-CoV-2 después de que se publicaran ciertos estudios que sugerían que el medicamento podría aumentar el riesgo de que los pacientes mueran por la enfermedad del COVID-19 [7]. Finalmente, el día 15 de junio del 2020, la FDA revocó el uso de estos medicamentos para el tratamiento contra el COVID-19 debido a los efectos secundarios observados en estudios clínicos [7].

Otros criterios que apoyaron la idea de suspender el uso de los antivirales fueron las publicaciones referentes al uso y la combinación de la hidroxiclороquina con otros antibióticos como azitromicina, encontrando riesgo de mayor probabilidad de aumentar la tasa de mortalidad en pacientes COVID-19 mayores de 60 años y comorbilidad predominantemente en hombres. Por lo que se recomienda que los médicos comprendiesen los recientes hallazgos presentados por los científicos para asegurar un buen tratamiento y este no tenga consecuencias en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 [35].

Mecanismo del lopinavir (LPV)

El LPV es un análogo de la adenosina con actividad antiviral de amplio espectro contra el filovirus, el paramixovirus y el coronavirus. Es efectivo contra una amplia gama de virus, incluidos el SARS-CoV y el MERS-CoV, por lo que se considera una opción adecuada para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 [36, 37]. Cuyo efecto es en la proteasa principal 3CLpro inhibiendo la actividad enzimática. También, se ha encontrado que el LPV actúa contra la 3-quimotripsina-like observando resultados *in vitro* eficaces contra el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV. Del mismo modo, se ha investigado la eficacia y la seguridad de los ambos antivirales (el LPV y el ritonavir) contra la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes graves hospitalizados por COVID-19, logrando una inhibición del virus de un 64.9% [38, 39]. Por otro lado, se ha comprobado que el lopinavir y la amodiaquina también son agentes terapéuticos contra el SARS-CoV-2 debido a su afinidad al sitio activo de 3CLpro inhibiendo la síntesis de los componentes del virus impidiendo que éste infecte a la célula [40]. El mecanismo del lopinavir se muestra en la figura 3, así como los trabajos de docking molecular entre el antiviral LPV y la proteasa principal 3CLpro.

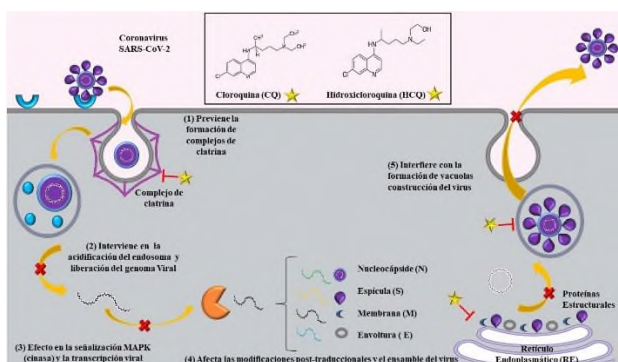


Figura 3. Mecanismos de acción del lopinavir contra el SARS-CoV-2. Imagen obtenida y modificada de los estudios de [7, 31, 33, 38, 39, 40].

Mecanismo del remdesivir (RDV)

El RDV es un análogo del nucleótido de adenosina con actividad antiviral de amplio espectro comprobado contra los virus de MERS-CoV y el SARS-CoV. Actúa como un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRps), inhibiendo la replicación viral a través de la terminación prematura de la transcripción de ARN, además se ha demostrado que mejora la función pulmonar y reduce la carga viral en los pulmones de ratones infectados con el virus del SARS-CoV-2. De este antiviral se han realizado varios estudios internacionales en pacientes humanos voluntarios. La investigación se encuentra en fase III debido a que la eficacia del antiviral es muy prometedora cuando se combina con el IFN- β , por lo tanto podría ser una estrategia terapéutica adecuada contra el SARS-CoV-2 [39, 41]. El mecanismo del remdesivir se muestra en la figura 4, así como los trabajos de docking molecular entre el antiviral RDV y la RdRps. Su uso se ha autorizado en Canadá en

pacientes con síntomas de COVID-19 severo [7].

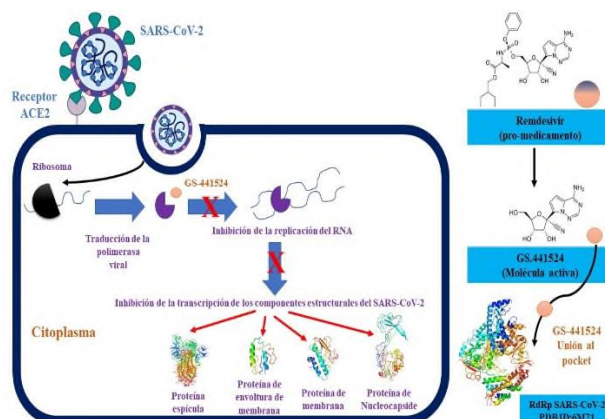


Figura 4. Mecanismo de acción del remdesivir contra el SARS-CoV-2. Imagen obtenida y modificada de [7, 31, 39, 41].

Terapias inmunológicas contra el COVID-19

La terapia con plasma inmune (es decir, "convaleciente"), consiste en utilizar la parte líquida opaca de la sangre de las personas que se han recuperado de una infección por el SARS-CoV-2. Contiene anticuerpos, enzimas y otras proteínas que protegen al organismo de infección por el SARS-CoV-2 [7]. Es considerada una forma pasiva de adquisición de la inmunidad en personas enfermas, mediante la transfusión de plasma de individuos que han presentado y sobrevivido a una infección por SARS-CoV-2 y han desarrollado una respuesta humoral al patógeno en cuestión. Por lo tanto, la administración pasiva de anticuerpos es el único medio de proporcionar inmunidad de manera inmediata a personas susceptibles o a personas enfermas. Dependiendo de la cantidad y la composición de anticuerpos, la protección

conferida por la inmunoglobulina transferida puede durar de semanas a meses [42]. Según la OMS, el uso de la terapia con plasma está permitido cuando se enfrentan a “enfermedades graves para las que no existen tratamientos farmacológicos eficaces”. También, se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar la efectividad del plasma hiperinmune en diversas etapas de la infección por SARS-CoV-2. Además, la FDA, la autoridad reguladora de los EUA, aprobó el uso de plasma convaleciente para su uso en el tratamiento de pacientes COVID-19 de gravedad [43]. En resumen, esta terapia resulta aplicable ante la necesidad del tratamiento de situaciones clínicas con alto riesgo de muerte o deterioro grave y para las cuales no existe un tratamiento eficaz disponible. De la misma manera, se ha recomendado que el tratamiento sea administrado lo más tempranamente posible, particularmente antes del quinto día del comienzo de los síntomas de la enfermedad, lo que permitiría atenuar o abolir la respuesta inflamatoria sistémica temprana [42].

Otras terapias inmunosupresoras como los corticosteroides son usados para tratar a pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Aunque los médicos en China han recomendado su uso para tratar pacientes infectados promoviendo la dosificación prudente bajo ciertas circunstancias en Wuhan,

China, debido a sus efectos adversos [7, 44, 45].

Prospectos de vacunas diseñadas contra el COVID-19

La vacunación es la administración de agentes antigénicos aplicados para estimular el sistema inmunológico de un individuo y desarrollar una inmunidad adaptativa a una enfermedad. Las vacunas pueden mejorar, o incluso prevenir, los efectos de una infección adquirida por un patógeno. En general, se considera que la vacunación es el método más eficaz para prevenir enfermedades infecciosas, adicionalmente la eficacia de la vacunación ha sido ampliamente estudiada y verificada [46]. Una vacuna es una preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos.

Normalmente, contienen un agente que se asemeja a un microorganismo causante de la enfermedad y a menudo se hace a partir de formas debilitadas o muertas de un microorganismo, sus toxinas o una de sus proteínas de superficie [47]. El agente o patógeno estimula el sistema inmunológico del cuerpo, causando reconocimiento del agente como una amenaza para destruirla y guardar un registro de este, a modo que el sistema inmune puede reconocer y destruir más fácilmente estos microorganismos patógenos. Las vacunas se usan para prevenir o aminorar los efectos de una

futura infección por algún patógeno natural [30]. Lo anterior es apoyado con las nuevas tecnologías como el ADN recombinante, la conjugación química, nuevos adyuvantes y poderosas herramientas que permiten acceder a los genomas de los microorganismos. Esta tecnología emergente permite ir más allá de los enfoques convencionales por medio del uso de software y bases de datos para llevar a cabo el diseño de vacunas de forma racional sin la necesidad de preparar cultivos de microorganismos específicos. Este nuevo enfoque se denomina "vacunología inversa" y requiere del enfoque inmunoinformático para la identificación de péptidos candidatos contra la enfermedad del COVID-19 basados en la estructura del SARS-CoV-2, ambos enfoques ayudan al diseño racional de vacunas [48, 49, 50].

Actualmente, no se autorizan vacunas para ninguno de los otros coronavirus que afectan a los humanos como el virus del SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Las razones económicas son sin duda un factor importante para la ausencia de estas vacunas, pero el diseño de la vacuna también es un desafío, debido a que las respuestas inmunes a las infecciones naturales por coronavirus pueden ser de corta duración y algunas vacunas de prueba para el SARS-CoV-1 han planteado problemas de seguridad en modelos animales [51]. Por lo tanto, el

desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 puede no ser sencillo, requiriendo que las vacunas eficaces prevengan y controlen los ataques virales esporádicos y las epidemias mediadas por patógenos emergentes como el brote reciente causado por el SARS-CoV-2. Es por demás, evidente que se requieren vacunas para prevenir la infección y una segunda ola de esta pandemia [12, 52].

Las vacunas más conocidas en el mercado e investigación son: las vacunas inactivadas, las vacunas atenuadas, las vacunas por subunidad, las vacunas toxoides, las vacunas de partículas similares a virus (VLP, por sus siglas en inglés), las vacunas de ADN, las vacunas peptídicas y las vacunas comestibles [53]. Sus formulaciones afectan la forma en la que se almacenan y se administran [30]. En la figura 5 se muestran algunas propuestas de vacunas diseñadas para atacar al coronavirus y su principio se explica a continuación.

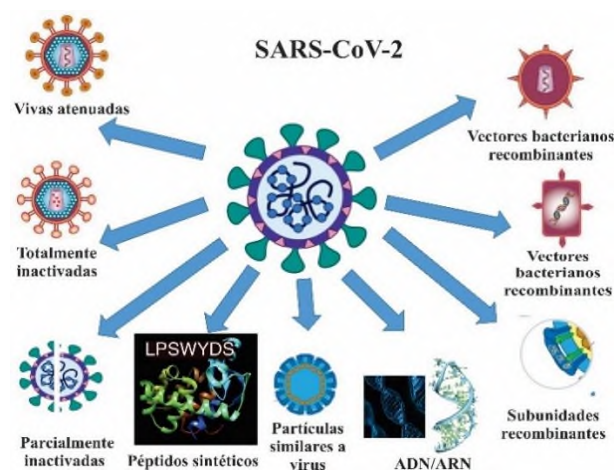


Figura 5. Clasificación de los prospectos de vacunas contra el coronavirus. Imagen obtenida y modificada de [7, 12, 52, 53, 54].

Vacunas de virus enteros atenuados o inactivos

Las vacunas de virus completos que se debilitan para reducir la virulencia de patógenos y son utilizadas para provocar una respuesta inmune fuerte en el humano. Los ejemplos incluyen las vacunas contra el virus del sarampión y paperas [55]. El principio se basa en inactivar el virus entero con formaldehído, para posteriormente ser administrado y produzca inmunogenicidad inherente y logre estimular los receptores del tipo Toll-like (TLR) como TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9. Las ventajas de esta tecnología es que utiliza infraestructura existente para su creación. Las desventajas son que es necesario manejar grandes cantidades de virus infecciosos y la integridad del antígeno y/o epítipo necesita ser confirmada y se solicitan pruebas de seguridad que requieren de mucho tiempo [54, 56].

Vacunas de subunidad

Se caracterizan porque se utiliza únicamente un fragmento del virus para desencadenar una respuesta inmune. Los ejemplos incluyen las vacunas de la subunidad contra la hepatitis B y el herpes [55]. Por otro lado, las vacunas que impiden la infección por el virus del SARS-CoV-2, se basan en provocar una respuesta inmune contra la proteína S del virus, para evitar su acoplamiento con el receptor humano

ACE2. Una ventaja de la vacuna es la capacidad de aumentar la respuesta inmune del huésped y recientes hallazgos ofrecen la oportunidad de desarrollar una vacuna de subunidad contra una infección del SARS-CoV-2 [56].

Vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN)

Funcionan mediante la inserción de un modelo genéticamente modificado de genes virales en pequeñas moléculas de ADN (llamadas plásmidos) para posteriormente ser inyectadas en personas como una vacuna de ADN plasmídico por electroporación. Los blancos moleculares de estas vacunas son el RDB, la proteína S, la proteína S1, la proteína M y la proteína E del virus del SARS-CoV-2 [56]. El principio se basa en producir proteínas virales para que el sistema inmunitario las reconozca como extrañas, desencadenando la respuesta inmune que protege contra la enfermedad [55]. Por otro lado, algunas empresas se encuentran desarrollando la vacuna con la expectativa de que este enfoque conducirá a la primera vacuna con aprobación de la FDA [54, 56]. Una ventaja de estas vacunas es que se puede escalar fácilmente, requiere de bajo costo de producción, alta estabilidad al calor, y la producción es rápida. Una desventaja es que la vacuna requiere dispositivos de administración específicos para alcanzar una buena inmunogenicidad [57].

También, existen las vacunas de ARN mensajero (ARNm) cuyo objetivo es proporcionar inmunidad mediante la introducción de ARN. La vacuna puede desarrollarse más fácil y rápidamente que otras vacunas [55]. Actualmente, las empresas farmacéuticas se encuentran desarrollando vacunas de este tipo basándose en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP), el cual codifica para la proteína S del SARS-CoV-2, conocida como mRNA-1273 [52]. Tras la vacunación, las células huésped absorben el ARNm, expresan la proteína y la muestran al sistema inmunitario [58, 52]. Algunas de las ventajas es que son fáciles de diseñar, con alto grado de adaptabilidad e inducen una fuerte respuesta inmune, aunque pueden ser altamente inestables en condiciones fisiológicas [59].

Otras vacunas diseñadas a partir de ARN son las de ARN pequeño de silenciamiento (ARNsi) también conocido como ARN silenciador. Se trata de una clase de molécula de ARN no codificante de doble cadena que tiene una longitud de 20-25 pares de bases (pb). Dicha herramienta se ha implementado para desarrollar anticancerígenos, antivirales, y también se ha estudiado contra enfermedades genéticas [60]. Ciertos autores han reportado que la terapia con ARNsi dirigido al ACE2 del SARS-CoV-2 puede bloquear la infección viral. Por lo tanto, el silenciar la proteína ACE2

impide la capacidad de los virus para infectar células. Al igual que la vacuna de ARN, se ha propuesto utilizar nanopartículas y liposomas que sirvan de transporte para la vacuna de ARNsi dirigida a silenciar temporalmente la expresión del receptor ACE2 para reducir la superficie de infección del virus a niveles que permitan al sistema inmunitario detener efectivamente la infección o prevenirla [61]. También se propone utilizar la proteína S, que podría ser encapsulada y entregarla de manera específica junto con el ARNsi, lo cual podría tener 2 propósitos: (i) la entrega dirigida a las células que están sujetas a la unión con el virus y (ii) el bloqueo de la unión de la célula al virus [61].

De la misma manera, se han diseñado vacunas a partir del ARN pequeño de silenciamiento (ARNsi) dirigidos a las secuencias que componen el coronavirus, como aquellas que codifican para la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, la helicasa, las enzimas proteolíticas y la nucleoproteína N del coronavirus del SARS anterior, lo cual condujo a una disminución del 50, 70, 90 y 95% en la carga viral, respectivamente [62].

Vacunas comestibles

Ante la extraordinaria y sin precedente crisis de salud pública causada por la enfermedad del COVID-19, se requiere con urgencia una sólida

participación y colaboración entre los gobiernos, la sociedad, y las empresas.

Actualmente, hay empresas farmacéuticas dedicadas a la fabricación de vacunas y anticuerpos comestibles contra el virus del SARS-CoV-2. También, varias universidades e institutos de varios países, incluidos EUA, Alemania, Reino Unido, Sudáfrica, Corea del Sur, México y Tailandia, están trabajando en el campo de la biología molecular de plantas e invirtiendo esfuerzos en lo referente a la pandemia actual. También, se han establecido asociaciones con institutos especializados en enfermedades infecciosas. Sin embargo, la liberación de dichas vacunas se espera que ocurra en alrededor de un año o más, como en el caso de las vacunas convencionales. Además, la función de las vacunas será inmunizar la mucosa para inducir una respuesta secretora de la inmunoglobulina que podría neutralizar el virus. Las vacunas comestibles consisten en organismos de grado alimenticio o plantas a las cuales se les ha introducido un gen por medio de técnicas de ingeniería genética que conlleva la información necesaria para producir en su interior una proteína antigénica [47, 63]. Estas plantas transgénicas se pueden por lo tanto cultivar en sistemas contenidos (biorreactores y cultivo *in vitro*) y más adelante usar el tejido vegetal como vacunas comestibles que serán ingeridas por seres humanos y animales. Las

principales ventajas de las vacunas comestibles radican en que al ser administradas de forma oral desencadenan una respuesta inmunitaria en la mucosa [47, 63].

Una vez que un individuo consume una vacuna comestible, la pared exterior de las células vegetales protege a los antígenos de la degradación para posteriormente activar el sistema autoinmune y crear inmunidad a la enfermedad [64].

El cultivo molecular o “molecular pharming” es la ciencia o el arte de producir proteínas recombinantes o metabolitos secundarios en las plantas por medio de ingeniería genética. Esta tecnología comienza con la modificación genética de la planta introduciendo un gen de interés, e implica todo el proceso de crecimiento, recolección y el procesamiento posterior de las plantas modificadas genéticamente, para extraer y purificar la proteína recombinante. Este proceso explica la forma en que la planta actúa como un biorreactor, produciendo grandes cantidades de proteínas terapéuticas que son biológicamente activas (figura 6) [65].

Por otro lado, el “molecular pharming” representa una oportunidad sin precedentes de fabricar medicamentos modernos asequibles y hacer que estos se encuentren disponibles a escala global. El área de mayor potencial está en la prevención de enfermedades infecciosas,

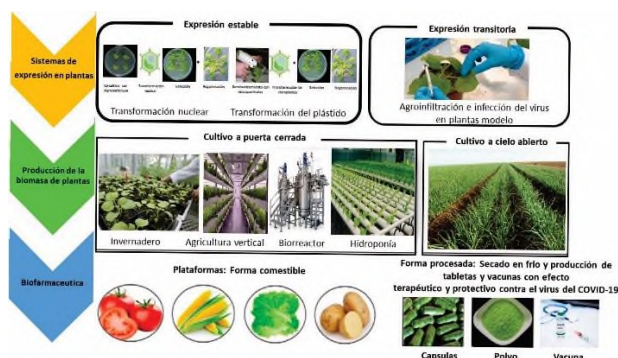


Figura 6. Vacunas comestibles y sus diversas plataformas comestibles. Imagen obtenida y adaptada a partir de [66].

particularmente en países subdesarrollados donde el acceso a medicamentos y vacunas ha sido limitado [67]. Entre sus ventajas, incluyen la bioseguridad, la inmunidad protectora, la estabilidad, la facilidad de administración, el bajo costo, la minimización de los efectos secundarios y que ofrezcan varias áreas de oportunidad únicas en el mercado farmacéutico [68, 69]. Por otro lado, el principal problema técnico que poseen estas vacunas orales es la degradación que sufren los antígenos en el estómago e intestino antes de que puedan inducir una respuesta inmune. Este es el principal motivo por el cual las vacunas comestibles tan sólo pueden emplearse en alimentos que puedan ser consumidos de forma fresca como la papa, el tabaco, el tomate, la lechuga, el maíz, la zanahoria y el plátano. Por otra parte, estos alimentos o plataformas deben contener gran cantidad del antígeno en su forma soluble para que la vacunación sea efectiva y no sea necesario consumir grandes cantidades de

alimento [48, 70]. Finalmente, quizás se logre la aprobación de una vacuna de origen vegetal para combatir la enfermedad del COVID-19, pero se requiere implementar plataformas de producción de vacunas de bajo costo para satisfacer la demanda de la enfermedad en el escenario actual [5]. Hasta el momento, se ha reportado la vacuna KBP-COVID-19 en fase experimental II, cuyo número de identificación del ensayo clínico es NCT04473690. La cual ha sido diseñada en una plataforma de tabaco, utilizando biorreactores para producir antígenos del virus del SARS-CoV-2. La vacuna fue obtenida transfiriendo genes del virus a la planta del tabaco, que a su vez produjo una gran cantidad de la molécula viral específica, que puede ser utilizado para inmunizar personas. Las organizaciones involucradas son Kentucky BioProcessing, Inc, examinando 180 pacientes de prueba [7].

Otras plataformas para la obtención de vacunas COVID-19

Los virus amenazantes que causan pandemias como el SARS-CoV-2 reclaman medidas futuras imperativas basadas en terapias y vacunas novedosas [71]. Debido a la falta de inmunidad protectora de los humanos frente al SARS-CoV-2, se requiere de esfuerzos coordinados y a gran escala, para minimizar el impacto de estas amenazas en la salud humana. Uniéndose a estos esfuerzos, la terapéutica

adicional abre la perspectiva de utilizar la inmunización pasiva de gallinas con IgY y producir antígenos a gran escala. Lo cual sería tomado como una nueva terapia adyuvante en la infección respiratoria viral [72]. Este esfuerzo debe enfocarse en el escalamiento, mejores protocolos de inmunización de gallinas, mejor extracción de IgY y obtención de un mayor rendimiento de anticuerpos. Otro punto a tener en cuenta en el futuro es que las IgY de pollo tienen una buena monoclonalidad, por lo tanto, son más específicas y tienen una mayor afinidad en comparación con las obtenidas de inmunizar mamíferos. En comparación con la IgG, es más fácil la obtención de fragmentos de cadena única genéticamente modificados de IgY [71]. Por lo que la tecnología de producción de IgY es una nueva frontera para la investigación y la clínica porque implica una amplia gama de aplicaciones de IgY, y se ha confirmado efectivamente en la salud humana y animal [73].

Para crear una vacuna se observa si el virus del SARS-CoV-2 puede propagarse en huevos de gallina embrionarios o en líneas celulares de mamíferos para propagar el virus para su estudio y la creación del efecto inmune [73]. Posteriormente, a partir de preparaciones de IgY y la obtención de la yema de huevo obtenida de pollos libres de patógenos (que han

sido inmunizados con antígeno del coronavirus), se procede a purificar, liofilizar y verificar la actividad biológica del concentrado. Observando que, en los experimentos de modelo celular, la IgY neutraliza al coronavirus. Demostrando que es un producto de calidad para invertir, siendo un buen candidato para la terapia anti-SARS-CoV-2, produciendo anticuerpos IgY en un tiempo de 1.5 meses desde la vacunación de las gallinas hasta la producción de IgY, por lo que la vacuna en práctica es de respuesta rápida y satisface la necesidad médica urgente actual [71]. Otra ventaja de la IgY inmunogénica es que algunos autores la recomiendan como una herramienta versátil en la investigación biotecnológica, el diagnóstico y la terapéutica. Además, es considerada una alternativa para obtener anticuerpos de mamíferos que es confiable y amigable con la naturaleza ya que es un procedimiento no invasivo. También, el área de aplicación es muy amplia desde las infecciones bacterianas y virales hasta la biología tumoral [71].

Conjuntamente, existen datos de la actividad antiviral específica de la IgY, la cual se ha probado en varios diseños, por lo que vale la pena señalar que en el contexto de la pandemia actual es de utilidad, las infecciones respiratorias precisan de un amplio enfoque terapéutico y definitivamente el papel de la IgY

deben explotarse a detalle [71].

En la actualidad, se han reportado algunas vacunas contra el virus del SARS-CoV-2, de las cuales se obtiene un buen rendimiento en embriones de huevos de gallina. Durante la fase experimental se ha demostrado en ratones que la vacuna induce la producción de una alta concentración de anticuerpos que neutralizan al virus. Es importante destacar que este candidato a la vacuna protege a los ratones del virus del SARS-CoV-2 sin detectar carga viral en los pulmones [72]. Demostrando, que sería poco probable que el virus se propague y fuese detectable después de un pequeño número de dosis, pero es claro que se requiere invertir en la vacuna para que este pase a otra fase de estudio, es preciso se tengan los requerimientos necesarios para que sea aprobada en humanos y posteriormente sea aprobado su uso como vacuna alternativa contra una infección SARS-CoV-2 [73].

Vacunas contra el coronavirus y las 4 fases clínicas de estudio

Los ensayos preclínicos de las vacunas son procesos mediante los cuales se aprueban nuevas vacunas y medicamentos para su uso en la población en general para ayudar a prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. Los llevan a cabo profesionales de la salud (incluidos investigadores y médicos) y a

menudo se dividen en cinco etapas. Normalmente, un compuesto tarda años o incluso décadas en pasar de la etapa de los ensayos clínicos a las fases de estudio I a IV para ser aceptado para su consumo, pero en casos extraordinarios (como pandemias) este proceso puede acelerarse para obtener vacunas efectivas [7].

En los ensayos los investigadores prueban la eficacia, la toxicidad, la absorción, la distribución, el metabolismo y la vida media de un nuevo medicamento. Estos estudios a menudo se realizan en tubos de ensayo y en cultivos celulares (*in vitro/ex vivo*) y en modelos animales (*in vivo*) [7]. Esto generalmente es seguido por dos pasos importantes que generalmente se necesitan antes de llevar una vacuna a ensayos clínicos. Primero, la vacuna se prueba en modelos animales apropiados para ver si es protectora. Sin embargo, los modelos animales para experimentar con el SARS-CoV-2 pueden ser difíciles de probar porque el virus no infecta ratones y solo induce una enfermedad leve en animales transgénicos que expresan ACE2 humano [57]. Este proceso se realiza como tamiz para determinar qué terapias tienen mérito para pasar a las etapas de prueba en humanos [7].

Las vacunas para uso en humano se producen en procesos que cumplen con las Buenas

Prácticas de Manufactura (BPM) para garantizar la calidad constante y la seguridad de las vacunas. Esto requiere de instalaciones dedicadas, el personal capacitado, la documentación adecuada y la materia prima que fue producida para cumplir con los criterios de calidad de las BPM que se deben adecuar a las vacunas que son candidatas contra el SARS-CoV-2 [57]. Ejemplos de algunas vacunas que se encuentran en fase pre-clínica son: LUNAR-COV19 y CureVac, ambas basadas en ARN [7]. Una vez que haya suficientes datos preclínicos disponibles y se alcancen un número de lotes iniciales de la vacuna con la calidad BPM podrían iniciarse los ensayos clínicos [57]. Por lo general, el desarrollo clínico de las vacunas se lleva a cabo en 4 fases que a continuación se describen.

Las vacunas de la fase I, se administran a voluntarios sanos (entre 20 y 100 individuos) para evaluar la seguridad y la efectividad de la vacuna. Esto también brinda la oportunidad de que los investigadores evalúen las propiedades químicas del medicamento en humanos ya que pueden diferir de los modelos *in vitro* e *in vivo* [7]. En cuanto a las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2, se sabe que algunas han sido capaces de llegar a los ensayos clínicos de fase I como: (i) la vacuna bacTRL-Spike-1 (NCT04334980), que fue creada por la empresa Symvivo Corporation y las universidades de

British Columbia y Dalhousie University. La vacuna es oral y se basó en una bacteria viva atenuada *Bifidobacterium longum*, que fue diseñada para administrar plásmidos directamente a las células humanas que contienen ADN sintético que codifica la proteína S del SARS-CoV-2. Estas células pueden producir la proteína S y generar una respuesta inmune contra la proteína viral S y se ha demostrado su efecto inmunogénico en 84 individuos de prueba [7]. (ii) la vacuna NVX-CoV2373 (NCT04368988), fue creada por la empresa Novavax. Es una vacuna encapsulada por nanopartículas administrada por vía intramuscular. La vacuna se creó infectando las células del insecto Sf9 con vectores virales de baculovirus que expresan la proteína S del SARS-CoV-2. De esta vacuna se ha demostrado que la proteína S se pliega adecuadamente después de una serie de modificaciones post-traduccionales en citoplasma y finalmente se transportan a la superficie celular. Posteriormente, se extraen de la superficie celular y se purifica para mantener su estructura tridimensional y su actividad biológica, aprovechando finalmente la proteína como una molécula inmunogénica. La vacuna se ha probado con el adyuvante Matrix M, un adyuvante a base de saponina, que actúa en parte estimulando la entrada de las células presentadoras de antígeno, mejorando la

presentación del antígeno en los ganglios linfáticos locales. La vacuna ha sido probada en 131 pacientes experimentales [7]. (iii) la vacuna Covid-19/aAPC Vaccine (NCT04299724), creada por la empresa Shenzhen Geno-Immune Medical Institute en China. La vacuna se caracteriza porque proviene de un virus inactivado del cual se ha demostrado la seguridad y la eficacia en 100 sujetos de prueba. Los resultados obtenidos demuestran que la vacuna prepara los linfocitos T contra el virus del SARS-CoV-2 como un mecanismo de defensa. (iv) la vacuna SCB-2019 (NCT04405908), es una vacuna de subunidad candidata para combatir una infección por el del SARS-CoV-2. La vacuna está compuesta de un trímero de la proteína S (S-Trimer) que se asemeja a la proteína nativa del virus del SARS-CoV-2. La vacuna funciona al preparar una respuesta inmune humoral que generará anticuerpos contra el virus para que no pueda unirse e infectar células huésped y (v) la vacuna COVAX-19 (NCT04428073) es una vacuna de subunidad que combina la proteína S del virus del SARS-CoV-2 con el adyuvante ADVAX. Este adyuvante se compone de un nuevo polisacárido que mejora la respuesta inmunitaria de los anticuerpos y las células T. Tras la vacunación, el individuo generará una respuesta inmune humoral y celular contra la proteína S del virus y, por lo tanto, el individuo

al que se administra tendrá protección contra el SARS-CoV-2. La vacuna ha sido administrada a 72 pacientes experimentales [7, 55, 74].

La fase II de la evaluación de las vacunas comienza cuando el tratamiento se ha considerado seguro en individuos sanos, el medicamento o vacuna se administra a la población objetivo para determinar si el medicamento será eficaz a su dosis terapéutica, a menudo tiene entre 100 y 300 individuos voluntarios, asimismo no pasará a la siguiente fase hasta que haya datos que sugieran que el medicamento tiene algún efecto positivo en la población (su duración es de 1 a 2 meses) [7]. Algunas vacunas que representan la fase II como: (i) la vacuna NasoVAX (NCT04442230), creada por la empresa Altimmune, Inc. Es una vacuna contra la gripe intranasal compuesta por un vector de adenovirus deficiente en replicación. Se ha demostrado que induce fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en la superficie de las mucosas y, por lo tanto, puede ser beneficioso para aquellos que sufren de los primeros síntomas del COVID-19. La vacuna ha sido probada en 26 personas [7, 55, 74]. (ii) la vacuna LUNAR-COV19 (ARCT-021), creada por la empresa Arcturus Therapeutics, Inc., Duke-NUS. Se compone de un sistema de administración mediado de ARN modificado por el agente del nucleomonómero habilitado

con lípidos (LUNAR) (Lipid-enabled and Unlocked Nucleomonomer Agent modified RNA, por sus siglas en ingles). Cuando la vacuna se administra al tejido objetivo, ingresa a las células del huésped donde el ARNm se puede transcribir en proteínas por factores del huésped. Estas proteínas provienen del virus SARS-CoV-2 y, por lo tanto, el huésped puede inducir una respuesta inmune contra ellas y combatir una infección por el virus. Se ha administrado en 85 pacientes de prueba [7, 55]. (iii) la vacuna CoronaVac (NCT04352608), creada por la empresa Sinovac Biotech Co., Butantan Institute. Es una vacuna viral inactivada, que se creó mediante la propagación del virus en cultivo celular (células Vero) seguido de la inactivación con un reactivo químico (como la beta-propiolactona o el formaldehído). Tras la vacunación, el organismo genera una respuesta inmune diversa contra el virus sin observar la amenaza de infectarse realmente porque el virus del SARS-CoV-2 está inactivo. La vacuna ha sido probada en 8870 sujetos de prueba [7, 55]. (iii) la vacuna INO-4800 (NCT04336410), creada por la empresa Inovio Pharmaceuticals y la CEPI. La vacuna se caracteriza porque es un plásmido de ADN bicatenario que codifica los antígenos contra el SARS-CoV-2. Se administra por vía intradérmica en el brazo de los pacientes, utilizando la tecnología patentada

CELLECTRA, que utiliza un pequeño pulso de electricidad conocido como la electroporación, con la finalidad de formar pequeños poros en las células de la persona a la cual es administrada, lo que permite una absorción más fácil de la vacuna de ácido nucleico. Tras la absorción, las células comienzan a crear proteínas codificadas por el plásmido de ADN con ayuda de la maquinaria del huésped, y a su vez, el cuerpo humano puede activar las células T y células B (anticuerpos) para fabricar antígenos específicos, demostrado efecto inmunogénico en 160 individuos de prueba [7, 55, 75]. Y (iv) la vacuna Ad5-nCoV cuyo número de identificación es NCT04313127, fue creada por la incorporación de la proteína S del SARS-CoV-2 en un adenovirus deficiente en replicación. La vacuna es inyectada intramuscularmente en pacientes, que a su vez generan anticuerpos contra la proteína y evitan la infección por el virus. La vacuna fue creada por diferentes organizaciones entre ellas CanSino Biologics Inc, la academia de medicina militar de ciencias médicas en China, la PLA en China, el centro de vacunología canadiense, el hospital de Tongji, el hospital de Zhongnan, el centro para el control y prevención de enfermedades de la provincia de Hubei y de Jiangsu [7]. Encontrando que la vacuna se ha evaluado en 508 pacientes experimentales, demostrando que la vacuna es tolerable e

inmunogénica a los 28 días después de la vacunación. También, se reportó que la respuesta humoral contra el SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo el día 28 después de la vacunación en adultos sanos, y se observaron respuestas rápidas específicas de células T a partir del día 14 después de la vacunación, concluyendo que la vacuna puede ser útil para inmunizar personas y es posible continuar con su investigación [7, 75].

Por otro lado, las vacunas de la fase III son aquellas que tienen algún efecto positivo en la población objetivo, se experimenta con más individuos (de 300 y 3,000 personas) y se pueden observar efectos secundarios más raros a corto plazo en donde los médicos personales comienzan a involucrarse a medida que el progreso terapéutico pasa a la siguiente etapa (su duración es de 1-4 años) [7]. En cuanto a las vacunas contra la infección por el SARS-CoV-2 se conoce que en corto tiempo algunas vacunas han sido capaces de llegar a los ensayos clínicos de fase III como; (i) la vacuna BBIBP-CorV (ChiCTR2000032459), creada por la empresa Institute of Biological Products, Sinopharm en Beijing. La vacuna fue obtenida a partir de un virus inactivado. Tras la vacunación se ha observado la evasión del virus activando la respuesta inmune sin observar amenaza de infección. La vacuna fue probada en 15,000 pacientes experimentales [7]. (ii) La

vacuna mRNA-1273, cuyo número de identificación es NCT0428346, creada por la empresa “la moderna TX, Inc”, el instituto nacional de alergia y enfermedades infecciosas investigación biomédica avanzada y la autoridad de desarrollo en EUA, con un número de 30,000 sujetos en investigación. Se conoce que la vacuna está hecha de ARNm el cual al ser ingerido tiene un efecto inmune ante la proteína S del SARS-CoV-2 evitando la infección [7, 76]. (iii) la vacuna BNT162b2 de la empresa Biotech, una vacuna de ARNm, cuyo número de identificación es NCT0367828, ha sido probada a 32,000 sujetos de prueba llegando a un acuerdo para asegurar hasta 600 millones de dosis de la vacuna entre el gobierno de EUA, las empresas phizer y BioNTech con la garantía de que los estadounidenses reciban la vacuna de forma gratuita sin mencionar otros países [7]. (iv) La vacuna V-SARS (NCT04380532) creada por la empresa Immunitor LLC, elaborada a partir del plasma inactivado por calor de los donantes que han superado la enfermedad del COVID-19. La teoría detrás de esta vacuna es que las personas que enfermaron de COVID-19 tendrán el virus del SARS-CoV-2 circulante y, por lo tanto, la inactivación por calor de su plasma entregará un virus inactivo a las personas sanas para que puedan generar una respuesta inmune contra este patógeno. Esta vacuna se administra por

vía oral en forma de píldora y ha sido administrada a 20 personas [7]. Y (v) la vacuna AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19 cuyo número de identificación es NCT04324606, caracterizada porque fue diseñada con tecnología de virus atenuados, para inyectarlo en pacientes humanos con la finalidad de que el individuo genere una respuesta inmune contra la proteína S y desarrolle anticuerpos endógenos que los protegerá contra una infección por el SARS-CoV-2 debido a que la vacuna está diseñada en contra de la proteína S [7, 74]. Las investigaciones en orden de aparición fueron la experimentación en ratones, que demostraron la inmunización provocando una respuesta humoral, observando resultados en la IgG y el perfil de expresión de las citoquinas. A su vez, se evaluó la vacuna en macacos de la especie Rhesus observando la disminución de la carga viral significativamente reducida en el líquido de lavado broncoalveolar y el tejido del tracto respiratorio en los macacos, que fueron vacunados y desafiados con el SARS-CoV-2 sin observar neumonía en los animales vacunados [77]. Posteriormente, se comparó la inmunogenicidad de una o dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en ratones y cerdos, observando que una dosis única inducía la producción de los anticuerpos específicos de antígeno y células T como respuesta a la vacuna

[78]. Otros autores reportaron que del 23 de abril al 21 de mayo del 2020 alrededor de 1077 participantes fueron inscritos y asignados para recibir la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (n=543), demostrando un perfil de seguridad aceptable y un aumento homólogo en cuanto a la respuesta de los anticuerpos. Estos resultados junto con la inducción de la respuesta inmune tanto humoral como celular, respaldan la evaluación a gran escala de esta vacuna candidata en un programa en fase 3 en humanos [78]. Finalmente, se reporta efectividad en voluntarios de rangos de edad de 18 a 25 años [7, 79].

Finalmente, las vacunas de la fase IV se caracterizan porque hay vigilancia posterior a la comercialización donde se observan los efectos a largo plazo de los medicamentos en una población más grande. El compuesto terapéutico en este punto puede ser recetado a cualquier individuo en la población por su médico. Debido al largo plazo y al mayor subconjunto de individuos que usan la terapia, se pueden observar efectos secundarios extremadamente raros. Algunas vacunas han sido capaces de llegar a los ensayos clínicos de fase IV como: (i) la vacuna oral contra la poliomielitis (NCT04445428) que es una cepa atenuada del virus de la poliomielitis. Se genera por el paso del virus a través de células no humanas a temperaturas sub-fisiológicas que producen mutaciones aleatorias en el virus y lo

atenúan. Los estudios han demostrado que esta vacuna puede conferir efectos no específicos, reduciendo la morbilidad y la mortalidad por otras infecciones además de la polio. Y se está probando para determinar si estos efectos se observan en las infecciones por el SARS-CoV-2 y ha sido probada en 3,400 pacientes [7]. (ii) La vacuna Bacille Calmette-Guerin (NCT04328441), ha sido investigada por 16 países, entre ellos México. La vacuna se caracteriza porque es oral contra la poliomielitis obtenida a partir de una cepa atenuada del virus que causa poliomielitis que, a su vez, es inactivado por medio de temperaturas altas que producen mutaciones aleatorias en el virus y lo atenúan. Los estudios han demostrado que la vacuna puede reducir la tasa de morbilidad y mortalidad por otras infecciones además de la polio, por lo que se decidió probar si la vacuna es de utilidad para contrarrestar las infecciones causadas por el SARS-CoV-2 cuya iniciativa fue por medio de la empresa Bandim Health Project con 5764 sujetos de prueba en búsqueda de obtener información sobre el efecto de la vacuna contra el virus del SARS-CoV-2 [7, 74]. y (iii) la vacuna Measles-Mumps-Rubella (MMR) (NCT04357028), creada por diferentes organizaciones como; el hospital Kasr El Aini, el centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Estatal de Louisiana en Nueva Orleans, la fundación Parsemus y el centro

Médico de la Universidad Radboud. Es una vacuna utilizada contra los virus del sarampión, las paperas y la rubéola. Se compone de cepas de estos virus atenuados y es una forma segura y efectiva de prevenir estas enfermedades, especialmente en niños pequeños. Pero la vacuna tiene su valor con otros virus debido a que puede ser protectora contra la infección del virus del SARS-CoV-2 y ha sido experimentada en 50 pacientes [7].

Patentes de vacunas contra la infección del SARS-CoV-2

Considerando la pandemia actual y su efecto en la economía, el financiamiento para la infraestructura de la producción de vacunas parece una gran inversión debido a la pérdida de vidas humanas y su efecto en la economía global [57]. El estado actual del desarrollo de la vacuna contra una infección del SARS-CoV-2 incluyen: a) tres candidatos a la vacuna de fase I, b) 11 candidatos a la vacuna preclínica y c) 26 candidatos a la vacuna en etapa de investigación [80]. La mayoría de estos candidatos de la vacuna se basan en el antígeno S, ya sea como vacunas inactivadas, vacunas de subunidades, vacunas virales y vacunas de ADN o ARNm. Entre estas vacunas candidatas existen varias compañías biotecnológicas que están dedicadas actualmente a la producción de vacunas candidatas contra una infección por

SARS-CoV-2 entre ellas: (i) la Moderna con la vacuna INO-4800 (DNA)/mRNA-1273, en fase 3 de investigación, (ii) la empresa Inovio con la vacuna INO-4800 (DNA) cuyo número de identificación es NCT04336410 y se encuentra en fase I de estudio, la empresa Pfizer con la vacuna BNT162 (ARNm) en fase de investigación pre-clínica, (iii) la empresa BioNTech con la vacuna ARNm cuyo número de identificación es NCT04283461 en fase de investigación I, (iv) la empresa Medicago con la vacuna de origen vegetal (VLP) en fase de investigación pre-clínica, y la empresa Vaxart con la vacuna recombinante oral en fase de investigación, (v) la empresa Takis Biotech con la vacuna basada en ADN en fase de investigación pre-clínica, (vi) la empresa MIGAL con la vacuna modificada contra el coronavirus en fase de investigación, (vii) la empresa Greffex con la vacuna vectorial basada en adenovirus en fase de investigación, (viii) las empresas Geovax y Bravovax con la vacuna modificada de partículas similares al virus de Vaccinia Ankara en fase de investigación, (ix) la empresa VLP en fase de investigación, (x) la vacuna creada por la Universidad de Queensland conocida como la Vacuna de pinza molecular y (x1) la vacuna la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 de AstraZeneca (Oxford) [7, 74].

También, algunas empresas de Estados Unidos, Canadá, Japón y México se han dedicado a la

producción de proteínas derivadas de plantas como prototipos de vacunas utilizando diferentes plataformas enfocadas en combatir enfermedades víricas de pacientes en preclínica y fases I, II, III y IV [69]. Al igual que la propuesta de algunos grupos de trabajo que proponen inmunizar gallinas con la finalidad de producir IgY con capacidad de inmunizar seres humanos y combatir contra una infección del virus del SARS-CoV-2, siendo tecnología rentable [71, 72, 73].

Por otro lado, el panorama en México en cuanto a las vacunas es que existen alrededor de 4 proyectos de vacuna contra el COVID-19: la vacuna recombinante de la UNAM-IBT, la vacuna veterinaria Avimex-IMSS-UNAM, la vacuna de ADN del ITESM y UABC, y la vacuna de péptidos de la UAQ de Querétaro-IPN [81]. Además, se reportó que la vacuna BACMUNE (MV130), propuesta por la farmacéutica Inmunotek S.L y Bioclever 2005 S.L. que se encuentra en fase III con un número de 3312 pacientes cuyo código de identificación corresponde a NCT04452643 [7]. La vacuna es una preparación de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas inactivadas por calor, que se administra vía oral. Los hallazgos encontrados son la demostración del efecto en el sistema inmunitario, cuya propiedad puede ser beneficiosa también para combatir infecciones de una manera no específica. Por lo tanto,

podría prevenir la infección por SARS-CoV-2. Como característica principal se tiene que es una vacuna inactivada por calor y no tiene riesgo contra la salud [7].

CONCLUSIONES

Actualmente todos los países se encuentran reportando casos de muerte por infección por SARS-CoV-2, de los cuales la OMS reportó que EUA es el país que reporta más muertes en el mundo (170,492 muertes), seguido por Brasil en segundo lugar (108,530 muertes) y México en tercer lugar (57,023 muertos).

En el presente trabajo se discutió sobre el estado del arte de algunos antivirales que se encuentran en diversas fases de experimentación, resultando en algunos casos como la hidroxicloroquina que resultó ser un tema controversial debido a que se reportó que no es un antiviral efectivo y tanto la OMS como la FAO ordenaron que no se utilizara como tratamiento antiviral. Se encontraron cerca de 337 tratamientos contra la enfermedad y alrededor de 229 han sido probados en humanos obteniendo resultados en las diversas fases de experimentación (I-IV) demostrando su efectividad contra el coronavirus emergente. También se encontró que se ha reportado un número muy limitado de tratamientos con potencial contra el virus del SARS-CoV-2 aprobados por la Administración de

Medicamentos y Alimentos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para aplicar en el entorno clínico en pacientes enfermos y de gravedad principalmente por COVID-19.

Asimismo, se presentaron varias tecnologías alternativas para el diseño de vacunas que se encuentran en fase experimental de la I-IV, todas creadas con el objetivo de proteger a la población de la actual pandemia. Encontrando que de 157 solo 35 se han probado en humanos y 3 vacunas son las más prometedoras para proteger a futuro a los ciudadanos contra el SARS-CoV-2.

Finalmente, cabe mencionar que el desarrollo de una vacuna es un trabajo arduo y muchos países se han vinculado con algunas empresas farmacéuticas para diseñar varias vacunas con el objetivo de contribuir con investigaciones basadas en trabajos experimentales y la creación de patentes de vacunas para satisfacer la demanda de los países en la actual pandemia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- [1]. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat med.* 2020;26(4):450-452.
- [2]. Base de datos de los casos COVID-19: <https://www.rtve.es/noticias/20200721/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>. Revisada en 4 de agosto del 2020.
- [3]. Block P, Hoffman M, Raabe IJ, Dowd JB, Rahal C, Kashyap R, Mills MC. Social network-based distancing strategies to flatten the COVID-19 curve in a post-lockdown world. *Nat. Hum. Behav.* 2020;4: 588–596.
- [4]. Ling CQ. Traditional Chinese medicine is a resource for drug discovery against 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2). *J Integr Med.* 2020;18(2): 86-87.
- [5]. Rosales MS. "Will plant-made biopharmaceuticals play a role in the fight against COVID-19? 2020:545-548.
- [6]. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020;52:1-5.
- [7]. Base de datos de COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker, revisado junio 15 2020. Disponible en: <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker/details/v-0CV3/bacille-calmette-guerin-bcg>.
- [8]. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Roman, RG, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5): 305-306.
- [9]. Qiu Y, Wu D, Ning W, Zhang J, Shu T, Huang C, Li R. Postmortem Tissue Proteomics Reveals the Pathogenesis of Multiorgan Injuries of COVID-19. *Res square.* 2020:1-23.
- [10]. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Li X. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *Mass Medical Soc.* 2020;382(19):1-13.
- [11]. Fiorino S, Zippi M, Gallo C, Sifo D, Sabbatani S, Manfredi R, Leandri P. The rationale for a multi-step therapeutic approach based on antivirals and drugs with immunomodulatory activity in patients with coronavirus-SARS2-induced disease of different severity. Preprint. 2020:1-18.
- [12]. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, Xue M. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):1-10.
- [13]. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020;43: E002-E002.
- [14]. Chang R, Sun WZ. Repositioning chloroquine as ideal antiviral prophylactic against COVID-19-time is now. Preprint. 2020:1-26.



- [15]. Tutunchi, H, Naeini, F, Ostadrahimi, A, Hosseinzadeh-Attar, MJ. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: A promising treatment strategy against COVID -19. *Phytother Res.* 2020; 1– 11.
- [16]. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, Kahlaoui N. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature.* 2020:1-8.
- [17]. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel, P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 2020: 1-10.
- [18]. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, Pöhlmann S. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020:1-5.
- [19]. Naik B, Gupta N, Ojha R, Singh S, Prajapati VK, Prusty D. High throughput virtual screening reveals SARS-CoV-2 multi-target binding natural compounds to lead instant therapy for COVID-19 treatment. *Int J Biol Macromol.* 2020; 160:1-17.
- [20]. Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren, SA, Honnold S. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014;508(7496):402-405.
- [21]. Kilian Mielech AM, Kilianski A, Baez-Santos YM, Mesecar AD, Baker SC. 2014. MERS-CoV papain-like protease has deISGylating and deubiquitinating activities. *Virology.* 2014; 450:64-70.
- [22]. Vafaei S, Razmi M, Mansoori M, Asadi-Lari M, Madjd Z. Spotlight of remdesivir in comparison with ribavirin, favipiravir, oseltamivir and umifenovir in coronavirus sisease 2019 (COVID-19) pandemic. favipiravir, oseltamivir and umifenovir in coronavirus disease. 2019:1-22.
- [23]. Pruijssers AJ, Denison MR. 2019. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Curr Opin Virol* 35:57–62.
- [24]. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons–Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):870–878.
- [25]. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15:327–347.
- [26]. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today.* 2020;25(4):668-688.

- [27]. Elfiky AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci.* 2020; 253:1-7.
- [28]. Gommans DF, Nas J, Pinto-Sietsma, S J, Koop Y, Konst RE, Mensink F, Thannhauser J. Rationale and design of the PRAETORIAN-COVID trial: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial with valsartan for prevention of acute respiratory distress syndrome in hospitalized patients with SARS-COV-2 Infection Disease. *Am Heart J.* 2020; 226:60-68.
- [29]. Base de datos antivirales. (<https://www.smartpatients.com/trials/NCT04351724>). Revisado en 4 de agosto de 2020.
- [30]. Base de datos de la OMS, revisado 2020. Página de la OMS, revisada en julio 2020. <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>.
- [31]. Perkel JM. The software that powers scientific illustration. *Nature.* 2020;582(7810):137-138.
- [32]. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Zhan S. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020.
- [33]. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6):556–563.
- [34]. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, Kahlaoui N. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature.* 2020:1-8.
- [35]. Shih RD, Johnson HM, Maki DG, Hennekens, CH. Hydroxychloroquine for Coronavirus: The Urgent Need for a Moratorium on Prescriptions. *Am J Med.* 2020:1-2.
- [36]. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Li X. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *Mass Medical Soc.* 2020;382(19):1-13.
- [37]. Muralidharan N, Sakthivel R, Velmurugan D, Gromiha MM. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn.* 2020:1-6.
- [38]. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, Peiris M. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020:178;1-

5.

[39]. Lu CC, Chen MY, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc.* 2020. XXX:1-3.

[40]. Peele KA, Chandrasai P, Srihansa T, Krupanidhi S, Sai AV, Babu DJ, Venkateswarulu TC. Molecular docking and dynamic simulations for antiviral compounds against SARS-CoV-2: A computational study. *Inform Med Unlocked.* 2020:1-6.

[41]. Hendaus MA. Remdesivir in the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A simplified summary. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (just-accepted).2020:1-10.

[42]. Maradei J, Castanó V, Jaureguibehe ML. Terapia con plasma de donantes convalecientes en enfermos graves con COVID-19: un llamado a la acción. *Revista del Hospital "Dr. Emilio Ferreyra"*. 2020;1(1): 25-30.

[43]. Annamaria P, Eugenia Q, Paolo S. Anti-SARS-CoV-2 hyperimmune plasma workflow. *Transfusion and Apheresis Science.* 2020.1-6.

[44]. Lu CC, Chen MY, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc.* 2020. XXX:1-3.

[45]. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French

N, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Australia.* 2020;212(9):416-420.

[46]. Patronov A, Doytchinova I. T-cell epitope vaccine design by immunoinformatics. *Open Biol.* 2013;3(1):120139.

[47]. López M, Mallorquín P, Pardo R, Vega M. Vacunas de nueva generación, informe de vigilancia tecnológica. *Genoma España. Salud Humana.*2014;13:15-16.

[48]. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, Makhawi AM. Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the E Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *Biomed Res Int.*2020:1-12.

[49]. Govea-Alonso DO, Cardineau GA, Rosales-Mendoza S. Principles of plant-based vaccines. In *Genetically Engineered plants as a source of vaccines against widespread diseases.* Springer New York. 2014:1-14.

[50]. Sheikh QM, Gatherer D, Reche PA, Flower DR. Towards the knowledge-based design of universal influenza epitope ensemble vaccines. *Bioinformatics.*2016;32(21):3233-3239.

[51]. Caddy, S. (2020). Developing a vaccine for covid-19.



- [52]. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An evidence-based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development. *Med Sci Monit.* 2020;26:1643-3750.
- [53]. Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occup. Med.* 2007;57(8):552-556.
- [54]. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Curr Trop Med Rep.*2020; 7:61–64.
- [55]. Lista de claves de acceso de vacunas contra COVID-19 sitio website. Disponible en: https://milken-institute-covid-19-tracker.webflow.io/#vaccines_intro (accesado en 15 junio, 2020).
- [56]. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9.
- [57]. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.*2020;52(4): 583-589.
- [58]. Ong E, Wong MU, Huffman A, He Y. COVID-19 coronavirus vaccine design using reverse vaccinology and machine learning. *BioRxiv.*2020:1-24.
- [59]. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front immunol.* 2018; 9:1-24.
- [60]. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci.* 2020; 6:315-31.
- [61]. Merrill J. Proposal for supportive/preventive treatment of COVID19 using siRNA to suppress expression of ACE2 receptors and vaccinesbased phage-display technology developed by epitopeRX. *Hibryda.* 2020:1-8.
- [62]. Ghosh S, Firdous, SM, Nath A. siRNA could be a potential therapy for COVID-19. *EXCLI J.* 2020; 19:528-531.
- [63]. Rosales-Mendoza S, Angulo C, Meza B. Food-grade organisms as vaccine biofactories and oral delivery vehicles. *Trends in biotechnology.*2016;34(2):124-136.
- [64]. Kumar G, Karthik L, Rao KVB. Plant vaccines: an overview. in *microbial bioprospecting for sustainable development.* Springer, Singapore. 2018:249-263.
- [65]. Shahriari AG, Habibi-Pirkoohi M. Plant-Based Recombinant Vaccine: Fact or Fiction?. *GMJ.* 2017;6(4):268-280.
- [66]. Moon KB, Park JS, Park YI, Song IJ, Lee HJ, Cho HS, Kim HS. Development of Systems for the Production of Plant-Derived Biopharmaceuticals. *Plants.* 2020;9(1):1-21.
- delivery vehicles. Trends in

biotechnology.2016;34(2):124-136.

[67]. Paul M, Dolleweerd CV, Drake PM, Reljic R, Thangaraj H, Barbi T, Madeira L. Molecular pharming: future targets and aspirations. *Hum Vaccin*. 2011;7(3):375-382.

[68]. Awale MM, Mody SK, Dudhatra GB, Kumar A, Patel HB, Modi CM, Kamani DR, Chauhan BN. Transgenic plant vaccine: a breakthrough in immunopharmacotherapeutics. *J Vaccines Vaccin*. 2012;3(147):1-7.

[69]. Stoger E, Fischer R, Moloney M, Ma JKC. Plant molecular pharming for the treatment of chronic and infectious diseases. *Annu Rev Plant Biol*. 2014; 65:743-768.

[70]. Xu J, Dolan MC, Medrano G, Cramer CL, Weathers PJ. Green factory: plants as bioproduction platforms for recombinant proteins. *Biotechnol Adv*. 2012;30(5):1171-1184.

[71]. Constantin C, Neagu M, Supeanu T D, Chiurciu V, Spandidos DA. IgY turning the page toward passive immunization in COVID-19 infection. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):151-158.

[72]. Sun H, Chen S, Cai X, Xu G, Qu L. Correlation analysis of the total IgY level in hen serum, egg yolk and offspring serum. *J Anim Sci Biotechnol*. 2013;4(1):1-4.

[73]. Barr IG, Rynehart C, Whitney P, Druce J. SARS-CoV-2 does not replicate in

embryonated hen's eggs or in MDCK cell lines. *Euro Surveill*. 2020;25(25):1-5.

[74]. Gresham, G. *ClinicalTrials.gov*. *Princ and Pract Clin Trials*. 2020:1-18.

[75]. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Jia SY. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*. 2020. 395(10240):1845-1854.

[76]. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. 2020;368(6486): 14-16.

[77]. Doremalen NV, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, Feldmann F. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020:1-8.

[78]. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Dold C. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020:1-13.

[79]. Sanal MG, Duby RC. An oral live attenuated vaccine strategy against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2/2019-nCoV). *Res Ideas Outcomes*. 2020:1.8.



[80]. Wu, SC. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol J.* 2020:1-3.

[81]. Noticias vacunas en México. (<https://www.forbes.com.mx/politica-este-ano-habria-vacuna-contra-covid-19-y-mexico-va-a-llegar-a-tiempo-ebrrard/>). Revisado en: 4 de Agosto del 2020).