

Revisión sistemática de inmunopatogenia molecular y vacunas Covid-19 (SARS-COV-2)

Systematic review molecular immune pathogenesis and vaccine Covid-19 (SARS-COV-2)

Solís Sánchez M.¹

¹Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas. Carrera de Bioquímica y Farmacia
email: misoliss@uce.edu.ec

Artículo de Revisión

Recibido: febrero 2021

Publicado: abril 2021

DOI: <https://doi.org/10.29166/quimica.v7i1.2914>

Resumen: Ante la pandemia mundial conocida como COVID-19, causada por SARS-COV-2, se han generado importantes cambios a nivel mundial, debido al alto índice de morbilidad. En enero del 2020, la OMS estableció lineamientos para frenar la propagación, y algunos laboratorios de investigación han emprendido la ardua labor de elucidar aspectos genéticos y moleculares de relevancia para encontrar blancos de acción. Entre las principales metodologías de diagnóstico se encuentra la PCR, donde se realiza el levantamiento de genes específicos del virus. En esta revisión se compila información respecto a aspectos inmunológicos y vacunas, cabe resaltar que aún hay mucho lo que estudiar del proceso post-vacunación y considerar las respectivas precauciones con la población vulnerable como es el caso de pacientes geriátricos, ya que en la actualidad no existen tratamientos seguros y eficaces, se espera resultados de estudios a largo plazo de las vacunas que han sido aprobadas por la Organización Mundial de la Salud, las que en su mayoría utilizan ácidos nucleicos de ARNm de la proteína de pico del virus.

Palabras clave: COVID-19, SARS-COV-2, Inmunología, Bases Moleculares, Vacuna

Abstract: Faced with the global pandemic known as COVID-19, caused by SARS-COV-2, important changes have been generated worldwide, due to the high morbidity rate. In January 2020, the WHO established guidelines to curb the spread, and some research laboratories have undertaken the arduous work of elucidating relevant genetic and molecular aspects to find targets for action. Among the main diagnostic methodologies is PCR, where virus-specific genes are raised. In this review, information regarding immunological aspects and vaccines is compiled, it should be noted that there is still much to study in the post-vaccination process and consider the respective precautions with the vulnerable population, such as geriatric patients, since there are currently no safe and effective treatments, results are expected from long-term studies of vaccines that have been

approved by the World Health Organization, which mostly use nucleic acids from mRNA of the virus spike protein.

Key Words: COVID-19, SARS-COV-2 Immunology, Molecular Basis, V

CONTENIDO

1. Introducción
 - 1.1.- Hipótesis
 - 1.2.- Objetivos
2. Antecedentes
 - 2.1. Etiopatogenia
3. Materiales y Métodos
4. Marco Teórico
 - 4.1. Bases Moleculares
 - 4.1.1. PCR
 - 4.1.2. Filogenética
 - 4.1.3. Morfología y estructura molecular
 - 4.1.4. Mutaciones
 - 4.2. Inmunología
 - 4.2.1. Respuesta inmunológica y vacunas SARS-COV-2
 - 4.2.2. Respuesta inmunitaria innata
 - 4.2.3. Respuesta inmunitaria humoral
 - 4.3. Vacunas contra el COVID-19
 - 4.3.1. Antecedentes de la vacuna COVID-19
 - 4.3.2. Tipos de vacuna
 - 4.3.3. Vacunas vivas atenuadas
 - 4.3.4. Vacunas inactivadas
 - 4.3.5. Vacunas de subunidades recombinantes, polisacáridos y combinados
 - 4.3.6. Vacunas con toxoides
 - 4.3.7. Vacunas denominadas de vector viral
 - 4.3.8. Panorama del desarrollo de vacunas COVID-19
 - 4.3.9. Vacuna propuesta por Sinovac Biotech
 - 4.3.10. Vacuna propuesta por moderna
 - 4.3.11. Vacuna propuesta por Pfizer (COMIRNATY)
 - 4.3.12. Vacuna propuesta por Can Sino Biologicals
 - 4.3.13. Vacuna propuesta por Inovio Pharmaceuticals
 - 4.3.14. Vacuna propuesta por Oxford Astra Zeneca
 - 4.3.15. Vacuna propuesta por Rusia
 - 4.3.16. Vacuna de suero equino
5. Resultados
 - 5.1.1. Resultados del proceso de selección de información
 - 5.1.2. Resumen vacunas
6. Discusiones
7. Conclusiones
8. Sesgo de investigación
9. Referencias

1. Introducción

Esta revisión es de carácter descriptivo, recopila información de los últimos 10 años, de diferentes bases de datos como: PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI (Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales), PLOS (Public Library of Science), JAFC (Journal

of Health Sciences). BJPS (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences),) y Medicinal Chemistry Research, las publicaciones recopiladas fueron seleccionadas de acuerdo con la información proporcionada respecto al SARS-COV-2, responsable de la enfermedad COVID-19, inmunología y datos de biología molecular de relevancia, para identificar dianas terapéuticas. Los resultados obtenidos han permitido armar un documento que compila información fundamental base para el desarrollo de las vacunas, que han sido propuestas por algunos laboratorios, quienes actualmente terminan la fase tres de investigación clínica. Dada la premura en el requerimiento de vacunas como estrategia para el control de la pandemia COVID-19, algunos laboratorios tales como Pfizer, Moderna, Astra Zeneca ya cuentan con autorización de la Organización Mundial de la Salud para su comercialización. Esta revisión presenta un enfoque molecular e inmunológico del SARS-COV-2, también información respecto al desarrollo de vacunas. Esta revisión ayudará a comprender las tecnologías y etapas de investigación de algunos laboratorios que ya están produciendo la vacuna COVID-19.

1.1. Hipótesis

Los antecedentes inmunopatogénicos y moleculares del SARS-COV-2 (COVID-19), son la base para el diagnóstico, tratamiento y desarrollo de vacunas.

1.2. Objetivos

- Dilucidar a través de una revisión sistemática la Inmunopatogenia molecular del SARS-COV-2 (COVID-19)

- Conocer los principales antecedentes, tipos y características de las vacunas que han sido aprobadas por la OMS.

2. Antecedentes

Durante los últimos años se ha generado conmoción mundial debido a la pandemia COVID-19, según la información de la Organización Panamericana de la Salud: “Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus que causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves. La epidemia de COVID-19 fue declarada por la OMS una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020. (1)

La pandemia por COVID-19 golpeó a todos los países de las Américas en 2020, infectando a más de 35 millones de personas y causando unas 850.000 muertes, a nivel mundial, la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, afectó a 216 países y territorios, causando más de 80 millones de casos y 1,7 millones de fallecimientos. Las Américas fueron el continente más afectado, en el contexto de una región con grandes desigualdades (2). El sistema de Salud de Ecuador trabaja en coordinación con entidades internacionales actores fundamentales del Sistema de Salud en las Naciones Unidas, se trabaja en estrecha coordinación con la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS-OMS), y la Oficina del Alto Comisionado para Asuntos Humanitarios (OCHA), el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), afín de establecer medidas sanitarias que eviten la proliferación del virus, estrategias terapéuticas y la gestión de vacunas, desde la adquisición hasta la

distribución y establecer los programas de vacunación. (3) (2)

La pandemia de COVID-19 es un claro recordatorio de que las enfermedades infecciosas no conocen fronteras. Todos los países son vulnerables, independientemente de los niveles de ingresos o de la solidez de sus sistemas de salud. En toda la Región de Europa, donde decenas de millones de personas han estado viviendo encerradas durante semanas y más de 100 000 personas han muerto, la velocidad y la devastación del nuevo coronavirus ha trastornado por completo las vidas. (3) Dijo la Sra. Afshan Khan, Directora Regional de UNICEF para Europa y Asia Central. “Es fundamental que los programas de inmunización de rutina continúen durante esta crisis, al mismo tiempo que se protege adecuadamente a los trabajadores de la salud y a las personas que reciben las vacunas, se debe dar prioridad a llegar a los niños más vulnerables”.(4)

Se debe prestar la debida atención a minimizar el riesgo excesivo de morbilidad y mortalidad por enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) que se produciría si se interrumpieran los servicios de inmunización. Cualquier interrupción de los servicios de inmunización, incluso por períodos cortos, resultará en una acumulación de personas susceptibles y una mayor probabilidad de brotes de VPD. Dichos brotes pueden resultar en muertes relacionadas con VPD y una mayor carga sobre los sistemas de salud ya presionados por la respuesta al brote de COVID-19. (5) (6)

Además del SARS-CoV-2, existen más especies de coronavirus: NL63, 229E, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV y los más patogénicos para el ser humano son el SARS-CoV, que brotó en China

(2002 y 2003), y el MERS, que brotó en Arabia Saudita (2012). Con estas especies, el SARS-CoV-2 guarda una homología de genoma del 76-79% y 50%, respectivamente (7)

2.1. Etiopatogenia

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN de cadena positiva envueltos en el orden de Nidovirales, los viriones tienen una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico, razón por la cual los virus reciben su nombre de la palabra latina corona, que significa 'halo'. La mayoría de los coronavirus infectan a los animales (murciélagos, aves y mamíferos), que actúan como un reservorio del huésped intermedio. (8) (1)

Actualmente, se sabe que siete coronavirus infectan a los seres humanos, cuatro de ellos causan una enfermedad leve a moderada. El, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 y HCoV-229E causan resfriados comunes e infecciones graves del tracto respiratorio inferior en los grupos de edad más jóvenes y mayores, mientras que HCoV-NL63 es una causa importante de (pseudo) crup y bronquiolitis en niños (8). SARS-CoV responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002, MERS-CoV el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 y SARS-CoV-2, identificado con un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China a fines de 2019. (5) (9)

Se trata de virus esféricos (de 100-160 nm de diámetro) y con envoltura, cuyo genoma está formado por una única cadena de ARN con polaridad positiva (+ssRNA, del inglés singlestranded positive-sense RNA) y de aproximadamente 30.000 pares de bases (entre 26 y 32 kilobases); presenta una capucha metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en

el extremo 3' que le aporta un gran parecido al ARN mensajero del hospedador. En líneas generales, los coronavirus inician su replicación con la entrada de los viriones – forma infecciosa del virus– cuando pierden su envoltura y depositan su ARN viral en el citoplasma de la célula eucariota, donde el parecido con el ARNm del hospedador le permite adherirse directamente a los ribosomas para su traducción. Allí, se emplea como plantilla para traducirse directamente en la poliproteína 1a/1ab, en la cual están unidas todas las proteínas que formarán el complejo de replicación-transcripción en vesículas de doble membrana. A partir de dicho complejo, se sintetizan diversos ARN subgenómicos codificantes para los polipéptidos y proteínas (estructurales y no estructurales) que determinan la biología del virus y la simetría helicoidal de su nucleocápsida. Por microscopía electrónica, los viriones se reconocen por una pequeña “corona” que presentan a su alrededor situación que justifica su nombre (1) (10)

3. Materiales y métodos

Se realizó búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI (Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales), PLOS (Public Library of Science), JAFC (Journal of Health Sciences), BJPS (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,) y Medicinal Chemistry Research, con los términos “Pathogenesis COVID-19”, “Molecular Biology COVID-19”, “COVID-19 Vaccine”. Los criterios de inclusión fueron: Ensayos clínicos en humanos y revisiones acordes a las palabras claves de investigación (COVID-19, SARS-COV-2, Inmunología, Bases Moleculares, Vacuna). Se

hallaron un total de 84.900 resultados de los cuales se seleccionaron los artículos más centrados los protocolos de desarrollo de vacunas e información molecular de SARS-COV-2.

Se utilizaron fuentes primarias, las cuales están conformadas por las publicaciones de algunos investigadores de diferentes países, cuyo aporte en lo inmunización molecular del SARS-COV2 (COVID-19), es relevante, como fuentes secundarias se han revisado revistas especializadas, páginas web en especial las de laboratorios farmacéuticos, quienes han emprendido la ardua labor de investigación y desarrollo de la vacuna contra el SARS-COV2 (COVID-19). La búsqueda se realizó de forma independiente, en base de datos, en español e inglés.

El diseño de estudio es prospectivo observacional, en las técnicas de selección de información se ha procurado minimizar el sesgo de selección utilizando información de revistas indexadas, categorizando la información encontrada como de bajo riesgo de sesgo.

4. Marco teórico

4.1. Bases Moleculares

Las técnicas de biología molecular han jugado un papel ponderal para el diagnóstico a través de técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), así como para la determinación de la constitución del genoma del virus, determinación de parentescos a través de árboles filogenéticos, elucidación de mutaciones o variantes del virus.

4.1.1. PCR (Reacción en cadena de la polimerasa)

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en (RT-PCR o qRT-PCR si es cuantificada en tiempo real) es una técnica molecular de detección y amplificación de ácidos nucleicos, es decir de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en distintas muestras biológicas clínicas. En la actualidad es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19. (11) (12)

Los genes diana más usados para la detección de SARS-CoV-2 son el gen E (recomendado por la OMS como screening de primera línea), el gen RdRp, para estudio de confirmación y el gen N para estudio adicional de confirmación. Otro gen usado es el Orflab. Para el diagnóstico de confirmación en zonas sin circulación del virus COVID19 se necesita que los resultados sean positivos, frente a dos genes distintos de COVID-19, uno de ellos específico del mismo, o resultado positivo frente a un betacoronavirus más una identificación al menos parcial del genoma del virus COVID-19. En zonas de transmisión comunitaria como nuestro país en la actualidad, se considera suficiente el resultado positivo de la rRT-PCR para un único gen que sea discriminatorio de COVID-19. (13)

4.1.2. Filogenética

De acuerdo con los estudios filogenéticos realizados en China a pacientes de Wuhan, provincia de Hubei, sitio originario de la pandemia COVID-19, se tiene la siguiente información: El genoma del virus consta de seis marcos principales de lectura abierta (ORF) que son comunes a los coronavirus y a varios otros genes accesorios. Una

región corta de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de un coronavirus de murciélago (BatCoV RaTG13), que se detectó previamente en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, mostró una alta identidad de secuencia con 2019-nCoV. (14) El análisis filogenético del genoma de longitud completa y las secuencias de genes de RdRp y spike (S) mostró que, para todas las secuencias, RaTG13 es el pariente más cercano de 2019-nCoV y forman un linaje distinto de otros SARSr-CoV. (15) (16) Los genes S de 2019-nCoV y RaTG13 son más largos que otros SARSr-CoV. Las principales diferencias en la secuencia S del gen de 2019-nCoV son las tres inserciones cortas en el dominio N-terminal, así como los cambios en cuatro de cada cinco de los residuos clave, en el motivo de unión al receptor en comparación con la secuencia de SARS-CoV. Debe estudiarse más a fondo si las inserciones en el dominio N-terminal de la proteína S de 2019-nCoV confieren actividad de unión al ácido siálico como lo hace en MERS-CoV. La estrecha relación filogenética con RaTG13 proporciona evidencia de que 2019-nCoV puede haberse originado en murciélagos. (14) (16)

4.1.3. Morfología y estructura molecular

El genoma del SARS-CoV-2 es similar al de los CoV típicos y contiene al menos diez marcos de lectura abiertos (ORF). Los primeros ORF (ORF1a / b), aproximadamente dos tercios del ARN viral, se traducen en dos poliproteínas grandes. En SARS-CoV y MERS-CoV, dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, se procesan en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16), que forman el complejo de replicasa transcriptasa viral. (16) Esas nsps reorganizan las membranas que se originan en el retículo endoplásmico rugoso (RER) en

vesículas de doble membrana donde se produce la replicación viral y la transcripción. Los otros ORF de SARS-CoV-2 en un tercio del genoma codifican cuatro proteínas estructurales principales: proteínas de pico (S), envoltura (E), nucleocápside (N) y de membrana (M), así como varias proteínas accesorias con funciones desconocidas que no participan en la replicación viral. (16), (17)

Varios grupos de científicos en China han descubierto que el SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, requiere la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para entrar en las células. La unión del virus con los receptores de la célula huésped es un determinante significativo para la patogénesis de la infección. (17), (18), (19)

Entre las funciones de las proteínas estructurales principales están: La proteína (S) facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína (M) ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, la proteína (E) juega un papel importante en el ensamblaje y liberación del virus y la proteína (N) forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético viral. La proteína accesorio (HE) se halla solo en algunos Betacoronavirus y su actividad esterasa facilita la entrada del virus en la célula huésped, además, de ayudar en la su propagación. (20) (21)

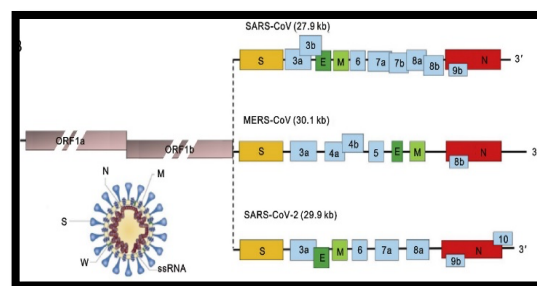


Fig. 1. Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2. Partícula vírica de SARS-CoV-2 que posee una nucleocápside compuesta por RNA genómico asociado a la proteína (N), cubierto por una envoltura externa de proteínas estructurales principales (S), (M) y (E) y proteínas accesorias como (HE). (Adaptado de Li (17)).

4.1.4. Mutaciones

La variante más nueva del coronavirus responsable de la circulación de COVID-19 en Europa, presenta una mutación A222V en la glicoproteína de pico y se designa como clado GV, parte del clado G. La mutación no está en el sitio de unión del receptor, sino que está afuera y, podría, afectar la estabilidad del complejo proteico con un efecto menos pronunciado que el D614G basado en su posición estructural y tampoco se espera que cambie mucho la unión del anticuerpo, dependiendo del sitio donde se une el anticuerpo. (20) (15)

Actualmente, no hay evidencia que respalde que las mutaciones acumuladas, desde la introducción del virus SARS-CoV-2 en la población humana, hayan causado un aumento de la gravedad de la enfermedad. Por el contrario, una variante con una delección de 382 nucleótidos que circula en Singapur de enero a marzo de 2020 se asoció con una menor gravedad de la enfermedad (8), (22), pero esta variante no se ha encontrado en Singapur ni en ningún otro lugar desde entonces. Sin

embargo, existe alguna evidencia que indica que la variante del virus que lleva una mutación (sustitución de aspartato a glicina en la posición 614), en la glicoproteína de pico, pero no ubicada en el dominio de unión al receptor de la proteína, podría afectar la transmisibilidad del virus. Los investigadores todavía están debatiendo el efecto de esta mutación (8). Los estudios de entrada de células virales con variantes de la posición 614 de la glicoproteína de pico mostraron que la sustitución de glicina se asocia con una mayor tasa de entrada de células de 2,2 a 7,7 veces, dependiendo del entorno experimental (8).

Las mutaciones en el dominio de unión al receptor de la glicoproteína de pico son de particular interés, ya que pueden afectar la infectividad y la especificidad del huésped. (8) Se han informado algunas mutaciones en este dominio, pero hasta ahora son raras y no están presentes en ninguno de los principales clados del SARS-CoV-2. (23)

Las mutaciones en los sitios de unión de los cebadores utilizados para los ensayos de detección de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) tienen implicaciones significativas para las pruebas precisas, pero hasta ahora han sido raras. (8)

4.1.5. Pruebas de diagnóstico COVID-19

Hay tres tipos principales de ensayos de detección relevantes para las pruebas de diagnóstico y la detección de COVID-19, según el objetivo que se está detectando: (24)

- Las pruebas de ácido nucleico detectan la presencia de ARN viral, normalmente estos utilizan un paso de amplificación basado en RT-PCR.

- Las pruebas de antígeno detectan la presencia de un antígeno viral, generalmente parte de una proteína de superficie.

- Las pruebas de anticuerpos detectan la presencia de anticuerpos generados contra el SARS-CoV-2. Los tres ensayos más utilizados son los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), los ensayos de quimioluminiscencia (CLIA) y los ensayos de flujo lateral (LFA). Además, se utilizan pruebas de neutralización de virus, que pueden detectar específicamente anticuerpos neutralizantes, pero esto se utiliza principalmente para la validación de ensayos y la investigación. Los informes preliminares sobre los ensayos ELISA han mostrado una buena correlación de los resultados de la titulación de anticuerpos con los anticuerpos neutralizantes del virus. (8) (25)

Aparte de estos principales ensayos de detección, también se puede realizar la secuenciación del genoma completo para determinar la secuencia del virus SARS-CoV-2 en una muestra, con posibles variantes de cuasiespecies. (8)

4.2. Inmunología

Cuando el virus ingresa a las células, su antígeno se presentará en las células de presentación de antígeno (APC), que es una parte central de la inmunidad antiviral del cuerpo. Los péptidos antigénicos se presentan mediante un complejo principal de histocompatibilidad (MHC; o antígeno leucocitario humano (HLA) en seres humanos) y luego se reconocen por linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos del virus. Por lo tanto, la comprensión de la presentación de antígenos de SARS-CoV-2, ayudará a nuestra comprensión de

la patogénesis de COVID-19. Desafortunadamente, todavía falta información al respecto, y solo tenemos antecedentes de investigaciones anteriores sobre el SARS-CoV y el MERS-CoV. La presentación del antígeno del SARS-CoV depende principalmente de las moléculas del MHC I, pero el MHC II también contribuye a su presentación. (17)

Además, los polimorfismos de genes de MBL (lectina de unión a manosa) asociados con la presentación de antígenos están relacionados con el riesgo de infección por SARS-CoV. Estas investigaciones proporcionarán pistas valiosas para la prevención, el tratamiento y el mecanismo de COVID-19. (26)

Existen antecedentes de que las proteínas estructurales del SARS-CoV, como la espiga, la membrana y la nucleocápside (N), son factores de la antigenicidad del virus, en comparación con las proteínas no estructurales. La proteína de la nucleocápsida (N) del coronavirus es una proteína altamente fosforilada que no solo es responsable de la construcción del complejo de ribonucleoproteína al interactuar con el genoma viral y regular la síntesis de ARN y proteínas virales, sino que también sirve como un potente inmunógeno que induce reacciones humorales y celulares. El CD8+, los epítomos de células T derivados de la proteína N del SARS-CoV definida hasta ahora, se agrupan principalmente en dos regiones inmunogénicas principales. Uno de ellos, los residuos 219 a 235, comprende la mayoría de los epítomos CTL mínimos derivados de la proteína N identificados hasta ahora (N220-228, N223-231, N227-235, etc.). La otra región, los residuos 331 a 365, también incluye péptidos de alta inmunogenicidad que pueden inducir respuestas de linfocitos T de

memoria contra SARS-CoV. Sin embargo, hasta ahora, no se ha investigado en esta región ningún epítomo CTL mínimo con una restricción de alelo HLA dada. (27)

La presentación de antígenos estimula la inmunidad humoral y celular del cuerpo, que están mediadas por células B y T específicas del virus. Hay estudios que sugieren que el anticuerpo IgG específico del SARS persiste durante mucho tiempo, pero el IgM específico del SARS se mantiene medible durante un período mucho más corto, lo que sugiere que el anticuerpo IgG contra el SARS-CoV puede representar la respuesta inmune humoral primaria que protege a los pacientes contra el SARS. El perfil de anticuerpos anti-SARS puede ser útil en el diagnóstico y en las encuestas epidemiológicas. La presencia de títulos altos de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV en los pacientes en la etapa de convalecencia también sugiere que se podría desarrollar una vacuna viva atenuada o inactivada para la inmunización activa y un anticuerpo IgG específico del SARS humano concentrado para la inmunización pasiva para el tratamiento de SARS. (17)

El informe de Lancet muestra que el SDRA es la principal causa de muerte por COVID-19. De los 41 pacientes infectados con SARS-CoV-2 admitidos en las primeras etapas del brote, seis murieron de SDRA. Uno de los principales mecanismos del SDRA es la tormenta de citocinas, la respuesta inflamatoria sistémica mortal incontrolada que resulta de la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) por células efectoras inmunes en la infección por SARS-CoV.

La tormenta de citocinas desencadenará un ataque violento del sistema inmunológico al cuerpo, causará SDRA y falla orgánica múltiple, y finalmente conducirá a la muerte. (17)

4.2.1. Respuesta inmunológica a vacunas SARS-CoV-2

Según Kamradt (28), En ausencia de datos experimentales o clínicos sólidos sobre las respuestas inmunitarias inducidas por el SARS-CoV-2, podemos hacer algunas suposiciones fundamentadas en experiencias previas con coronavirus endémicos (por ejemplo, 229E u OC43), el virus SARS-CoV y el MERS-CoV. Los estudios experimentales, serológicos y seroepidemiológicos sugieren que los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, inducen anticuerpos neutralizantes y protectores. Estos estudios también parecen indicar que la protección mediada por anticuerpos es de corta duración.

Se sabe menos sobre las respuestas inmune celular, es decir, la respuesta de las células T contra los coronavirus. (28) La evidencia experimental de estudios en ratones sugiere que las células T que residen en la mucosa del tracto respiratorio podrían ser un correlato importante de protección. Sin embargo, aunque los ratones pueden infectarse con coronavirus, incluido el SARS-CoV, no desarrollan los síntomas pulmonares graves característicos del SARS y COVID-19. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con precaución. Las células T humanas de la mucosa respiratoria de humanos enfermos y convalecientes serían necesarias para aclarar el problema, pero son difíciles de encontrar. (29)

4.2.2. Respuesta inmunitaria innata

Según Soto (20), Para montar una respuesta antiviral, el sistema inmune innato detecta una infección mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), es decir, receptores que identifican moléculas intrínsecas presentes en los patógenos. Estas moléculas intrínsecas corresponden a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (17) (7). Entre los receptores PRR conocidos en la actualidad, se incluyen principalmente los receptores tipo toll (TLR). Estos receptores corresponden a proteínas transmembrana que presentan dos dominios, un dominio exterior que se une a PAMP y un dominio interior que inicia las vías o cascadas de señalización, induciendo diferentes respuestas biológicas.(17). Entre los PAMPs que son reconocidos por los receptores TRL se incluyen lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos de virus, bacterias, parásitos y hongos (17), (18), (30), (31). En el caso de los CoV, se sabe que sus PAMPs están asociados su RNA (30), (31). Cuando la proteína (S) de los CoV se une al receptor ACE2 de la célula huésped y se fusiona con membrana celular, se forma un endosoma donde el virus ingresa junto con su RNA. Los PAMPs asociados a este RNA son reconocidos por receptores tipo toll presentes en endosomas como TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 (7), (30), (31), (32).

Este evento de reconocimiento lleva a la activación de varias vías de señalización y de factores de transcripción, como el factor nuclear kappa B (NFkB), proteína activadora (AP-1), factor de regulador del interferón 3 (IRF3) y factor regulador del interferón 7 (IRF7) con su consecuente translocación nuclear. NFkB y AP-1 estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las

proteínas necesarias para la inflamación, tales como, factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas (IL-1, IL-6 e IL-12) y quimioquinas (CCL2 y CXCL8) (Rokni et al.) IRF3 e IRF7 promueven la producción de interferón tipo I (INF-a e INF-b) los que son importantes frente a las respuestas antivirales, ya que, son capaces de suprimir la replicación y diseminación viral en etapas tempranas y, además, inducir una respuesta inmune adaptativa efectiva. (7)

4.2.3. Respuesta inmunitaria humoral

La respuesta inmune humoral juega un importante papel protector en las fases posteriores a la infección, especialmente con la producción de anticuerpos, evitando así una reinfección futura (7) (20). La respuesta inmune mediada por linfocitos T es esencial en la inmunidad adaptativa frente a las infecciones virales. (7) (17). El microambiente de citoquinas generado por las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, dicta la dirección del tipo de respuesta de los linfocitos T. Los tipos de respuestas generadas por los linfocitos T son: Linfocitos T helper (CD4+), que organizan la respuesta adaptativa activando a los linfocitos B en la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) que son esenciales para matar a las células infectadas por el virus (17), (33). En el caso de la epidemia de SARS-CoV del año 2002, los epítomos o determinantes antigénicos para los linfocitos T y B se establecieron para las proteínas estructurales del virus, es decir, las proteínas (S), (N), (M) y (E). (34) (30). Aunque aún es muy limitado el conocimiento sobre respuesta humoral en SARS-CoV-2, la evidencia muestra que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento de SARS-CoV-2 y a su vez, en la destrucción de las células

infectadas, particularmente, en los pulmones de los individuos infectados. (20)

4.3. Vacunas contra el COVID-19

La pandemia COVID-19, para este tiempo enero del 2021, no ha sido controlada en ningún país, siendo un riesgo para la salud dado los altos índices de morbilidad en la población, además del requerimiento de infraestructura y equipos en hospitales para satisfacer la demanda de oxígeno de pacientes con cuadro clínico grave. Cabe mencionar las posibles mutaciones del virus situación que ha sido informada en Reino Unido: “el primer ministro británico, Boris Johnson, explicó que la propagación del virus en muchas partes de esta región está impulsada por la nueva variante del virus”. (35) (36)

Algunos laboratorios han gestionado arduo trabajo para desarrollar la vacuna, aquello es un punto importante que abordamos a continuación.

4.3.1. Antecedentes de la vacuna COVID-19

Según el informe del grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del ISCIII, las vacunas tienen el objetivo de prevenir el desarrollo de una infección, se basan en la introducción en el organismo de un microorganismo modificado para que el sistema inmunitario se defienda de él y genere memoria inmunitaria, es una forma de provocar al sistema inmunitario para que se active frente a un microorganismo determinado. Se basa en la capacidad del sistema inmunológico de generar memoria. (37) Cuando sufre una infección se generan linfocitos de memoria que guardan el ‘recuerdo’ frente a esa infección concreta. Este proceso requiere semanas, pero la ventaja es que, si el organismo se enfrenta de nuevo al mismo

microorganismo, el sistema inmunitario reacciona en pocos días con una potente respuesta. (38)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), informó que hasta mediados de junio del 2021, había 11 vacunas candidatas, en la última actualización del 31 de julio, se recensó 26 "vacunas candidatas", las que estaban siendo probadas en ensayos clínicos humanos. La mayoría de estos ensayos se encuentran en "fase 1" (evaluación de la seguridad del producto), o en "fase 2" (prueba de eficacia). Solo cinco vacunas se encuentran en fase 3, donde se comprueba su eficacia con miles de voluntarios. Se trata de la vacuna que están desarrollando los laboratorios: alemán BioNTech y estadounidense Pfizer, la que desarrolla la biotecnológica estadounidense Moderna, los dos proyectos de los laboratorios chinos Sinopharm y Sinovac, y el que realiza la Universidad de Oxford, con la farmacéutica británica AstraZeneca, la vacuna rusa, desarrollada por el Centro de Investigación Epidemiológica y Microbiología Nikolai Gamaleya, con el ministerio ruso de Defensa, está en fase 1, según las bases de datos de la OMS. (3)

El 11 de agosto de 2020, Rusia se convirtió en el primer país del mundo en aprobar una vacuna contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La vacuna, que se basa en dos vectores de adenovirus, fue desarrollada por el Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología de Gamaleya (Moscú, Rusia). Su aprobación fue anunciada por el presidente Vladimir Putin. (4)

Cabe mencionar un comentario del Dr. Peter Openshaw, profesor de medicina experimental en el Imperial College London (Londres, Reino

Unido): "La respuesta inmune puede no ser directamente proporcional al grado de protección; esto solo se puede averiguar en ensayos a gran escala". (35) (39)

La distancia con las primeras inmunizaciones en el hombre solo es de unos meses/semanas, advierte a la AFP (Agencia de Noticias Francesa) la viróloga francesa Marie-Paule Kieny, antigua directora general adjunta de la OMS. En general, hasta ahora, solo se han publicado los resultados preliminares (fase 1 y 2). (40) Países de todo el mundo han pedido por adelantado millones de dosis de otras vacunas COVID-19 prospectivas, y el lanzamiento depende de los resultados de los estudios de fase 3. Por ejemplo, EE. UU. Ha comprado 100 millones de dosis de la vacuna candidata a ARNm de Moderna y 300 millones de dosis de la vacuna de vector de adenovirus de Astrazeneca. Otros países pueden optar por hacer arreglos similares con el Centro Gamaleya. Los informes de prensa han citado al ministro de Relaciones Exteriores de Azerbaiyán diciendo que el país estaba "listo para considerar la posibilidad de comprar una vacuna rusa contra el coronavirus una vez que se hayan completado los procedimientos para su reconocimiento por parte de la OMS". (4)

Los últimos, son los de la vacuna candidata de la Universidad de Oxford y el de una empresa china, CanSino, publicados el 20 de julio del 2020, que han mostrado que son bien tolerados por los pacientes y provocan "una fuerte respuesta inmunitaria". (4) Comentó Jonathan Ball, profesor de virología Molecular de la Universidad de Nottingham (Reino Unido): "no sabemos si estos niveles de inmunidad pueden proteger contra la infección, ni si esta vacuna puede proteger a los

más frágiles de las formas graves del covid-19". (40)

4.3.2. Tipos de vacunas

Todas las vacunas tienen como objetivo exponer el cuerpo a un antígeno que no causará enfermedad, pero provocará una respuesta inmunitaria que puede bloquear o matar el virus si una persona se infecta. Hay al menos ocho tipos que se están probando contra el coronavirus y se basan en diferentes virus o partes virales. (41), (39)

4.3.3. Vacunas vivas atenuadas

Según el Instituto de Salud Carlos III: este tipo de vacunas presenta son virus vivos modificados para no ser peligrosos. Para generar estas vacunas se requiere un conocimiento en profundidad del virus para conocer cuáles de sus genes son los que causan más daño, lo que llamamos 'genes de virulencia'. (37) Una vez identificados se generan virus delecionados o mutados en estos genes, un proceso complejo que requiere técnicas avanzadas de genética reversa. La ventaja de este abordaje es que las vacunas resultantes son muy potentes porque se reproduce la replicación viral, mientras que el inconveniente es que se requieren estudios de seguridad exhaustivos para garantizar la atenuación viral perseguida. (42)

Sin embargo, las vacunas vivas tienen limitaciones. Por ejemplo, dado que contienen una pequeña cantidad de un virus vivo debilitado, las personas que presentan un sistema inmunitario debilitado pueden tener problemas de salud a largo plazo, como es el caso de pacientes geriátricos, oncológicos, quienes han tenido un trasplante de órganos. (37) (39)

Además, este tipo de vacunas deben mantenerse en frío, situación que limita su almacenamiento en lugares que tengan refrigeradores habilitados. Estas vacunas se han utilizado para inmunizar a las personas en caso: sarampión, paperas, rubéola, rotavirus, viruela, varicela, fiebre amarilla. (39)

4.3.4. Vacunas inactivadas

Según el Instituto de Salud Carlos III, respecto a las vacunas inactivadas de virus del SARS-CoV-2, son preparaciones que se crece en cultivos celulares y que se destruye mediante calor o fijación por productos químicos. Este virus una vez inyectado inducirá una respuesta inmune frente a distintos componentes de su estructura. La ventaja de esta vacuna es que es muy segura y es relativamente fácil de fabricar. El principal inconveniente es que son vacunas poco potentes y que tienen que estar adecuadamente purificadas para su uso en humanos. Este abordaje está en desarrollo y se han realizado ya ensayos en animales a los que esta vacuna parece proteger frente a la infección. (43), (37)

4.3.5. Vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridos y combinadas

Las vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y combinadas utilizan partes específicas del germen, como su proteína, azúcar o cápsula. Utilizan partes específicas del patógeno, ofrecen una respuesta inmunitaria muy fuerte dirigida a partes claves del microorganismo. También se pueden utilizar en prácticamente cualquier persona que las necesite, incluso en personas con sistemas inmunitarios debilitados o problemas de salud a largo plazo. La única limitación de estas vacunas es que posiblemente necesite vacunas de refuerzo para tener protección continua contra las enfermedades. Estas vacunas se

utilizan para proteger contra: Enfermedad Haemophilus influenzae tipo b, Hepatitis B, HPV (virus del papiloma humano), Tos ferina, Enfermedad neumocócica, culebrilla. (21)

Según el Instituto de Salud Carlos III: En el caso de SARS-CoV-2, la proteína diana es la de su superficie, la proteína “S”. Numerosos prototipos de vacunas se basan en la síntesis y expresión de esta proteína que sintetizan y expresan la proteína bajo distintas formas. La ventaja es que es una vacuna muy segura, pero su potencia puede ser baja o insuficiente cuando se suministra en forma de proteína soluble. Para potenciar su acción una estrategia es incorporarla anclada en una ‘plataforma’, como las ‘viral like particles’ o nanopartículas que le confieren una estabilidad mayor y una mayor potencia en la presentación antigénica. En este tipo de vacunas es importante conocer muy bien la estructura de la proteína para inducir anticuerpos neutralizantes frente a la misma. Muchas proteínas virales tienen diferentes conformaciones -nativa, intermedia, pre-fusión- y se debe inmunizar con la estructura del “Spike”, más inmunogénica y que genera anticuerpos neutralizantes. (37)

4.3.6. Vacunas con toxoides

Las vacunas con toxoides utilizan una toxina, fabricada a partir del germen que causa una enfermedad. Crean inmunidad a las partes del microorganismo causante de la enfermedad, pero no al microorganismo en sí. La respuesta inmunitaria va dirigida a la toxina, es posible que necesite vacunas de refuerzo para tener protección continua contra las enfermedades. Las vacunas con toxoides se utilizan para proteger contra: Difteria, tétanos. (37)

4.3.7. Vacunas denominadas “de vector viral”

Utilizan como soporte otro virus al que se transforma y adapta para combatir el covid-19. Es la técnica elegida por los rusos, así como por la Universidad de Oxford que utiliza un adenovirus de chimpancé. Asimismo, otros proyectos se basan en vacunas de "ADN" o de "ARN", productos experimentales que utilizan material genético modificado. (44)

4.3.8. Panorama del desarrollo de vacunas COVID-19

En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó a investigadores a nivel mundial para definir la agenda de investigación de medicamentos y vacunas contra el SARS-CoV2, a través de la Iniciativa Global para Investigación y Desarrollo. Las prioridades de la Agenda de R&D Blueprint para desarrollo de vacunas incluyen el desarrollo de:

- Modelos animales en los cuales evaluar la efectividad de la vacuna
- Pruebas estandarizadas para apoyar el desarrollo de vacunas, particularmente la
- evaluación de respuesta inmune
- Protocolo multi-país para los ensayos clínicos de fase 2b/3 con la intención de facilitar la
- coordinación y eficiencia
- Estudios de potencia y procesos de producción para que se puedan producir grandes
- cantidades de vacunas (45)

La Alianza Mundial para la Preparación contra Epidemias e Innovaciones, (CEPI por sus siglas en inglés), está movilizando recursos para el

desarrollo de vacunas, para incrementar, las posibilidades de éxito y financiar los ensayos clínicos de algunas vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2. La intención es lograr que haya algunas vacunas candidatas que puedan someterse a las autoridades regulatorias para su aprobación para uso general o para uso en situaciones de brotes (45).

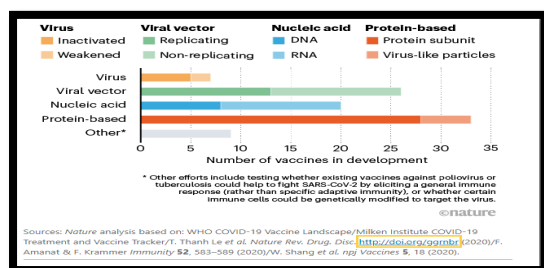


Fig. 2 Matrices del desarrollo de vacunas (Adaptado de Callaway (41))

4.3.9. Vacuna propuesta por Sinovac Biotech

Según Calleway et al., 2020 Sinovac Biotech en Beijing ha comenzado a probar una versión inactivada de SARS-CoV-2 en humanos, Muchas vacunas existentes se fabrican de esta manera, como las usadas contra el sarampión y la poliomielitis, pero requieren extensas pruebas de seguridad.

En la ciudad china de Jiaying se ofrece la vacuna experimental frente a la COVID-19 de la farmacéutica Sinovac Biotech, CoronaVac, para los grupos de alto riesgo, entre los que se incluyen el personal sanitario. (46)

Funciona mediante el uso de partículas virales muertas para exponer el sistema inmunológico del cuerpo al virus sin riesgo de una respuesta de enfermedad grave. CoronaVac se ha sometido a ensayos de fase tres en varios países. Los datos provisionales de los ensayos de última etapa en

Turquía e Indonesia mostraron que la vacuna tenía una eficacia del 91,25% y el 65,3%, respectivamente. Los investigadores en Brasil dijeron inicialmente que tenía un 78% de efectividad en sus ensayos clínicos, pero en enero de 2021 revisaron esa cifra al 50,4% después de incluir más datos en sus cálculos. A principios de noviembre, sus ensayos se detuvieron brevemente después de la muerte informada de un voluntario, pero se reanudaron después de que se descubrió que la muerte no tenía vínculos con la vacuna. (40)

4.3.10. Vacuna propuesta por Moderna

Desarrollada por: Moderna & NIH, Cambridge, Massachusetts, EE. UU. Socios biotecnológicos: Lonza, Suiza. Vacuna basada en ARNm que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 en su conformación prefusión (variedad S-2P, con dos sustituciones sucesivas de prolina en las posiciones de aminoácidos 986 y 987), en una nanopartícula lipídica. (47) (48).

Con fecha 30 de noviembre y con 30.000 participantes, la farmacéutica norteamericana Moderna Inc., ha actualizado los resultados provisionales de eficacia de su vacuna frente a la COVID-19, mRNA1273 (49), mediante una nota de prensa. En la misma se detalla que se han registrado 196 casos de COVID-19 de los que 185 ocurrieron en el grupo placebo y 11 en vacunados, lo que supone una eficacia del 94.1% para COVID-19 sintomático. 30 casos se etiquetaron como graves y todos ellos se dieron en el grupo placebo, lo que representa una eficacia frente a COVID-19 grave del 100%. 33 casos se constataron en personas de 65 o más años y 42 en voluntarios de “comunidades diversas” (47) (50). Se registró un fallecimiento relacionado con COVID-19 en el grupo placebo. El perfil de seguridad es similar al previamente descrito en comunicados de prensa.

Los efectos más comunes fueron dolor local, mialgia, artralgia y cefalea. Los efectos adversos aumentaron en frecuencia y gravedad con la segunda dosis. (47) (48)

4.3.11. Vacuna propuesta por Pfizer (COMIRNATY)

Desarrollada por: BioNTech (Mainz, Alemania) y Pfizer (EE. UU.). Comirnaty, la vacuna de ARNm de COVID-19 (nucleósido modificado) es una vacuna para prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en personas de 16 años o más. (51), (52)

La vacuna contiene una molécula llamada ARN mensajero (ARNm) con instrucciones para producir una proteína del SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. La nueva vacuna de ARNm de Covid-19 no contiene el virus en sí y no puede causar COVID-19. El uso de Comirnaty, vacuna de ARNm COVID-19 (nucleósido modificado) en una situación de emergencia también ha sido respaldado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América y Health Canada y otras autoridades reguladoras (incluidos Bahrein, Israel, Kuwait, México, Omán, Qatar, Arabia Saudita, Singapur y el Reino Unido). (9)

La fabricación de la vacuna Pfizer COVID-19 (BNT162b2) consiste en la producción del ARNm que codifica la proteína Spike para el virus SARS-CoV-2 seguido de la encapsulación del ARNm en nanopartículas lipídicas. Se proporcionó evidencia para demostrar que la vacuna se fabrica bajo Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) en todos los sitios de fabricación que proporcionan suministro a Canadá y que se han establecido controles en el proceso, parámetros de proceso y

pruebas de liberación de control de calidad para monitorear la calidad del producto durante todo el proceso. Las especificaciones utilizadas para evaluar los atributos de calidad y la consistencia de la producción se consideraron aceptables. Esta información respalda la autorización bajo la Orden Provisional. (53), (54)

4.3.12. Vacuna propuesta por Can Sino Biologicals

CanSino Biologicals Inc. ("CanSinoBIO", HK6185), anuncia que su candidata a vacuna recombinante de coronavirus nuevo (vector de adenovirus tipo 5) ("Ad5 -nCoV"), desarrollado juntamente con el Instituto de Biotecnología de Beijing es la primera nueva vacuna contra el coronavirus para COVID-19 que llega a estudios clínicos en fase 1 en China. La vacuna candidata se basa en la plataforma de tecnología de vacuna de vectores virales basada en adenovirus, que también se ha aplicado con éxito para desarrollar la vacuna innovadora a nivel mundial contra la infección por el virus del Ébola. Los resultados de los estudios preclínicos en animales de "Ad5-nCoV" muestran que la vacuna candidata puede inducir una fuerte respuesta inmune en modelos animales. Los estudios preclínicos de seguridad en animales demostraron un buen perfil de seguridad. (55)

4.3.13. Vacuna propuesta por Inovio Pharmaceuticals

Inovio diseña la vacuna de ADN INO-4800 en tres horas después de recibir la secuencia genética utilizando su tecnología patentada de plataforma de medicamentos de ADN, INO-4800 fue diseñado para coincidir con precisión con la secuencia de ADN del virus. Las ventajas de la plataforma de medicamentos de ADN de Inovio son la rapidez con la que se pueden crear y fabricar los

medicamentos de ADN, la estabilidad de los productos que no requieren congelación durante el almacenamiento y el transporte, y su sólida respuesta inmunitaria, así como la seguridad y la tolerabilidad. (56) Los medicamentos de ADN de Inovio administran plásmidos optimizados directamente en las células por vía intramuscular o intradérmica utilizando el dispositivo inteligente de mano patentado por Inovio llamado CELLECTRA®. CELLECTRA utiliza un breve pulso eléctrico para abrir pequeños poros en la célula de forma reversible para permitir que entren los plásmidos. Una vez dentro de la célula, los plásmidos comienzan a replicarse, fortaleciendo así los propios mecanismos de respuesta naturales del cuerpo. La administración con el dispositivo CELLECTRA asegura que el medicamento de ADN se administre directamente a las células del cuerpo, donde puede comenzar a funcionar de inmediato y generar una respuesta inmune. Los medicamentos de ADN de Inovio no interfieren ni cambian de ninguna manera el ADN de un individuo. (56)

4.3.14. Vacuna propuesta por Oxford, Astra Zeneca

Una vacuna que utiliza como vector un adenovirus de chimpancé, ChAdOx1 nCoV-19 que vehiculiza el gen que codifica la proteína espicular de la cubierta del virus. Una dosis de esta vacuna ya demostró que protegía a primates no humanos frente a la enfermedad inducida por el MERS-CoV. (57)

Ya en un ensayo previo realizado en ratones en los que se estudiaron las respuestas inmunes humoral y celular, se observaron respuestas IgG, predominantemente del tipo Th1, junto a anticuerpos neutralizantes en todos los vacunados.

Respecto al ensayo en macacos Rhesus, seis recibieron la vacuna a investigar. Se detectaron en todos ellos anticuerpos específicos frente a la proteína S a los catorce días y anticuerpos neutralizantes, aunque a bajas concentraciones. Adicionalmente, también se detectaron respuestas celulares T específicas frente a esa proteína. A los veintiocho días tras la vacunación se practicó un challenge con virus salvaje y se comprobó cómo el score medio de la clínica en el tracto respiratorio fue mayor en los animales del grupo control, detectándose tanto el genoma vírico como su subgenoma (sgARN), esto último indicativo de replicación vírica. (57)

4.3.15. Vacuna propuesta por Rusia

Sputnik V es la primera vacuna registrada en el mundo a base de una plataforma probada basada en vectores adenovirales humanos. Actualmente se encuentra en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre las 10 principales vacunas candidatas que se acercan al final de los ensayos clínicos y al inicio de la producción en masa. (58)

Los “vectores” son vehículos que pueden introducir material genético de otro virus en una célula. El gen del adenovirus, que es el causante de la infección, se sustrae y en su lugar se inserta un gen con el código de la proteína de otro virus. El elemento insertado es seguro para el organismo y ayuda al sistema inmunológico a reaccionar y producir anticuerpos que nos protegen de la infección. La plataforma tecnológica basada en vectores adenovirales permite la creación de nuevas vacunas de forma rápida y eficaz a través de la modificación del vector original de transmisión con material genético de nuevos virus, lo que permite obtener nuevas vacunas en poco tiempo. Dichas vacunas provocan una fuerte

reacción por parte del cuerpo humano con el objetivo de generar inmunidad. Los adenovirus humanos están considerados entre los más sencillos de modificar con estos fines. Por eso se han convertido en vectores muy populares. (58)

4.3.16. Vacunas de suero equino

Debido a la emergencia sanitaria, existe una necesidad urgente de encontrar soluciones rápidas y efectivas para el tratamiento de la enfermedad. Hasta la fecha, el uso de plasma de convalecientes es la única inmunoterapia disponible para pacientes hospitalizados con COVID-19. El uso de anticuerpos policlonales equinos (EpAbs) es otra alternativa terapéutica interesante. La nueva generación de EpAbs incluyen el procesamiento y purificación de estos y la obtención de fragmentos F(ab')₂ con alta pureza y un excelente perfil de seguridad en humanos. Los EpAbs son fáciles de producir, lo cual permite el desarrollo rápido y la elaboración a gran escala de un producto terapéutico. (59) Ante la actual emergencia epidemiológica y sanitaria se necesitan soluciones rápidas y eficaces. Los anticuerpos policlonales equinos (EpAbs) pueden ser una de estas soluciones provisionales. Los EpAb reconocen una amplia gama de epítopos (lo que limita el riesgo de mutaciones de escape virales) y tienden a desarrollar una mayor avidéz que los anticuerpos monoclonales (mAb) por sus antígenos afines. Además, los EpAbs son fáciles de fabricar, lo que permite un rápido desarrollo y ampliación para uso humano. Si bien en el pasado el riesgo de enfermedad del suero, principalmente debido a la presencia de fragmentos Fc, desfavoreció el uso de EpAbs, la nueva generación de EpAbs procesados y purificados que contienen fragmentos F(ab')₂

altamente purificados demostró ser segura y bien tolerada. (Zilberman et al., 2020), (60)

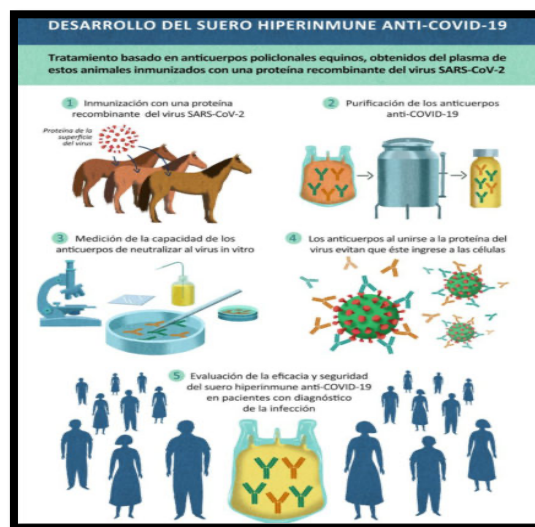


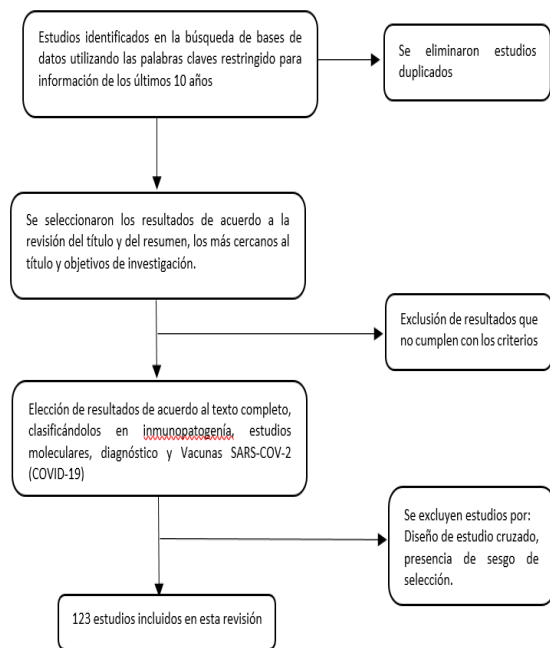
Fig. 6 Desarrollo del suero Hiperinmune anti-COVID-19 “Tratamiento basado en anticuerpos policlonales equinos”, Crédito de la imagen: Cortesía de Inmunova para SciDev.Net, adaptado SciDevNet, “Argentina aprueba suero equino como tratamiento para COVID-19”, 11-01-2021.

5. Resultados

5.1. Resultados de la selección de información

Por cada enunciado específico, se evaluó el nivel de evidencia (muy alto, alto, moderado o bajo contemplando las limitaciones en el diseño y riesgo de sesgo de los estudios, inconsistencia de los resultados basada en la heterogeneidad de los estudios; desenlaces evaluados en los estudios, sesgo de publicación.

En el siguiente diagrama de flujo se detalla el proceso de búsqueda y selección de resultados:



Esquema 1. Selección de información

5.2. Resumen vacunas

En la siguiente tabla se resume de forma comparativa parámetros importantes de las vacunas aprobadas por OPS & WHO:

Tabla 1. Comparación de algunas vacunas aprobadas para COVID-19, adaptado de OPS & WHO (45) Vacuna contra la COVID-19:

PARÁMETRO	BNT162b2 Pfizer/ BioNTech	Moderna mRNA- 1273	AztraZen eca /U. de Oxford
Componente	mNRA mo dificado con nucleósidos	Basada e mNRA encapsulada e n nanopartícula s lipídicas (LNP)	Adenovirus de chimpancé defectuoso en la replicación recombinant e que expresa la glicoproteín a de superficie del SARS- CoV-2

Uso previsto	Personas de 16 años o más.	Personas mayores de 18 años.	Personas mayores de 18 años.
Administración	2 dosis (30 µg, 0,3 ml cada una I.M). intervalo de 21 a 28 días) entre las dosis	2 dosis (100 µg, 0,5 ml cada una I.M). intervalo 28 hasta 42 días entre las dosis	2 dosis (0,5 ml cada una I.M). intervalo 4 hasta 12 semanas entre las dosis.
Contraindicaciones	Reacción alergia al polietilenglicol	Reacción alergia a l polietilenglicol	Reacción anafiláctica después de la primera dosis.
Logística de vacunación	La vacuna requiere condiciones de almacenamiento y distribución de cadena de frío ultrarrápida, a -70 °C. El tiempo máximo de almacenamiento es de 30 días. Después de eso, los viales se pueden descongelar y almacenar en refrigeradores de 2 a 8 °C hasta por cinco días.	La vacuna se suministra como una suspensión congelada a -25 °C a -15 °C La vacuna debe descongelarse antes de su administración. Después de descongelar, se pueden extraer 10 dosis. Los viales se pueden almacenar refrigerados a 2-8 °C hasta 30 días antes de retirar la primera dosis.	La vacuna se presenta como un vial de 10 dosis con tapón. Las viales multidosis sin abrir deben conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y no deben congelarse. Una vez que se ha abierto un vial, el producto puede conservarse y utilizarse a temperaturas de hasta 30°C
Precio	14.0-17.0	37.0	3,0-7,0
Eficacia	95%	94.5%	63.1%

En la tabla número 2 se detalla de forma comparativa la información recopilada en estudios de fase 2 y 3 de diferentes grupos estratificados en la población de estudio.

Tabla 2. Recomendaciones provisionales y más información de algunas vacunas aprobadas para COVID-19, adaptado de OPS & WHO (45)
Vacuna contra la COVID-19:

POBLACIÓN DE LA FASE 2 Y 3	BNT162b2 Pfizer/BioNTech	Moderna mRNA-1273	AztraZeneca /U. de Oxford
Adultos	Indican que la eficacia y la seguridad de la vacuna son comparables en todos los grupos de edad (mayores de 16 años).	Indican que la eficacia y la seguridad de la vacuna son comparables en todos los grupos de edad (mayores de 18 años).	Si es aconsejable
Personas con comorbilidades	Se estudió: hipertensión; diabetes; asma; y enfermedad pulmonar, (VIH), (VHC), (VHB). Se recomienda la vacunación para personas con comorbilidades que se han identificado como un aumento del riesgo de COVID-19 grave.	Se recomienda la vacunación para personas con comorbilidades que se han identificado como un aumento del riesgo de COVID-19 grave.	Las comorbilidades estudiadas en los ensayos clínicos incluyeron obesidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y diabetes. Se recomienda la vacunación
Personas mayores de 85 años	Los datos de seguridad e inmunogenicidad sugieren vacunar si los beneficios	Se recomienda la vacunación para personas mayores sin límite de edad superior.	Las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna en personas mayores están bien documentadas y son similares a las

	de la vacunación superan los riesgos potenciales		de otros grupos de edad. Se recomienda su uso
Personas menores	Hasta que no se disponga de estos datos, las personas menores de 16 años no deben vacunarse	Hasta que se disponga de estos datos, las personas menores de 18 años no deben vacunarse con esta vacuna.	Hasta que se disponga de estos datos, las personas menores de 18 años no deben vacunarse con esta vacuna.
Embarazadas	COVID19 se ha asociado con un mayor riesgo de parto prematuro. No usar durante el embarazo.	Mientras tanto, la OMS recomienda no utilizar ARNm-1273 durante el embarazo, a menos que el beneficio supere los riesgos potenciales	Las mujeres embarazadas deben recibir AZD 1222 solo si el beneficio de la vacunación para la mujer embarazada supera los riesgos potenciales de la vacuna
Lactancia	Como la vacuna no es de un virus vivo y el ARNm no ingresa al núcleo de la célula. Recomendado	Como la vacuna mRNA-1273 no es una vacuna de virus vivo y el mRNA no ingresa al núcleo de la célula. Recomendada	Como la vacuna AZD1222 es una vacuna que no se replica, es poco probable que represente un riesgo para el niño que amamanta. Por lo que se recomienda.
Personas con VIH	Las personas que viven con el VIH y que forman parte	Las personas que viven con el VIH y que forman	Las personas que viven con el VIH y que forman parte de un grupo recomendado

	de un grupo recomendada o para la vacunación pueden ser vacunadas.	parte de un grupo recomendada o para la vacunación pueden ser vacunadas	para la vacunación pueden ser vacunadas
Infección previa	Por lo tanto, las personas con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR en los 6 meses anteriores pueden retrasar la vacunación.	Los datos disponibles de los ensayos de fase 3 indican que el ARNm-1273 es seguro en personas con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2.	Los datos disponibles de los ensayos de fase 3 indican que el ARNm-1273 es seguro en personas con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2.
Infección actual	Hasta que se haya recuperado de la infección actual	Hasta que se haya recuperado de la infección actual	Hasta que se haya recuperado de la infección actual

6. Discusiones

Como autora declaro de manera explícita, no tener conflictos de intereses que pudieren haber sesgado los resultados incluidos en el manuscrito.

Las restricciones generalizadas de movimiento, a menudo denominadas "encierros", se han utilizado para reprimir la propagación de COVID-19 a través de comunidades, una situación que ha generado conmoción mundial, siendo un proceso de adaptación a la nueva realidad que se presenta frente al COVID-19.

Al garantizar que se cumplan estos criterios, los países deberían mantener un estado estable de transición de bajo nivel o nula al mismo tiempo que

se reanudan algunas actividades sociales y económicas. Sin embargo, sin una planificación cuidadosa y en ausencia de capacidades de atención clínica y de salud pública ampliadas, es probable que el levantamiento prematuro de las medidas de distanciamiento físico conduzca a un resurgimiento incontrolado de la transmisión del COVID-19 y una segunda o tercera ola de casos amplificada.

Se sabe que el Sars-Cov-2 muta, siendo la tasa de mutación viral aproximadamente de 1 a 2 por mes, es decir, el Sars-Cov-2 de hoy difiere del virus secuenciado en China en enero del 2020, al respecto lo importante es que las mutaciones no afecten el diagnóstico ni la eficacia de la vacuna.

Hay que considerar la experiencia científica con otros virus previos al Sars-Cov-2, en especial respecto a la gripe, ya que en otros países han emprendido investigaciones de alrededor de 15 años o más para obtener una vacuna, sin embargo, el inconveniente de las mutaciones en el virus ha jugado ponderalmente hacia la resistencia e ineffectividad de la vacuna, y ese es un riesgo que se puede extrapolar al futuro del COVID-19.

La situación del COVID-19, tomo a la gran mayoría de países por sorpresa, por no contar con las condiciones adecuadas para tratar a muchos pacientes, considerando además las limitantes de espacio en los hospitales, así como los requerimientos de implementar nuevas medidas de bioseguridad y zonas aisladas, para evitar la propagación del virus en ambientes hospitalarios; se plantea la necesidad de promover el desarrollo en salud tanto para la comunidad como en investigación a fin de emprender proyectos internos en beneficio para la población, generar laboratorios de investigación en vacunas, algo que

no es nuevo, ya que en el antiguo INH se desarrollaron vacunas, en convenio con Japón.

Finalmente, la actualización establece el cambio requerido en el sistema internacional para ayudar a los países a planificar, financiar e implementar gestiones de salud importantes frente al COVID-19. El mundo nunca se había enfrentado a esta escala de desafíos. COVID-19 ha generado una crisis global, y la única manera de superarla es aunando fuerzas con solidaridad.

7. Conclusiones

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos establecemos las siguientes conclusiones:

- Actualmente, puede haber muchos objetivos prometedores para el SARS-CoV-2, pero aún se deben contar con más pruebas de laboratorio y clínicas que avalen tanto las tecnologías innovadoras que están utilizando algunos laboratorios en el desarrollo de la vacuna, así como un seguimiento de los efectos post vacunación en especial pacientes geriátricos que son vulnerables dada las condiciones del sistema inmune por la edad.

- Dada la premura del tiempo y el requerimiento de contar con una vacuna que frene la propagación del covid-19, el desarrollo de vacunas representa desafíos científicos y técnicos para garantizar la calidad, seguridad, eficacia, lo cual requiere además tiempo e inversión de recursos.

- Desde que la OMS declaró la pandemia COVID-19, algunas universidades e instituciones de investigación han aunado esfuerzos para

desarrollar una vacuna que permita enfrentar la pandemia de COVID-19.

- Una vez desarrollada la vacuna es importante contar con un plan de vacunación que garantice el acceso equitativo a toda la población, motivo por el cual los Ministerios de salud deben, gestionar las prioridades para empezar con la vacunación siendo conscientes del inminente riesgo que conlleva el no contar con estudios a largo plazo y post vacunación, considerando que puede haber pacientes vulnerables que decaigan ante la vacuna.

- Los programas de inmunización deben dar prioridad a la elaboración de los planes nacionales de vacunación, así como contar con la infraestructura necesaria, incluyendo cadena de frío y sistemas de información y ayuda en caso de reacciones alérgicas o efectos a la vacuna.

- Las lecciones que han dejado los planes de vacunación en pandemias anteriores, como es el caso de ebola, zika, forjan la necesidad de contar con sitios de vigilancia activa ante efectos adversos, así como prestar atención inmediata a pacientes geriátricos, enfermos crónicos y grupos vulnerables.

- De acuerdo con el nivel de evidencia observado y tomando en cuenta los datos de la revisión respecto a riesgos y beneficios de la vacuna sugerimos que no hay una vacuna que garantice la seguridad y eficacia, motivo por el cual se están realizando estudios al respecto en etapas post-vacunación, sin embargo con respecto a la aplicación es necesario evaluar el riesgo versus el beneficio, siendo que el virus SARS-COV-2, es parte de la vida diaria y habrá que aprender a convivir con esta realidad.

Sesgo de investigación

Al ser este trabajo una revisión bibliográfica, hay posibilidad de sesgo de observación: de lo que se observa y con lo que se observa, las diferentes publicaciones revisados portan como común información estudios de SARS-COV-2 (COVID-19), desde diferentes enfoques inmunopatogénicos, moleculares, tomando como antecedente información microbiológica publicada en el 2015 por investigadores de China, con la pandemia declarada en el 2020, se ha acelerado la investigación tanto clínica como biotecnológica respecto al SARS-COV-2, así como información del desarrollo de vacunas, motivo de ello con los avances e investigación esta revisión puede presentar sesgo de publicación ulterior. Se ha procurado minimizar el sesgo observacional a través de comparaciones de publicaciones y resultados, sin embargo, se debe considerar que avanzan las investigaciones en el área del COVID-19 y con ello diariamente habrá conocimientos más actualizados y puede haber sesgo de publicación.

También se debe considerar el sesgo de empleo de información relacionada a la investigación obtenida a partir de clínicos, epidemiólogos, e investigadores en cuyas actividades se debe contemplar: la asignación aleatoria de los grupos en estudio, enmascaramiento de las mediciones, utilización de instrumentos de medición válidos y confiables, el entrenamiento de los investigadores, detección de incoherencias en las mediciones, considerando además que no ha sido un criterio de selección la corrección estadística de los sesgos, puede haber interpretación de resultados en función de los sesgos cometidos, sin embargo se ha tratado de minimizar este sesgo buscando información científica de revistas indexadas.

Referencias

1. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Informe Técnico corona-virus covid 19. Portalfarma [Internet]. 2020;1–37. Available from: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf>
2. Organización Panamericana de la Salud. La pandemia por COVID-19 golpeó las Américas en 2020 [Internet]. sitio web. 2020. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/30-12-2020-pandemia-por-covid-19-golpeo-americas-2020>
3. World Health Organization. TEMAS DE SALUD, CORONAVIRUS [Internet]. sitio web. 2020. p. 1. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
4. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(11):e85–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30402-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30402-1)
5. World Health Organization, Mission China Joint. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2020;2019(February):16–24. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
6. Abellán García A, Aceituno P, Allende A, De Andrés A. Una Visión Global De La Pandemia Covid-19: Qué Sabemos Y Qué Estamos Investigando Desde El Csic. *Glob*

- Heal del CSIC [Internet]. 2020;258. Available from: https://www.csic.es/sites/default/files/informe_cov19_pti_salud_global_csic_v2_1.pdf
7. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020;37(2):312–9. Available from: <https://scielosp.org/pdf/rpmesp/2020.v37n2/312-319/es>
 8. ECDC C europeo para la prevención y el control de enfermedades. Pruebas de diagnóstico y detección de SARS-CoV-2 [Internet]. sitio web. 2020. p. 1–4. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/diagnostic-testing>
 9. World Health Organization. WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access [Internet]. sitio web. 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
 10. Chen LL, Wu WL, Chan WM, Fong CHY, Ng ACK, Ip JD, et al. Assessment of population susceptibility to upcoming seasonal influenza epidemic strain using interepidemic emerging influenza virus strains. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2019;147. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/assessment-of-population-susceptibility-to-upcoming-seasonal-influenza-epidemic-strain-using-interepidemic-emerging-influenza-virus-strains/3697DD4D280AB1218F2448D258928000>
 11. ARBOR ASSAYS. Acerca del virus SARS-CoV-2 [Internet]. 2020. p. 1–4. Available from: <https://www.arborassays.com/sars-cov-2-elisa-kits/>
 12. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO - Interim Guid [Internet]. 2020;2019(January):1–7. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020)
 13. Onoda M, Chamorro Martínez MJ. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO DE COVID-19. *Asoc Española Pediatría* [Internet]. 2020;1–15. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf
 14. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 15. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):450–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9.pdf>
 16. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yue KY. Middle East Respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet].

- 2015;28(2):465–522. Available from: <https://cmr.asm.org/content/cmr/28/2/465.full.pdf>
17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
 18. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2020;19(3):149–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
 19. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660–94.
 20. Soto GP. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020;14(3):331–7. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v14n3/0718-381X-ijodontos-14-03-331.pdf>
 21. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(2):279–88. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-01179-4.pdf>
 22. Young BE, Fong SW, Chan YH, Mak TM, Ang LW, Anderson DE, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10251):603–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31757-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31757-8)
 23. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):281-292.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
 24. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Información Científica-Técnica Coronavirus. Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit [Internet]. 2021;1:73. Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
 25. European Commission. Guidelines on COVID-19 in vitro diagnostic tests and their performance. 2020;9. Available from: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/testing_kits_communication.pdf
 26. Tu X, Po Wai C, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, et al. Los polimorfismos funcionales de los genes CCL2 y MBL aumentan de forma acumulativa la susceptibilidad a la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave. *Elsevier* [Internet]. 2015;71(1):101–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445315000900>
 27. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, et al. Novel Immunodominant Peptide Presentation Strategy: a Featured HLA-A*2402-Restricted Cytotoxic T-Lymphocyte Epitope Stabilized by Intrachain Hydrogen Bonds from Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

- Nucleocapsid Protein. *J Virol* [Internet]. 2010;84(22):11849–57. Available from: <https://jvi.asm.org/content/jvi/84/22/11849.full.pdf>
28. Kamradt T. El futuro de las vacunas contra el SARS-CoV-2 [Internet]. sitio web. 2020. Available from: https://covidreference.com/vaccines_es
29. Chan KH, Cheng VCC, Woo PCY, Lau SKP, Poon LLM, Guan Y, et al. Serological responses in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection and cross-reactivity with human coronaviruses 229E, OC43, and NL63. *Clin Diagn Lab Immunol* [Internet]. 2005;12(11):1317–21. Available from: <https://cvi.asm.org/content/cdli/12/11/1317.full.pdf>
30. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016;24(6):490–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
32. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(4):418–23. Available from: https://www.researchgate.net/publication/338754550_Coronaviruses_genome_structure_replication_and_pathogenesis/link/5e41141692851c7f7f2bcd18/download
33. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20061440v1.full.pdf>
34. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(2):270–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-01194-5.pdf>
35. BBC News. Mutación del coronavirus: qué se sabe de la nueva variante del virus detectada en Reino Unido que llevó a la imposición de una dura cuarentena en Londres y otras regiones del país. 2020;1. Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-55318705>
36. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020;181(7):1489-1501.e15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
37. Mayte Coiras, Francisco Diez, Elena Primo, Cristina Bojo B, Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez JA, Plaza, Débora Álvarez JA. INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII). LA RESPUESTA INMUNITARIA

- FRENTE AL CORONAVIRUS SARS-COV-2 * Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actu. 2020;10. Available from: <https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-05/Desarrollo-vacunas-frente-sars-cov-2.pdf>
38. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades - MINSA. Sala situacional COVID-19 Perú [Internet]. 2020. Available from: <https://www.dge.gob.pe/salasituacional/>
39. El universo. Coronavirus: ¿Qué riesgos conlleva aplicarse una vacuna que aún no completa todas sus fases? Agence France-Press [Internet]. 2020; Available from: <https://www.eluniverso.com/larevista/2020/08/11/nota/7938142/riesgos-vacuna-rapida-rusia-diferencias-vacunas/>
40. BBC News. Covid: What do we know about China's coronavirus vaccines? 2020;3. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-55212787>
41. Collaway E, Nik S. The race for a coronavirus vaccine. Rev Bionatura [Internet]. 2020;5(4):1290–2. Available from: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01221-y/d41586-020-01221-y.pdf>
42. Enjuanes S L, C. Z, Castaño-Rodríguez G-A, J C, I. S. Capítulo ocho - Bases moleculares de la virulencia del coronavirus y el desarrollo de vacunas. Elsevier [Internet]. 2016;96:245–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300422?via%3Dihub>
43. Jon C. La vacuna COVID-19 protege a los monos. Science [Internet]. 2020;1. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/456/tab-pdf>
44. Comité Asesor de Vacunas. VACUNAS CONTRA LA COVID DE VECTORES VIRALES: CHADOX1 DE LA UNIVERSIDAD DE OXFORD Y ASTRAZENECA [Internet]. 2020. p. 1–10. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-vacunas-vector-viral-ChAdOx1-Oxford-AstraZeneca>
45. Organización Panamericana de la Salud, Salud OM de la. Vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>
46. Vacunología A española de. La vacuna frente a la COVID-19 de Sinovac Biotech y su precio para personal de alto riesgo [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <https://www.vacunas.org/la-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-sinovac-biotech-y-su-precio-para-personal-de-alto-riesgo/>
47. Vacunas C asesor de. VACUNAS CONTRA LA COVID DE ARN: MRNA-1273 DE MODERNA [Internet]. Asociación Española de Pediatría. 2020. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-vacunas-ARN-mRNA-1273-Moderna>
48. Vacunología A española de. La farmacéutica Moderna actualiza los datos provisionales de su vacuna mRNA-1273 [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <https://www.vacunas.org/la-farmacautica-moderna-actualiza-los-datos-provisionales-de-su-vacuna-mrna-1273/>
49. Moderna. El trabajo de moderna en la VACUNA COVID-19 [Internet]. sitio web. 2020. Available from: <https://www.modernatx.com/modernas->

- work-potential-vaccine-against-covid-19
50. Fundación FENEBA. Durabilidad de la respuesta tras la aplicación de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) contra el SARS-CoV-2 [Internet]. web site. 2020. Available from: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/durabilidad-de-la-respuesta-tras-la-aplicacion-de-la-vacuna-mrna-1273-moderna-contra-el-sars-cov-2-48648>
 51. World Health Organization. Formación sobre Tozinameran, vacuna de ARNm frente a la COVID-19 (con nucleósidos modificados) – COMIRNATY® (Pfizer–BioNTech). sitio web. 2020.
 52. GK City. La vacuna de Pfizer y BioNTech fue autorizada para uso de emergencia en el Reino Unido. 2020; Available from: <https://gk.city/2020/12/02/uso-emergencia-vacuna-pfizer/>
 53. BIONTECH. Pfizer Y Biontech Celebran Histórica Primera. 2021;1–8. Available from: https://www.pfizer.com.ec/sites/pfizer.com.ec/files/g10060256/f/202012/PFIZER_Y_BIONTECH_Comunicado_EUA_PP-PFE-ECU-0354_disclaimer.pdf
 54. Vacunología A española de. Inovio y BionTech/Pfizer anuncian resultados esperanzadores de las fases I/II de sus vacunas de ADN y de mRNA, respectivamente [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <https://www.vacunas.org/inovio-y-biontechpfizer-anuncian-resultados-esperanzadores-de-las-fases-iii-de-sus-vacunas-de-adn-y-de-marn-respectivamente/>
 55. CanSinoBIO. La vacuna en investigación de CanSinoBIO contra COVID-19 aprobada para un ensayo clínico de fase 1 en China [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <http://www.cansinotech.com/html/1///179/180/408.html>
 56. INOVIO. Inovio acelera el plazo para la vacuna de ADN COVID-19 INO-4800 Marzo 03, 2020 [Internet]. sitio web. 2020. Available from: <https://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/Inovio-Accelerates-Timeline-for-COVID-19-DNA-Vaccine-INO-4800/default.aspx>
 57. Vacunología A española de. Primeros resultados de las vacunas en desarrollo: Oxford Vaccine Group y Moderna, INC [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <https://www.vacunas.org/primeros-resultados-de-las-vacunas-en-desarrollo-oxford-vaccine-group-y-moderna-inc/>
 58. V S. SPUTNIK V [Internet]. sitio web. 2020. Available from: <https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/>, consultado el 19 de enero del 2021
 59. Zylberman V, Sanguineti S, Pontoriero A V., Higa S V., Cerutti ML, Seijo SMM, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for covid-19 in Argentina. Medicina (B Aires) [Internet]. 2020;80:1–6. Available from: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/1.pdf>
 60. CIME C de I de M. COVID-19: ANMAT aprobó el suero equino hiperinmune y la primera vacuna en Argentina [Internet]. 2020. p. 1. Available from: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/covid-19-anmat-aprobo-el-suero-equino-hiperinmune-y-la-primera-vacuna-en-argentina/>