



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i6.2352>

Ciencias de la Salud
Artículo de investigación

Terapias Génicas, Anticuerpos Monoclonales y Preformados como Potenciales Terapéuticos en la Lucha contra el Sars-Cov-2

Gene Therapies, Monoclonal and Preformed Antibodies as Potential Therapies in the Fight against Sars-Cov-2

Terapias gênicas, anticorpos monoclonais e pré-formados como potenciais terapêuticos na luta contra Sars-Cov-2

Gislahine Selena Barrezueta-Estupiñan ^I
barrezueta-selena3485@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2830-7843>

Antony Alejandro Mendoza-Cevallos ^{II}
mendoza-antony9904@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4051-0000>

Nereida Valero-Cedeño ^{III}
nereida.valero@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4997-7168>

Correspondencia: barrezueta-selena3485@unesum.edu.ec

***Recibido:** 30 de Mayo de 2021 ***Aceptado:** 26 de Junio de 2021 *** Publicado:** 12 de Julio de 2021

- I. Licenciada en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Doctora Dentro del Programa De Doctorado en Inmunología en Inflamación Enfermedades Del Sistema Inmune y Nuevas Terapias, Magister Scientiarum en Biología Mención Inmunología Básica, Licenciado En Bioanálisis, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La actual pandemia de COVID-19 se ha convertido en un importante problema de salud pública mundial, por tanto, la genética, juega un papel protagonista en la detección, y tratamiento de enfermedades al igual que el uso de anticuerpos monoclonales y preformados como candidatos terapéuticos en la lucha contra el SARS-COV-2. El objetivo consistió en analizar terapias génicas, anticuerpos monoclonales y preformados como potenciales terapéuticos en la lucha contra el SARS-CoV-2, por medio de una metodología documental, con una búsqueda y selección sistemática de artículos publicados en las bases de datos científicas PubMed, Web of Science, Scielo, Google Académico, Cochrane Library, Latindex y Dialnet; utilizando términos MeSH como “terapia génica”, “anticuerpos monoclonales” y “SARS-CoV-2”. Se evidenció el uso de biológicos antivirales, inhibidores de proteasas, antirretrovirales, anticuerpos monoclonales humanizados y anti-C5a IFX-1, atenuantes de la respuesta inflamatoria fatal, al reducir las concentraciones de citocinas e inhibir la producción de reactantes de fase aguda. Entre las complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 destaca la neumonía grave, neurológicas de diferente severidad, distrés respiratorio, hipoxia y falla multiorgánica. Se recomienda evaluar el uso potencial de estas terapias génicas y anticuerpos monoclonales como alternativas terapéuticas para la lucha contra el SARS-COV-2.

Palabras clave: Terapias génicas; Anticuerpos; Monoclonales; SARS-COV-2.

Abstract

The current COVID-19 pandemic has become a major global public health problem, therefore, genetics plays a leading role in the detection and treatment of diseases as well as the use of monoclonal and preformed antibodies as therapeutic candidates. in the fight against SARS-COV-2. The objective consisted of analyzing gene therapies, monoclonal and preformed antibodies as potential therapeutics in the fight against SARS-CoV-2, by means of a documentary methodology, with a systematic search and selection of articles published in the PubMed scientific databases. Web of Science, Scielo, Google Scholar, Cochrane Library, Latindex and Dialnet; using MeSH terms such as "gene therapy", "monoclonal antibodies" and "SARS-CoV-2". The use of antiviral biologics, protease inhibitors, antiretrovirals, humanized monoclonal antibodies and anti-C5a IFX-1, attenuating the fatal inflammatory response, by reducing cytokine concentrations and inhibiting the production of acute phase reactants, was evidenced. Among the complications associated with SARS-

CoV-2 infection, severe pneumonia, neurological diseases of different severity, respiratory distress, hypoxia and multi-organ failure stand out. It is recommended to evaluate the potential use of these gene therapies and monoclonal antibodies as therapeutic alternatives for the fight against SARS-COV-2.

Keywords: Gene therapies; Antibodies; Monoclonal; SARS-COV-2.

Resumo

A atual pandemia de COVID-19 tornou-se um grande problema de saúde pública global, portanto, a genética desempenha um papel importante na detecção e tratamento de doenças, bem como no uso de anticorpos monoclonais e pré-formados como candidatos terapêuticos. Na luta contra a SARS-COV-2. O objetivo consistiu em analisar terapias gênicas, anticorpos monoclonais e pré-formados como potenciais terapêuticas no combate à SARS-CoV-2, por meio de metodologia documental, com busca e seleção sistemática de artigos publicados nas bases de dados científicas PubMed Web of Science, Scielo, Google Scholar, Biblioteca Cochrane, Latindex e Dialnet; usando termos MeSH como "terapia gênica", "anticorpos monoclonais" e "SARS-CoV-2". Evidenciou-se o uso de antivirais biológicos, inibidores de protease, antirretrovirais, anticorpos monoclonais humanizados e anti-C5a IFX-1, atenuando a resposta inflamatória fatal, reduzindo as concentrações de citocinas e inibindo a produção de reagentes de fase aguda. Dentre as complicações associadas à infecção por SARS-CoV-2, destacam-se pneumonias graves, doenças neurológicas de diferentes gravidades, dificuldade respiratória, hipóxia e falência de múltiplos órgãos. Recomenda-se avaliar o potencial de uso dessas terapias gênicas e anticorpos monoclonais como alternativas terapêuticas para o combate à SARS-COV-2.

Palavras-chave: Terapias gênicas; Anticorpos; Monoclonal; SARS-COV-2.

Introducción

Las enfermedades son retos y el cómo le hacemos frente es lo que marca un punto de inflexión. Vivir una vida larga es un propósito, pero vivirla libre de enfermedades es el objetivo real. Tomando en cuenta el origen de la enfermedad y su agente causal y estudiarlo desde el punto de vista genético-fisiológico ayudará a entender por qué enfermamos y como es que sea tan fácil burlar las barreras de prevención. Esto convierte a la terapia en una de las principales soluciones a los problemas de salud

pública. El estudio de las enfermedades es el punto de partida para iniciar un proceso terapéutico, lo que permitirá seleccionar la forma en la que se combate la enfermedad, basados únicamente por los avances en biomedicina. Las herramientas biotecnológicas como los anticuerpos monoclonales, utilizadas a nivel hospitalario, actualmente están consolidadas como las principales formas de tratamiento de enfermedades con altas tasas de mortalidad a nivel mundial (1).

La pandemia de COVID-19 pone al descubierto situaciones lacerantes de todo tipo, el drama humano que se vive a nivel mundial es inconmensurable, dado que este nuevo virus, así como la enfermedad que provoca, eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019; actualmente no existe un fármaco que evite la infección, o que específicamente se administre a los pacientes que padecen de COVID-19. La oxigenoterapia y la ventilación mecánica son una de las principales herramientas para disminuir la tasa de mortalidad de esta enfermedad (2). La creación de una vacuna es el objetivo que muchas instituciones se han trazado para acabar con la pandemia y todo lo que ésta engloba (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que existen un total de 167 vacunas en fase de desarrollo, de las cuales 30 ya se encuentran en evaluación clínica (4). Todas las vacunas tienen el objetivo de crear inmunidad hacia un patógeno específico, actualmente se describen muchas estrategias para el desarrollo de las vacunas que ayudarían a combatir la COVID-19, como lo son las vacunas basadas en epítomos, proteínas recombinantes, vectores virales y ácidos nucleicos (5).

La OMS hasta marzo del 2021, ha registrado un total de 240 vacunas candidatas, 11 de las cuales están autorizadas para su aplicación. Existen distintos tipos de vacunas, las que presentan un mayor desarrollo son las basadas en un vector viral, virus inactivados, partículas similares a virus o virus LikeParticles (VLP) y la tecnología de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) siendo la más cercanas a constituirse en una vía de terapia génica, siendo, Pfizer/BioNTech BNT162b2 y Moderna Therapeutics mRNA1273 las vacunas basadas en esta tecnología (6).

Hasta el mes de mayo de 2021 la OMS, establece un total de 169,1 millones de casos de COVID-19 y 3.5 millones de muertes a nivel mundial provocadas por el SARS-CoV-2 (7). A medida que la enfermedad continúa propagándose con gran velocidad, obliga automáticamente a generar nuevos recursos de enfoques profilácticos y terapéuticos; sin embargo, se han completado algunos avances en la comprensión de la estructura viral y el mecanismo de invasión de los coronavirus, cada vez más complicado y menos entendible, dado que muchos pacientes no sólo desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y fibrosis pulmonar (PF), sino que se ha catalogado como un

síndrome multisistémico (8). Es por ello que el propósito de la presente investigación es analizar las alternativas de terapias génicas, anticuerpos monoclonales y preformados como potenciales terapéuticas en la lucha contra el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) al ser un problema de salud pública de proporciones pandémicas y debido al escaso conocimiento sobre este nuevo coronavirus, cuya capacidad de transmisión ha provocado la muerte de numerosas poblaciones vulnerables.

Metodología

Diseño y tipo de estudio

La presente investigación es de diseño documental, de tipo descriptiva y exploratoria, la cual permitió determinar el uso de terapia génica, anticuerpos monoclonales y neutralizantes como potenciales terapéuticos en la lucha contra la COVID-19, a través de la búsqueda, selección y utilización de información obtenida en distintas bases de datos científicas.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la búsqueda, identificación y revisión de los artículos, se inició con una selección sistemática, donde se incluyeron estudios prospectivos publicados dentro de los años 2016-2020, en las bases de datos científicas PubMed, Web of Science, Scielo, Google Académico, Cochrane Library, Latindex y Dialnet; incluyendo términos MeSH como “terapia génica”, “anticuerpos monoclonales” y “SARS-CoV-2”; analizando los artículos más relevantes sobre el tema de investigación en idiomas inglés y español y que específicamente evidenciaran el uso de las terapias génicas, anticuerpos monoclonales y preformados.

Consideraciones éticas

Tomando en cuenta los aspectos éticos la información esta referenciada correctamente de fuentes científicas en donde se protege los derechos de autor para que dicho trabajo presente la sustentación y credibilidad necesaria, haciendo uso correcto de la citación en formato Vancouver y resguardando la propiedad intelectual de los autores.

Resultados

Complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2

Las complicaciones asociadas al SARS-CoV-2 tienen variaciones según al grupo de personas que afecta y la respuesta inmunitaria que presenten, en particular estas afectaciones ocurren en ancianos, así como aquellas personas con comorbilidades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar crónica, que forman parte de las categorías de alto riesgo y pueden desarrollar una enfermedad grave en caso de contraer el virus (9). Dentro de la gama de complicaciones existen aquellas neurológicas derivadas de la afectación del Sistema Nervioso Central presentándose con mareo, cefalea, pérdida de la conciencia, encefalopatía, encefalitis aguda, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, accidente cerebrovascular, mielitis transversa y epilepsia. La COVID-19 también llega a causar una neumonía viral con manifestaciones y complicaciones extrapulmonares adicionales. Una gran proporción de pacientes tiene enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardíacos, donde la lesión cardíaca aguda determinada por niveles elevados de troponina de alta sensibilidad, se observa comúnmente en casos severos y está fuertemente asociada con la mortalidad que se presenta, lo que a su vez se relaciona con una alta carga inflamatoria que puede inducir miocarditis, arritmias cardíacas e inflamación vascular (10). En general, la lesión del músculo cardíaco puede ocurrir en cualquier paciente con o sin enfermedad cardíaca, pero el riesgo es mayor en aquellos que ya tienen una enfermedad de este tipo donde la lesión miocárdica probablemente está asociada con miocarditis o isquemia relacionada con la infección y es un factor pronóstico importante. La presencia del virus en niños es menos agresiva que en adultos, ya que la infección puede encontrarse asintomática o presentar fiebre, tos seca, fatiga, dolor de garganta congestión nasal, rinorrea, estornudos y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con buen pronóstico, generalmente logrando la remisión del cuadro dentro de la primera o segunda semana del comienzo de la enfermedad (11) (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y grados de severidad en la COVID-19

Leve	Moderada	Grave
Puede presentarse de forma asintomática o presentar fiebre, tos seca, fatiga, dolor de garganta, congestión nasal, rinorrea, estornudos y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.	Las principales manifestaciones de sintomatología neurológica con cuadros de encefalitis aguda, ageusia, anosmia, neumonía viral con manifestaciones y complicaciones extra pulmonares adicionales.	Neumonía grave, hemorragia aguda, accidente cerebrovascular, tromboembolia y colapso multiorgánico.
(12, 18, 24, 49, 51, 53, 55)	(19, 25, 43, 45, 46, 57, 59)	(13, 14, 20, 25, 47, 54, 58)

Alternativas terapéuticas biotecnológicas

Dentro de las alternativas terapéuticas biotecnológicas el Remdesivir es un fármaco antiviral, el primero aprobado por la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del COVID-19 en pacientes mayores de 10 años, adultos o que tengan un peso superior a 40 kg. Actúa interrumpiendo el ARN polimerasa del SARS-CoV-2, una enzima clave que el virus necesita para replicarse. Múltiples estudios demuestran que el Remdesivir acorta el tiempo de recuperación en pacientes con COVID-19 (12). Por su parte, el Ruxolitinib, pertenece a una clase de fármacos conocidos como inhibidores de la quinasa, demostró ser una opción segura y eficiente en el manejo del paciente con neumonía por SARS-CoV-2 al limitar el síndrome de liberación de citocinas evidenciado por la evolución clínica y marcadores de inflamación (13).

Asimismo, el Lopinavir/Ritonavir es una alternativa con acción antirretroviral inhibidor de la proteasa, ampliamente utilizado en pacientes VIH (14). Mientras que el rhACE2 APN01 o enzima convertidora de angiotensina humana recombinante 2 (rhACE2) disminuye la replicación viral al impedir la entrada del virus a las células (Apeiron Biologics, 2020) (tabla 2).

Tabla 2. Alternativas biotecnológicas empleadas durante la pandemia de COVID-19

Nombre	Estado	Resultados Tempranos	Descripción	Referencia
Remdesivir	Reutilización Experimental	0-3 meses	Interrumpe el ARN polimerasa del SARS-CoV-2, una enzima clave que el virus necesita para replicarse.	(12, 13, 16, 21, 48)
Ruxolitinib	Reutilización	0-3 meses	Limita la liberación de citoquinas.	(23, 26, 49).
Lopinavir/Ritonavir	Reutilización	0-3 meses	Es antirretroviral. Perteneció al grupo de los inhibidores de la proteasa utilizado en el tratamiento de la infección por VIH	(28, 29, 52).
rhACE2 APN01	Experimental	3-6 meses	Disminuye la replicación viral al impedir la entrada del virus a la célula.	(30,31,33, 35, 37, 53)

El Tocilizumab, en un agente biológico producto de la ingeniería genética, bloqueador del receptor de la interleucina-6, que se estima puede mejorar manifestaciones inflamatorias asociadas a COVID-19. Tocilizumab, en un agente bloqueador del receptor de la interleucina-6, que se estima puede mejorar manifestaciones inflamatorias asociadas al COVID-19. El Tocilizumab es un anticuerpo

monoclonal humanizado con la capacidad de interferir con los sitios de unión de receptor de la interleucina-6 (IL-6R), inhibiendo la activación de las proteínas transmembrana. Con aproximadamente 800mg como dosis actúa como bloqueador de efectos pro- inflamatorios (16).

De igual forma, el vilobelimab (IFX-1) es un anticuerpo monoclonal específico con principio antiinflamatorio, dirigido a bloquear la activación de las anafilatoxinas del Sistema de Complemento (C5a) (17). La candidata a vacuna ARNm 1273, actualmente, utilizada en la inmunoprevención de la COVID-19 fue desarrollada por Laboratorios Moderna & el Instituto Nacional de Salud (NIH, Cambridge, Massachusetts, EE. UU). Presenta una efectividad aproximada del 94% y se estima que desarrolla la capacidad de producir anticuerpos específicos, basada en tecnología de ARNm que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 (18).

Durante mucho tiempo se ha utilizado plasma convaleciente en el tratamiento de enfermedades virales como la fiebre hemorrágica argentina, SARS-CoV y MERS-CoV, su beneficio se ha ganado el apoyo de la comunidad médica en el tratamiento de pacientes con SARSCoV-2 (19) (tabla 3).

Tabla 3. Anticuerpos monoclonales y preformados utilizados como potenciales terapéuticos contra el SARS-CoV-2

Nombre	Clasificación	Estado	Resultados Tempranos	Descripción	Referencia
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado	Reutilización	0-3 meses	Aprobado para la artritis reumatoide y el tratamiento de la “tormenta de citoquinas”. Autorizado para uso urgente en pacientes con COVID-19.	(7, 10, 30,31, 45, 46)
Anti-C5a IFX-1	Anticuerpo monoclonal	Experimental	6-12 meses	Anti-C5a /bloqueador de mecanismos de inflamación.	(37, 46, 47)
Plasma convaleciente	Anticuerpo neutralizante	Experimental	0-3 meses	Método utilizado durante muchos años con poco riesgo o efectos secundarios.	(26, 51)

Discusión/Análisis de los Resultados

El coronavirus es una enfermedad que paralizó y colapsó los sistemas de salud del mundo, el desconocimiento hizo que la comunidad científica estudiara la manera de combatirlo, pero su propagación fue tan rápida, que actualmente se buscan alternativas terapéuticas para bajar los índices de mortalidad que existen. Dentro de las alternativas biotecnológicas encontradas se describe el uso de antivirales como Remdesivir (12) y Lopinavir (14); para los procesos inflamatorios el Ruxolitinib (13) para tratar las afecciones respiratorias. Beigel y col. (12) evidenciaron que los pacientes crónicos

por COVID-19 presentaron una mejoría clínica utilizando la administración de Remdesivir por lo que se recomienda su uso clínico.

En el grupo de los tratamientos experimentales se encontraron, la vacuna Moderna Therapeutics mRNA1273 encargada de codificar la proteína del SARS-CoV-2 (18) y Pfizer/BioNTech BNT162b2 (6).

Los procesos de inflamación y coagulación que se presentan en los pacientes graves de coronavirus, son los desencadenantes de las complicaciones de mayor relevancia como la neumonía, todos los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales Anti-C5a IFX-1 (17), y Tocilizumab (16) tienen como objetivo principal la interrupción de la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias, por lo actúan como inhibidores de la IL-6. El Anti-C5a IFX-1 tiene la misma finalidad, pero con la diferencia que actúa desde la activación del sistema de complemento suprimiendo la actividad de la anafilotoxina C5a (17). La efectividad propuesta de este tratamiento incluye la atenuación de una respuesta inflamatoria potencialmente fatal al reducir las concentraciones de citocinas y, por lo tanto, inhibir la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la ferritina, la procalcitonina (PCT) y otros, que juegan un papel importante en el complejo proceso inflamatorio. Un estudio observacional realizado por Xu y col (20). ha demostrado que el 75% de los pacientes después de la administración de Tocilizumab disminuyeron su demanda de oxígeno; y absorción de la opacidad pulmonar según los datos de la tomografía en el 90,5% de los pacientes. En el 52,6% de los pacientes, el porcentaje de linfocitos en la sangre periférica volvió a la normalidad al quinto día de observación, y en el 84,2% de los pacientes, los valores de PCR volvieron a la normalidad. El síndrome hiperinflamatorio caracterizado por un conjunto de manifestaciones clínicas como el choque séptico, el daño severo a nivel de los pulmones y la falla multiorgánica, despiertan el interés en definir si la IL-6 está asociada a que los pacientes desarrollen complicaciones graves en la infección por COVID-19 al presentar títulos elevados de esta interleucina. Principalmente se usó como tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide refractaria, además de la artritis idiopática juvenil sistémica. En el 2017 fue autorizada por la FDA para tratar el síndrome de liberación de citocinas (SLC) (16). Los buenos resultados que brinda el Tocilizumab contra afecciones proinflamatorias lo catapultan como un potencial terapéutico para la lucha contra el COVID-19.

Las complicaciones de la COVID-19 están asociadas con fiebre severa y neumonía, que pueden conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Según lo hallado en la búsqueda bibliográfica entre las complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 destaca la neumonía grave, distrés respiratorio, hipoxia y dolor pleural (11). Sin embargo, Liya y col, (11) establecen que existen casos asintomáticos y la fiebre no se presenta comúnmente en los primeros días. Fatiga, dolor de garganta, cefalea, disnea, saturación de oxígeno por debajo de 93% y una frecuencia respiratoria > 30 se consideran síntomas graves, a lo cual se recomienda ingreso hospitalario para evitar una falla multiorgánica, que puede ser letal.

Para infectar una célula, el SARS-CoV-2 usa su proteína S, la cual está densamente glicosilada. La proteína S es una proteína trimérica de fusión clase I que existe en una conformación de prefusión metaestable que sufre un reordenamiento estructural sustancial para fusionar la membrana viral con la membrana de la célula huésped. Las investigaciones se están enfocando en la identificación de moléculas antivirales dirigidas a la proteína S y en su potencial inmunógeno.

La presente investigación pone en evidencia que actualmente no existen terapias antivirales efectivas para la infección por SARS-CoV-2, por lo que es necesario que haya intervenciones de salud pública rápidas con alternativas terapéuticas a base de anticuerpos monoclonales, antivirales o nuevas estrategias de vacunación. En este contexto de pandemia se debe evaluar rigurosamente la inmunoterapia basada en transferencia pasiva de suero o plasma convaleciente. Resulta claro que independientemente del tipo de tratamiento para combatir la COVID-19 se requerirán muchos meses para ensayar la eficacia *in vitro* e *in vivo* de las terapias antivirales, las que deberán ser rigurosamente diseñadas y monitoreadas. Es importante considerar que este virus tiene la ventaja de guardar relación filogenética con los virus del SARS-CoV y del MERS-CoV, lo que permitiría el uso de conocimientos previos para adaptar los modelos terapéuticos y de vacunas.

Conclusiones

Las complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 en poblaciones afectadas son principalmente caracterizadas por un estado febril alarmante, neumonía grave, distrés respiratorio agudo, afectación del sistema nervioso central, eventos tromboticos y cardiovasculares hasta falla multiorgánica.

La pandemia actual plantea un desafío para la comunidad médica internacional, dada la necesidad de establecer alternativas biotecnológicas contra el SARS-CoV-2. Aunque no existe un tratamiento específico recomendado, se utilizan diversos biológicos que han mostrado eficacia relativa en función de la fase del ciclo viral en la que actúan y la severidad de la infección.

La alta homología entre los virus SARS hace posible que se puedan utilizar los anticuerpos monoclonales en estudio para SARS-CoV en SARS-CoV-2, para intentar bloquear la proteína S del virus y el receptor a la enzima convertidora de angiotensina o ACE2 y el uso de anticuerpos preformados anti SARS-CoV-2 como terapia pasiva de protección y tratamiento en pacientes afectados, permiten recomendar la evaluación del potencial terapéutico de estas alternativas ante una enfermedad emergente y de proporciones pandémicas como la COVID-19.

Referencias

1. Accinelli R, Zhang X, Ju J, Yachachin J, Tafur B, y col.. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2020; 37(2): p. 11-302.
2. Alvarez Garcia F. Vacunas contra en Covid de ARN: MRNA-1273 DE Moderna. Madrid: Asociacion Española de Pediatría., Comité Asesor de Vacunas.; 2020.
3. Apeiron Biologics. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19 (APN01-COVID-19). U.S. National Library of Medicine; 2020.
4. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, Aneesh M, Barry Z, y col.. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Octubre; 19(383): p. 1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
5. Bermudez Carvajar K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodriguez Mora K, Acle Sanchez Y, Mora Roman J. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2019 Junio; 13(1).
6. Campos Sanchez C, Guillen Leon L, Sanchez Cabrera A, y col.. Gene therapy, an antineoplastic alternative. *Scalpelo*. 2020 Marzo; 1(1).
7. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal*

- Transduction and Targeted Therapy. 2020 Mayo; 5(84): p. 1- 10.
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>.
8. Cayon S. Terapia Génica: estado actual y perspectivas. Tesis de Grado. Santander: Universidad de Cantabria., Facultad de Medicina.; 2017.
 9. Chaparro N, Franco A. Aspectos clínicos e inmunológicos de la infección por SARS- CoV2. Revista Salud Uis. 2020; 52(23): p. 295-309. <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v52n3-2020010>.
 10. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Can W, Cheng W, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2020 Julio; 57(6): p. 365-388.
 11. Cortegiana A, Ippolito M, Grecobc M, Granonebc V, y col.. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. Pulmonology. 2021 Febrero; 27(1): p. 52-66. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>.
 12. Cruz Peña E, Dominguez Guerra L, Arribas Perez C, Rodriguez Lopez A. Elementos básicos sobre los anticuerpos monoclonales. Revista Científico Estudiantil Progaleno. 2019; 2(1).
 13. Espinosa Velazquez M, Gongora Parra K, Morales L. Applications of monoclonal antibodies in the 21st century medicine. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019 Febrero; 44(1).
 14. Gilead Sciences. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. California: U.S. National Library of Medicine., ClinicalTrials.gov; 2020.
 15. Ginn L, Amaya K, Ian E, y col.. Gene therapy clinical trials worldwide. The Journal of Gene Medicine. 2018 Mayo; 20(5).
 16. Gonzales S, Regairaz L, Ferrando N, Gonzales V, y col.. Convalescent plasma therapy in COVID-19 patients, in the Province of Buenos Aires. Medicina. 2020; 80(5): p. 417-424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048783/>.
 17. Guerrero Fonseca C, López Baquero M, Bedoya Rodriguez A. Virus oncolíticos. Revista de la Facultad de Medicina. 2019; 67(2).
 18. Hernández Jiménez J. Estudios de estabilidad de anticuerpos monoclonales terapéuticos: evaluación de la formación de agregados mediante cromatografía líquida analítica de exclusión por tamaños y de sus efectos biológicos mediante ELISA y ensayos en cultivos

- Celulares. Tesis Doctoral. España: Universidad de Granada, Departamento de Química Analítica(Facultad de Ciencias) y Departameto de Anatomía y Embriología Humana (Facultad de Medicina); 2019. Report No.: ISBN:978-84-1306-301-0.
19. InflaRx GmbH. Randomized, Controlled Study of IFX-1 in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (PANAMO). U.S. National Library of Medicine., ClinicalTrials.gov; 2020.
 20. Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades INFE. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). Ensayo Clínico. Maryland, Estados Unidos: U.S. National Library of Medicine., ClinicalTrials.gov; 2020.
 21. Jamie S, Ype J, Cox T, Roland W. Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors. *Molecular Therapy*. 2020 Marzo; 28(3).
 22. Keeler A, ElMallah M, Flotte T. Gene Therapy 2017: Progress and Future Directions. *Clinical and Translational Science*. 2017 Junio; 10(4).
 23. León Lara X, Otero Mendoza F. Development of vaccines against SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex*. 2020 Junio; 41(1): p. 23-26. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201e.pdf>.
 24. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2020 Marzo; 64(6).
 25. Liya G , Yuguang W , Jian L , Huaiping Y , Xeu H , y col.. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV. *APMIS*. 2020 Junio; 128(6): p. 423-432. doi: 10.1111 / apm.13047.
 26. Lopez P, Belleste R, Seija V. Diagnóstico de laboratorio de COVID-19. *Revista Medica del Uruguay*. 2020 Diciembre 1; 36(4).
 27. Lozada R, Nuñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 31(2).
 28. Maldonado Briones H, Melgar Toledo M, Sandoval Paiz N, Pezzarossi Zelay H. Manifestaciones clínicas y complicaciones de la Enfermedad por Coronavirus 2019. *Ciencia Tecnología y Salud*. 2020 Octubre 12; 7(3).
 29. Mauriz J, Ordoñez R, Prieto Domínguez N, González Gallego J. La biotecnología en la salud humana: el hito de los anticuerpos monoclonales. *Ambiociencias, Revista de divulgacion científica*. 2018; 12(33).

30. Morales González F. Terapia génica en el arsenal de terapéutica de la enfermedad oncológica. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. 2018.
31. Moreno Montoya J. El desafío de comunicar y controlar la epidemia por coronavirus. *Biomédica*. 2020 Marzo; 40(1): p. 3- 11. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5455>.
32. Naciones Unidas. Noticias ONU. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto. Available from: Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2021/05/1492332>.
33. Ovilla Martínez R, De la Peña Celaya J, Baez Islas P, Del Bosque Patoni C, Guzman N, y col. Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México. *Revista de Medicina Interna de Mexico*. 2020; 36(5): p. 740-744. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4372>.
34. Palacios Cruz M , Santos E , Velázquez Cervante M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*. 2020. Marzo; p. 55- 61. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.03.001>.
35. Picazo J. Vacuna frente al COVID-19. Informe. Madrid: Universidad Complutense, Sociedad Española de Quimioterapia: infección y vacunas.; 2021.
36. Quiroz Carrill C, Pareja Cruz A, Valencia Ayala E, Enriquez Valencia Y, De Leon Delgado J. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horizonte Medico*. 2020 Junio; 20(2).
37. Reverter Velasco N. Principios de terapia genica. Trabajo de Fin de Grado. España: Universidad de Valladolid, Facultad de Enfermería; 2016.
38. Rong Y, Dong Q, Si Z, Yang Y, Deng S, y col.. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*. 2020 Marzo; 7(1).
39. Ruiz Viera L. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos. Tesis de Grado. España: Universidad de la Laguna, Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética; 2018 Julio 16.
40. Sanchez C, Tabon G. Monoclonal antibody therapy in Cardiology and Internal Medicine. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 Agosto; 23: p. 293-300.
41. Sierra J, Bautista P, Vargas C, y col.. Respuesta inmune y terapia genica con vectores virales adenoasociados. *Medicina*. 2019; 79(6).

42. Torres Villasante A. Anticuerpos recombinantes como herramientas en neurobiología: producción y caracterización de anticuerpos monoclonales recombinantes para detectar proteínas sinápticas. Trabajo Final de Grado en Biotecnología. València: Universitat Politècnica de València, Escuela Técnica Superior de Ingeniería Agronómica y del Medio Natural; 2020.
43. Verdejo Ortes J. Public health and eradication of infection by the Human Immunodeficiency Virus. *Revista Española de Salud Pública*. 2019; 93: p. 1.
44. Verdugo F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir/ritonavir for COVID-19: A living systematic review. *Revista Biomédica Revisada Por Pares*. 2020; 20(6): p.. doi: 10.5867/medwave.2020.06.7966.
45. Villar Álvarez F, Martínez García M, Fariñas Guerrero F, Ortiz de Lejarazu L, López Campos J, Blanco Aparicio M, et al. SEPAR Recommendations for COVID-19 Vaccination in Patients With Respiratory Diseases. *Open Respiratory Archives*. 2021 Junio; 3(2): p.. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100097>.
46. Vlaar A. Anti-C5a Antibody (IFX-1) Treatment of Severe COVID-19: An Exploratory Phase 2 Randomized Controlled Trial. *The BMJ*. 2020 Julio;: p. 23. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30341-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30341-6).
47. Wang F, Qin Z, Lu H, He S, Lu J, y col.. Clinical translation of gene medicine. *The journal of gene Medicine*. 2019 Junio; 21(7).
48. World Health Organization. Intensifying vaccine production. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020; 98(5): p. 302-303. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.020520>.
49. World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 2020. Available from: Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
50. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020 Marzo; 20: p.. doi: 10.12074 / 202003.00026.
51. Zhou G , Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Sciences*. 2020 Marzo; 16(10).

©2021 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).