

## Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas

José Esparza\*

*Instituto de Virología Humana, Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América.*

Recibido 24 de octubre de 2020

**Resumen:** El desarrollo de candidatos a vacuna contra la COVID-19 ha sido muy rápido y después de tan solo diez meses de haberse identificado el agente causal, el SARS-CoV-2, ya se reportan 151 productos en desarrollo preclínico, 33 candidatos a vacunas en fase 1-2 de ensayos clínicos y 10 candidatos vacunales en fase 3 de eficacia. Para el desarrollo de esos candidatos se han utilizado una gran variedad de plataformas vacunales, tanto clásicas como avanzadas, la mayoría expresando la proteína S de la espícula. Los experimentos en primates no humanos han demostrado que los candidatos a vacunas son seguros, inmunogénicos y que pueden proteger a los monos contra un reto viral. Así mismo, las pruebas clínicas en fase 1-2 han confirmado que los candidatos vacunales son seguros y que inducen anticuerpos neutralizantes. Las pruebas en fase 3 que se están llevando a cabo permitirán saber más sobre la seguridad de esos candidatos a vacunas, así como también su eficacia protectora contra la infección o la enfermedad. En anticipación a esos resultados, el mundo se está preparando para producir y distribuir grandes cantidades de las vacunas que demuestren ser seguras y efectivas, algo que podría ocurrir en los últimos meses del 2020, o más probable en el 2021. De hecho, después de haberse completado la redacción de este artículo, a principios de noviembre del 2020 se anunciaron en la prensa los resultados de los análisis preliminares de las pruebas de fase 3 de tres candidatos a vacuna (Pfizer/BioNTech/Fosum, Gamaleya/Sputnik V y Moderna) indicando que los tres son altamente eficaces, creando una gran expectativa sobre el posible papel que las vacunas jugarán en el futuro control de la pandemia de la COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; pruebas clínicas; SARS-CoV-2; vacunas.

## Vaccines against the COVID-19: Progress and expectations

**Abstract:** The development of COVID-19 vaccine candidates has been very rapid. Only ten months after the etiological agent was identified, the SARS-CoV-2 virus, 151 products are in preclinical development, 33 candidate vaccines are in phase 1-2 of clinical trials, and 10 are already in phase 3 efficacy trials. A wide variety of vaccine platforms, both classical and advanced, have been used for the development of these candidate vaccines, most of them expressing the S protein of the spike. Experiments on non-human primates have shown that the vaccine candidates are safe, immunogenic and can protect monkeys from a viral challenge. Similarly, phase 1-2 clinical trials confirm that vaccine candidates are safe and induce neutralizing antibodies. The phase 3 trials that are being carried out will allow to know more about the safety of those vaccine candidates, as well as their protective efficacy against infection or disease. In anticipation of these results, the world is preparing to produce and distribute large quantities of the vaccines that prove to be safe and effective, something that could happen in the last months of 2020 or more likely in 2021. In fact, after completing the preparation of this article, in early November 2020 the preliminary results from the phase 3 trials of three candidate vaccines (Pfizer/BioNTech/Fosum, Gamaleya/Sputnik V and Moderna) were announced in the media, indicating that the three are highly effective, creating a high expectation regarding the potential role that vaccines will play in the future control of the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** COVID-19; clinical trials; SARS-CoV-2; vaccines.

\* Correspondencia:  
E-mail: jose.esparza5@live.com

### Introducción

La pandemia de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) emergió sorpresivamente en China a finales del año 2019 y continúa diseminándose rápidamente por todo el mundo [1]. El

agente causal fue identificado como un nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2). Rápidamente se instauraron medidas para contener la diseminación del virus, basadas en intervenciones no farmacológicas tales como el uso de

mascarillas, el distanciamiento social y la higiene personal. Aunque esas medidas han tenido un efecto positivo, se considera que una vacuna será esencial para el control a mediano y largo plazo de la COVID-19, una pandemia que podría evolucionar a endemia y permanecer en la población humana por muchos años [2].

Los coronavirus son una familia de virus con envoltura, que poseen un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple, la cual incluye otros numerosos virus que infectan tanto a animales como a humanos. Cuatro de los coronavirus humanos (229E, NL63, OC43, and HKU1) son responsables de cerca del 20% de los resfriados comunes y se les conoce desde mediados del siglo pasado. Sin embargo, en los últimos veinte años han emergido tres coronavirus patógenos causantes de enfermedades severas: el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS), que se detectó en China en el 2003; el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS), reportado por primera vez en el 2012 en la Arabia Saudita, y ahora el SARS-CoV-2, causante de la COVID-19.

Aunque existe una gran esperanza en el rápido desarrollo de una o más vacunas contra la COVID-19, la experiencia con el desarrollo de vacunas contra coronavirus de animales domésticos ha obligado a ser cautelosos. En el desarrollo de esas vacunas animales se han encontrado dificultades relacionadas con la variabilidad genética de los virus, la corta duración de la protección inducida por las vacunas y la ineficacia de las vacunas a virus completo inactivado [3]. Más aún, nunca se han aprobado vacunas contra ningún coronavirus humano, ya sea por la baja prioridad que se le ha dado al desarrollo de vacunas contra los coronavirus endémicos causantes de resfriados comunes o, en el caso del SARS y el MERS, por ser enfermedades que han desaparecido o que tienen una muy baja incidencia en la población.

El desarrollo exitoso de vacunas contra la COVID-19 dependerá de que se complete de una manera satisfactoria una serie de requisitos, a saber:

- Mejor conocimiento sobre la respuesta inmune protectora contra el SARS-CoV-2.
- Desarrollo en el laboratorio de varios “candidatos a vacuna” elaborados utilizando diferentes plataformas vacunales.
- Pruebas en animales de experimentación para obtener información preliminar sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia protectora de diferentes candidatos a vacuna.
- Pruebas clínicas en humanos (fases 1 a 3) para confirmar que los candidatos a vacunas son seguros en humanos, que inducen respuestas inmunes que se cree que puedan conferir protección, y que en efecto demuestren ser capaces de prevenir la infección o la enfermedad en condiciones de campo.
- Una vez que la vacuna ha demostrado que es segura y eficaz, será necesario obtener su aprobación regulatoria, proceder a su elaboración en gran escala y hacer la

vacuna accesible a la población a escala global.

En el caso de la mayoría de las vacunas contra otras enfermedades, esos requisitos han tomado muchos años de investigación y desarrollo, pero en el caso de una vacuna contra la COVID-19 el proceso se ha acelerado con la intención de hacer la vacuna accesible durante el 2021, para así contribuir al control de la pandemia [4].

Esta revisión se terminó de escribir durante la última semana de octubre del 2020 y como ésta es un área de progreso muy rápido, es de esperar que en las próximas semanas y meses surja nueva información [5-7].

En efecto, después de haberse concluido la redacción de este artículo, en noviembre del 2020 se anunciaron en la prensa los resultados de los análisis preliminares de tres candidatos a vacuna (Pfizer/BioNTech/Fosun, Gamaleya/Sputnik V y Moderna) indicando que todos tienen una alta eficacia protectora, lo cual ha creado una alta expectativa sobre el papel que estas y otras vacunas podrán jugar en el control de la pandemia de la COVID-19. Es altamente probable que en las próximas semanas o meses se reporten resultados igualmente exitosos con otros candidatos a vacunas.

### Caracterización de la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2

Las vacunas tratan de inducir una respuesta inmune protectora similar a la que se establece después que una persona se ha recuperado de la infección o de la enfermedad natural. En este sentido, el desarrollo racional de una vacuna contra la COVID-19 debe contestar las siguientes preguntas:

- ¿Qué tipo de inmunidad protectora es inducida por la infección con el SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es la duración de la inmunidad protectora después de la infección natural?
- ¿Acaso hay variantes o tipos antigénicos del SARS-CoV-2 que podrían requerir diferentes vacunas o el desarrollo de vacunas polivalentes?

La respuesta inmune inmediata contra las infecciones virales se basa en la inmunidad innata, la cual es inespecífica y de corta duración. Más importante es la inmunidad aprendida o adaptativa, que es específica para cada germen y que generalmente dura mucho más tiempo. La inmunidad adaptativa puede ser del tipo humoral, con la producción de anticuerpos, sobre todo de tipo neutralizante, así como también del tipo celular, caracterizada sobre todo por la producción de células T citotóxicas. Para algunas infecciones, la inmunidad de las mucosas también puede ser muy importante. El objetivo principal de las vacunas es el de reproducir las respuestas inmunes adaptativas.

Aunque no existe prueba formal, basada en la experiencia con muchos otros virus, se cree que los anticuerpos neutralizantes podrían ser necesarios y suficientes para conferir protección contra la infección por el SARS-CoV-2. Dichos anticuerpos neutralizantes son dirigidos principalmente a la proteína S que constituye las espículas

que se encuentran en la superficie del virus y que le dan a este su típica apariencia de corona, cuando son observados con el microscopio electrónico. Dicha proteína está formada por dos unidades (S1 y S2) y su parte más externa es el dominio que se acopla al receptor (*Receptor Binding Domain*, RBD) que es la estructura más inmunodominante de la espícula [8]. Este dominio es la parte del virus que se acopla al receptor en la célula, que es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*, ACE2), para así iniciar el proceso de infección. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína S son capaces de interferir con la adsorción del virus a la célula, previniendo el proceso de infección.

Además de la inducción de anticuerpos, las personas infectadas por el SARS-CoV-2 también generan inmunidad celular contra otras proteínas estructurales y no-estructurales del virus, que quizás también podrían tener un papel importante en el establecimiento de una inmunidad protectora [9], un aspecto que sin duda se explorará en el diseño de una segunda generación de vacunas contra la COVID-19 [10]. Una observación interesante es que las respuestas celulares contra el SARS-CoV-2 exhiben reactividad cruzada con los coronavirus humanos causantes de resfriados comunes [11], aunque todavía no está claro si esa reactividad cruzada podría conferir algún grado de protección.

Un aspecto todavía por aclarar es la longevidad de los anticuerpos que se inducen por la infección por el SARS-CoV-2. Algunas investigaciones han mostrado una rápida caída del nivel de los anticuerpos, con una vida media de tan solo 36 días [12], mientras que otras publicaciones han indicado que el nivel de los anticuerpos se mantiene por al menos durante cuatro meses después de la infección [13].

Una observación algo preocupante es que se han documentado reinfecciones por el SARS-CoV-2, que aunque son relativamente raras, parecen ocurrir en presencia de anticuerpos neutralizantes, y algunas de esas reinfecciones tienen un curso severo e incluso mortal [14]. En este sentido, hay que recordar que las reinfecciones con los coronavirus endémicos causantes de resfriados comunes son relativamente frecuentes [15]. Se podría especular que, si la inmunidad natural es de corta duración, o no suficientemente protectora, aquella inducida por futuras vacunas tendría que ser más potente que la inducida por las infecciones naturales o aumentadas con refuerzos periódicos.

La propensión a mutar es una de las características de los virus, sobre todo de aquellos que poseen ARN como material genético, lo cual es el caso del SARS-CoV-2. Sin embargo, la frecuencia de mutaciones en este virus es relativamente baja debido a que la enzima que copia el ARN genómico viral tiene capacidad auto correctora de las mutaciones. Sin embargo, ya se ha reportado una mutación importante que confiere al virus una mayor capacidad de transmisión [16], aunque no se han descrito mutaciones que aumenten su capacidad patogénica [17,18]. De importancia para el desarrollo de vacunas es que hasta ahora tampoco se han identificado variantes antigénicas (inmunotipos) del

SARS-CoV-2 que podrían requerir el diseño de vacunas polivalentes. De todos modos, es importante mantener el monitoreo antigénico de los virus aislados en diferentes partes del mundo para detectar tempranamente la posible emergencia de variantes que pudiesen requerir vacunas basadas en cepas virales diferentes. En este sentido, hay noticias periodísticas al inicio del mes de noviembre del 2020, sugiriendo que el SARS-CoV-2, que ha causado infecciones masivas en colonias de visones en Dinamarca, puede haber mutado a variantes que son menos susceptibles a los anticuerpos neutralizantes inducidos por las cepas iniciales. Sin embargo, hasta ahora no es posible concluir que las futuras vacunas deberán incluir antígenos de esas u otras variantes virales.

### Diferentes plataformas para desarrollar candidatos a vacunas (o vacunas experimentales)

Una estrategia para acelerar el desarrollo de una vacuna contra la COVID-19 es diseñar y evaluar en paralelo varios candidatos a vacunas basados en diferentes plataformas, para así aumentar las posibilidades de éxito. Llamamos candidatos a vacuna a los productos experimentales producidos en los laboratorios, que eventualmente podrían cumplir con los requisitos para ser considerados como verdaderas vacunas contra la COVID-19 y entonces ser usados en programas de salud pública.

Las plataformas más importantes que actualmente se están utilizando para producir candidatos a vacunas contra la COVID-19, sobre todo basadas en la proteína S, son las siguientes:

- Virus inactivados.
- Virus “vivos” atenuados.
- Proteínas virales.
- Partículas parecidas al virus.
- Vectores virales.
- Vacunas basadas en ácido desoxirribonucleico (ADN).
- Vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm).

Las plataformas clásicas que se han utilizado por más de 70 años para el desarrollo de muchas vacunas virales han sido virus completos inactivados o virus “vivos” atenuados [19]. La tecnología necesaria para producir vacunas a virus inactivados es relativamente sencilla, requiriéndose de la producción de grandes cantidades del virus en cultivos celulares que luego son inactivados por diferentes tratamientos químicos, como por ejemplo con la  $\beta$ -propiolactona. El ejemplo mejor conocido de una vacuna producida con esta tecnología es la vacuna contra la poliomielitis inyectable, desarrollada originalmente por Jonas Salk en 1954-1955.

Las vacunas a virus “vivo” atenuado se producen por modificaciones genéticas de la patogenicidad viral, inicialmente logradas por el pasaje repetido del virus en cultivos celulares, como fue el caso de la vacuna oral contra la poliomielitis desarrollada en 1962 por Albert Sabin, así como también las vacunas actuales contra la fiebre amarilla, el sarampión, la rubeola y la parotiditis. Con un

mejor conocimiento de la genética de los virus, las nuevas generaciones de vacunas atenuadas podrán producirse por la modificación dirigida de ciertos genes asociados a la patogenicidad viral.

Con la identificación de las proteínas virales responsables de la inducción de anticuerpos neutralizantes, el nuevo paso tecnológico fue la elaboración de vacunas basadas en dichas proteínas, sin necesidad de utilizar el virus completo. La primera de ellas fue la vacuna contra la hepatitis B, producida en 1981 a partir de la proteína de la superficie del virus obtenida del plasma de las personas infectadas (el antígeno Australia), que desde 1986 se comenzó a producir utilizando técnicas de ADN recombinante. En algunos casos, las proteínas virales recombinantes pueden ensamblarse en estructuras parecidas a virus (*Virus-Like Particles*, VLP), que no contienen ácidos nucleicos virales y que por su estructura multimolecular son más inmunogénicas que las proteínas aisladas. Hay varias vacunas licenciadas basadas en esta plataforma, incluyendo las vacunas contra la hepatitis B, la influenza y contra el virus del papiloma humano.

Entre las plataformas vacunales más modernas están los vectores virales. En este caso, se utilizan virus no patógenos, a los cuales se les agrega por ingeniería genética el gen que codifica la proteína de interés de otros virus (*Transgene*). Los vectores virales actúan como “Caballos de Troya”, que al infectar a la célula producen no solo las proteínas del virus vector sino también las del transgén, induciendo así respuestas inmunes dirigidas contra la proteína transgénica. Los vectores virales más desarrollados se basan en el virus de la vacuna contra la viruela (*Vaccinia*) y en diferentes tipos de adenovirus (Ad), pero otros virus atenuados también pueden usarse como vectores (sarampión, estomatitis vesicular, viruela del caballo, etc.). Estos vectores virales pueden ser diseñados como no replicantes, expresando tan solo un grupo selecto de genes, o replicantes, que pueden experimentar varios ciclos de multiplicación viral. Hasta ahora no hay ninguna vacuna aprobada para uso en humanos basada en vectores virales, pero los mismos han sido investigados extensamente en vacunas experimentales contra diferentes infecciones, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los genes que codifican las proteínas de interés también pueden ser producidos en plásmidos bacterianos recombinantes, cuyo ADN se utiliza directamente como vacuna. La idea es que, al entrar en la célula, el ADN recombinante viaja al núcleo celular donde se transcribe a ARNm, que en el citoplasma se traduce a la proteína de interés, produciendo así los antígenos que inician la respuesta inmune deseada. Esta es una tecnología que tiene más de veinte años en desarrollo pero que todavía no ha resultado en ninguna vacuna aprobada para uso en humanos. En general, las vacunas a ADN han demostrado baja inmunogenicidad y su aplicación requiere que el ADN sea forzado dentro de las células, utilizando un pulso eléctrico (electroporación) que abre temporalmente poros en la membrana celular.

El siguiente paso tecnológico en el desarrollo de plataformas vacunales ha sido el desarrollo de vacunas basadas en ARNm, una tecnología relativamente reciente pero muy prometedora, que tiene algunas similitudes con las vacunas basadas en ADN. En el caso de las vacunas de ARNm, el antígeno está directamente codificado por el ARNm que al ser introducido en las células es rápidamente traducido a proteínas en los polirribosomas en el citoplasma, sin tener que migrar al núcleo celular. Esta tecnología requirió que se perfeccionara la metodología para estabilizar los ARNm, usualmente usando para su administración nanopartículas lipídicas (*Lipid Nanoparticles*, LNP). Así mismo, la tecnología incluye modificaciones en la secuencia del ARNm mensajero para hacerlo más estable. Las plataformas de ARNm también se han perfeccionado para producir ARNm que se amplifica por sí mismo después de su administración, aumentando así su inmunogenicidad. Como describiremos más adelante, los candidatos a vacuna de Pfizer/BioNTech/Fosun y de Moderna, que recientemente demostraron alta eficacia, están basados en esta plataforma de ARNm.

La tabla 1 muestra el número de candidatos a vacunas contra la COVID-19 en desarrollo preclínico (151), fase clínica 1-2 (33) y fase 3 (10) para octubre 2020, todas diseñadas para presentar la proteína S al sistema inmunológico. La mayoría de los candidatos a vacunas nunca progresan a las fases clínicas en humanos, porque la plataforma vacunal escogida no es exitosa en producir de una manera reproducible y suficiente el material para llevar a cabo las pruebas en animales y en humanos. Más aún, los candidatos a vacunas destinados a pruebas clínicas en humanos deben cumplir con los requisitos conocidos como “Buenas Prácticas de Manufactura” (*Good Manufacturing Practices*, GMP), para asegurar la calidad, consistencia y reproducibilidad del producto [20]. Los candidatos a

Tabla 1. Diferentes plataformas que se están utilizando para desarrollar candidatos a vacunas contra la COVID-19, en diferentes fases de su desarrollo (OMS, 2 de Octubre 2020).

Plataformas	Preclínica	Fase 1-2	Fase 3
Virus atenuados	3		
Virus inactivados	11	4	3
Vectores virales no replicantes	18	5	4
Vectores virales replicantes	18	2	
Proteína S recombinante	54	12	1
Partículas parecidas a virus	14	2	
ADN	13	4	
ARN	18	4	2
Otros	2		
Totales	151	33	10

Referencia: WHO Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines, 2 October 2020.



vacunas contra la COVID-19, que ya han progresado a evaluación en fase 3, se basan en virus completo inactivado, vectores Ad, proteínas S recombinantes y ARNm (Tabla 2), los cuales discutiremos en detalle más adelante.

Antes de conducir pruebas en seres humanos es deseable obtener evidencia de seguridad e inmunogenicidad, y de ser posible eficacia protectora en animales de experimentación.

Tabla 2. Candidatos a vacuna que están procediendo a fase 3 (OMS, 2 de Octubre 2020).

Candidato a vacuna	Plataforma	# fase 1-2
Sinovac (China)	Virus inactivado con $\beta$ -propiolactona (CoronaVac) + Alum	600
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm (China)	Virus multiplicado en células Vero e inactivado con $\beta$ -propiolactona + Alum	¿360?
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm (China)	Virus multiplicado en células Vero e inactivado con $\beta$ -propiolactona + Alum (BBIBP-CorV)	¿960?
University of Oxford/ AstraZeneca (Inglaterra)	Vector no replicante, Adenovirus de chimpancé expresando S (ChAdOx1-S)	1077
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology (China)	Vector no replicante, Adenovirus tipo 5 expresando S	603
Gamaleya Research Institute (Rusia)	Vector no replicante, Adenovirus tipos 26 + 5 expresando S (Gam-COVID-Vac Lyo/Sputnik V).	76
Janssen Pharmaceutical Companies (J&J) (Bélgica)	Vector no replicante, Adenovirus tipo 26 expresando S (Ad26COVS1).	796
Novavax (EEUU)	Proteína S, nanopartícula con Matrix M como adyuvante (NVX-CoV2373)	83
Moderna/NIAID (EEUU)	ARNm S encapsulado en nanopartículas lipídicas (mRNA-1273)	85
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer (EEUU)	ARNm S encapsulado en nanopartículas lipídicas (BNT162b1, BNT161b2)	377

Ref: WHO Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines, 2 October 2020.

### Estudios en animales de experimentación

Una variedad de especies animales se está desarrollando para estudiar diferentes aspectos de la COVID-19, incluyendo patogénesis y desarrollo de drogas y vacunas, pero son los primates no humanos, sobre todo los monos Rhesus, los que más se han usado para la evaluación de candidatos a vacunas [21]. En esos monos el SARS-CoV-2 alcanza altos niveles de replicación tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior, induciendo en forma no consistente enfermedad clínica moderada. Una limitación de este modelo es que no reproduce la enfermedad

severa que se observa en el humano.

Se han publicado estudios detallados de protección de primates no humanos con varios candidatos a vacunas que ya se están probando en fase 3.

La vacuna de Sinovac, basada en virus completo inactivado (referido en el artículo publicado como PiCoVacc), fue la primera sobre la cual se reportó inmunogenicidad y protección en primates no humanos, informándose una disminución de la carga viral en el tracto respiratorio de los animales vacunados [22]. Resultados similares de protección en monos Rhesus fueron publicados con la vacuna inactivada desarrollada por el *Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm* (China) [23].

Resultados igualmente prometedores se han publicado con respecto a otros candidatos a vacuna: el de la Universidad de Oxford y AstraZeneca, con un vector no replicante basado en un Ad de chimpancé [24]; por Janssen con un vector no replicante basado en Ad humano tipo 26 [25]; por Moderna/NIH usando ARNm [26]; y por Novavax usando una proteína S recombinante [27].

Los resultados de esos experimentos de inmunogenicidad y protección en primates no humanos son difíciles de comparar entre ellos porque se utilizaron diferentes esquemas de vacunación, características del reto y métodos para la cuantificación del nivel de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, en su conjunto ofrecen una perspectiva positiva que ha permitido tomar la decisión de avanzar con diferentes candidatos a vacunas a fases de evaluación clínica en humanos. Es significativo que ninguno de esos experimentos dio indicios de posibles efectos secundarios que podrían estar mediados por inmunopatología. Sin embargo, todavía no se ha establecido la verdadera relevancia del modelo de primate no humano para la COVID-19 y especialmente cuál podría ser su papel predictivo en la eficacia de las vacunas.

### Estudios clínicos en voluntarios humanos

Los candidatos a vacunas más prometedores son aquellos que demuestran capacidad de manufactura apropiada y que en modelos animales, sobre todo en primates no humanos, demuestran que son seguros, inmunogénicos y que inducen protección contra un reto viral. Basado en esa información, se toma la decisión para su avance a las diferentes fases de evaluación clínica en voluntarios humanos.

La administración de candidatos a vacunas a voluntarios humanos normalmente se hace de manera lenta y gradual, con objeto de poder identificar a tiempo cualquier posible efecto secundario. Así mismo, gradualmente se va obteniendo información sobre la capacidad del candidato a vacuna de inducir la respuesta inmune que se correlaciona con protección, y eventualmente verificar su eficacia para prevenir la infección y/o la enfermedad en voluntarios humanos.

Tradicionalmente los candidatos a vacuna se evalúan a través de un proceso que pasa por tres fases de evaluación clínica:

- La fase 1 representa la primera oportunidad en que el producto vacunal se evalúa en voluntarios humanos. Se lleva a cabo en un pequeño número de personas, normalmente menor de 50, que generalmente se monitorea por un período de dos meses a un año. Los voluntarios pueden recibir una o más dosis de la vacuna y el objetivo principal es comenzar a definir su patrón de seguridad y la detección de posibles efectos colaterales adversos. Dichos efectos colaterales se clasifican según el grado de severidad y su posible relación directa con la administración de la vacuna. No es infrecuente que se detecten efectos colaterales leves o moderados, tales como dolor o inflamación en el sitio de la inyección, malestar general o fiebre de corta duración. Es recomendable incluir un grupo control, que recibe un placebo o vacuna no relacionada, para contrastar la frecuencia y severidad de los efectos secundarios en ambos grupos y, si ese fuese el caso, relacionarlos con la administración de la vacuna. Durante la fase 1 también se comienza a obtener información sobre la inmunogenicidad del candidato a vacuna. Si el candidato a vacuna no demuestra inducir efectos secundarios de importancia, entonces se puede tomar la decisión de pasar a una fase 2, utilizando las dosis que en la fase 1 demostraron ser seguras e inmunogénicas.
- La fase 2 incluye un número mayor de voluntarios, normalmente en el orden de 500, esta vez incluyendo personas representativas del grupo donde una futura fase 3 se implementaría. Durante la fase 2 se continúa obteniendo información sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna, y su duración normal es de varios meses.
- Los estudios en fase 3 son los más importantes porque son los que proporcionan información sólida sobre posibles efectos secundarios, y sobre todo, información sobre la eficacia protectora. Esos estudios requieren la participación de miles de voluntarios con un tamaño de muestra que depende de la incidencia de la infección en la población donde se realiza la prueba. A mayor incidencia, menor el tamaño de muestra. Para evitar sesgos en la interpretación de los resultados, esos estudios generalmente se conducen en la modalidad de doble-cego controlados por placebo, donde ni el voluntario ni el investigador saben quién recibe el candidato a vacuna o el placebo. Típicamente los voluntarios se monitorean por varios meses hasta que ocurra un número mínimo de infecciones (o de casos) en la población en prueba. Esas infecciones ocurren por exposición natural al virus en el ambiente. Los estudios en fase 3 normalmente necesitan de varios meses o años para obtener el número de infecciones o casos (conocidos en inglés como “*end points*”) que permitan determinar de una manera estadísticamente significativa si los vacunados tienen una frecuencia más baja de infección o enfermedad que el grupo control.

De más está decir que los productos que se encuentran en

cualquier fase de la investigación clínica son experimentales, sin evidencia comprobada de su seguridad o eficacia. Dichas pruebas deben ser implementadas de acuerdo con estrictos criterios internacionales que rigen la experimentación en seres humanos. Las pruebas deben respetar los principios bioéticos de la autonomía (el consentimiento informado), beneficencia y no-maleficencia (“*primun non nocere*”) y justicia (acceso a las vacunas efectivas) [28].

### **Estudios en fase 2 de candidatos a vacunas contra la COVID-19**

Los candidatos a vacuna más avanzados han completado y publicado estudios de fase 1-2 que resumiremos a continuación (Tabla 2). En el caso de las vacunas contra la COVID-19, y en respuesta a la seriedad de la pandemia, las fases clínicas se han comprimido y muchos de esos estudios han combinado las fases 1 y 2, con un número de voluntarios y tiempos de observación generalmente reducidos [4].

En resumen, dichas pruebas incluyeron voluntarios, sobre todo entre 18 y 55 años, aunque algunas incluyeron personas hasta de 80 años. En ningún caso se reportaron efectos secundarios severos. El mejor resultado con respecto a la inmunogenicidad se obtuvo cuando dos dosis de los candidatos a vacunas se administraron separadas por dos o tres semanas. Todos los candidatos a vacuna demostraron inducir anticuerpos neutralizantes en la mayoría de los voluntarios, en algunos casos a niveles comparables o mayores que los inducidos por la infección natural. Aunque es difícil comparar los resultados entre diferentes candidatos a vacunas, los resultados iniciales sugieren que las vacunas basadas en virus inactivados o en el vector Ad5 son las menos inmunogénicas, seguidas de las basadas en ARNm, siendo la más inmunogénica la basada en la proteína S recombinante (Novavax) [7].

A continuación, se resumen los resultados de las fases 1-2 de los candidatos a vacunas que actualmente se encuentran en evaluación en fase 3.

- El candidato de Sinovac, basado en virus completo inactivado, fue evaluado en 600 voluntarios que recibieron dos dosis, 3 µg o 6 µg, administradas dos veces, con dos o cuatro semanas de separación. Los niveles de anticuerpos fueron más altos en los voluntarios en los cuales las dos dosis se separaron por cuatro semanas. La respuesta fue mejor en personas menores de 39 años, lo cual sugiere que dosis mayores podrían ser necesarias para inmunizar adultos mayores [29].
- Se publicaron algunos detalles iniciales sobre los estudios preclínicos de la vacuna a virus completo inactivado producido por la compañía China Sinopharm (BBIP-CorV) [23] aunque no está claro si hay diferencia en la vacuna desarrollada por los dos colaboradores de Sinopharm que aparecen incluidos en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La vacuna fue inicialmente administrada a 320 voluntarios que recibieron 2,5; 5 o 10 µg de la vacuna,

demostrando que la vacuna fue inmunogénica y con muy baja frecuencia de efectos secundarios [30]. Más recientemente se publicaron resultados adicionales basados en un grupo de 640 voluntarios en China, algunos de ellos mayores de 60 años, con resultados comparables [31].

- El candidato a vacuna desarrollado por la Universidad de Oxford en colaboración con la compañía AstraZeneca, es un vector no replicante basado en un Ad que infecta chimpancés. El grupo de la Universidad de Oxford tiene una gran experiencia con dicho vector que ya ha sido utilizado en el desarrollo de otras vacunas experimentales, principalmente contra la malaria. Existe mucha experiencia con el uso de vectores Ad y por muchos años los que más se han utilizado son los basados en el Ad5. Sin embargo, una gran parte de la población humana ya ha sido infectada con el Ad5 y tiene anticuerpos neutralizantes que podrían afectar la capacidad de vectores basados en ese virus. Por tal razón, el grupo de Oxford desarrolló el vector de adenovirus de chimpancé (AdChimp) para el cual no existe inmunidad en la población humana. Dicho candidato a vacuna se estudió en una fase 1-2 en el Reino Unido, enrolando 1.077 voluntarios quienes recibieron  $5 \times 10^5$  partículas virales, con diez de ellos recibiendo un refuerzo 28 días después. Una vacuna contra la meningitis fue usada en el grupo control. El candidato a vacuna demostró ser seguro, mostrando tan solo efectos secundarios menores, e indujo tanto inmunidad humoral (anticuerpos neutralizantes) como celular. Los pocos voluntarios que recibieron un refuerzo evidenciaron un mayor título de anticuerpos [32].
- La compañía China Cansino desarrolló un vector no replicante basado en Ad5 expresando la proteína S. Aunque no se han publicado resultados en animales de experimentación con esta vacuna, esta compañía fue la primera en publicar resultados de una fase 1-2 [33,34]. La fase 2 se realizó en 508 voluntarios adultos que recibieron dos dosis de  $5 \times 10^9$  o de  $1 \times 10^{11}$ . La vacuna demostró ser relativamente reactogénica (causa dolor en el lugar de la inyección y otros efectos secundarios), especialmente con la dosis más alta. Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron relativamente bajos, especialmente entre los voluntarios de mayor edad que pudieran tener un grado de mayor inmunidad contra el Ad5.
- El Instituto Gamaleya de Moscú está desarrollando un esquema de vacunación basado en la primo-vacunación con un vector no replicante basado en el Ad26, seguido por un refuerzo con un vector basado en el Ad5. Ese esquema intenta sobrepasar la inmunidad natural que podría existir en la población contra el Ad5, así como también el inducido por la primo-vacunación con el vector Ad26. Aunque no se han publicado resultados de las pruebas preclínicas en animales de experimentación, los investigadores recientemente publicaron los

resultados de una fase 1-2 en adultos. En la primera parte del estudio se vacunaron 38 voluntarios con el vector Ad5 o el Ad26 por separado, en una dosis de  $10 \times 10^{11}$  partículas virales. En una segunda parte del estudio, 38 voluntarios fueron primo-vacunados con el vector Ad26, seguida tres semanas después por el vector Ad5. Dos formulaciones de las vacunas fueron utilizadas, una basada en vacunas líquidas congeladas y otra en vacunas liofilizadas. Los investigadores no reportaron efectos secundarios de importancia. Las vacunas indujeron anticuerpos neutralizantes a un nivel similar o ligeramente superior al detectado en el suero de pacientes convalecientes. El refuerzo con el Ad26 parece resultar en un aumento del nivel de anticuerpos y los investigadores reportaron que la preexistencia de anticuerpos contra el Ad5 o Ad26 no parecen interferir con la inmunogenicidad de la vacuna [35]. Sin embargo, un grupo internacional de investigadores publicaron una “nota de preocupación” en referencia a como se presentaron los resultados, levantando dudas sobre la credibilidad de estos [36].

- Otro vector basado en Ad, esta vez en un adenovirus humano 26 (Ad26) está siendo desarrollado por Janssen Vaccines and Prevention, una subsidiaria de Johnson & Johnson. El Ad26 es de muy baja prevalencia entre humanos y por esa razón se desarrolló hace varios años para evadir el problema de inmunidad preexistente para el Ad5, sobre todo en el contexto de vacunas contra el VIH [37]. Recientemente se publicaron los resultados de una fase 1-2 en la que vacunaron a 796 personas, casi la mitad de ellas mayores de 65 años. La vacuna solo causó efectos secundarios leves y la inducción de anticuerpos neutralizantes apoyó la decisión de continuar con la fase 3 utilizando una única dosis de  $5 \times 10^{10}$  partículas virales, sin refuerzo [38].
- El candidato a vacuna desarrollado por la compañía Novavax está basado en la proteína S recombinante producida en un sistema de Baculovirus y células de insecto (*Baculovirus Expression System*), muy semejante al que se utilizó para una vacuna ya licenciada contra la influenza. La proteína fue modificada para que formara espontáneamente rosetas (Nanopartículas) y formulada con el adjuvante Matrix-M1 [27]. En una prueba en fase 1-2 con 83 voluntarios, la frecuencia de efectos secundarios fue muy baja y se determinó que dos dosis de 5  $\mu$ g inducen un nivel de anticuerpos neutralizantes muy por encima del observado en personas convalecientes [39].
- La compañía Moderna y el Centro para Desarrollo de Vacunas de los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU colaboraron en el desarrollo de un candidato vacunal basado en ARNm (mRNA-1273). En la fase 1 de este candidato a vacuna, que se llevó a cabo en 45 voluntarios, se evaluaron tres dosis, 25, 100 y 250  $\mu$ g, encontrándose que aquellos que recibieron la dosis más alta sufrieron un mayor número de efectos secundarios. Dos administraciones del candidato a

vacuna dieron como resultado niveles de anticuerpos neutralizantes en el rango de los que se observan en personas convalecientes [40]. Como uno de los grupos prioritarios para recibir una vacuna contra la COVID-19 son los adultos mayores, el candidato a vacuna se evaluó además en dos dosis de 25 y 100 µg, separadas por cuatro semanas, en 40 personas entre 56 y 70 años. Con las dosis usadas los efectos colaterales fueron moderados y la dosis de 100 µg fue seleccionada para continuar con la fase 3 [41].

- Pfizer, en colaboración con la compañía alemana BioNTech y Fosun Pharmaceutical de China evaluaron en un estudio de fase 1-2 un candidato a vacuna consistente de un ARNm modificado que codifica un trómero del dominio que se acopla al receptor de la proteína S, formulada como una nanopartícula lipídica (BNT162b1) en dosis de 10, 30 o 100 µg administrada dos veces. La dosis más alta fue reactogénica, pero las más bajas indujeron anticuerpos neutralizantes a niveles que fueron entre 1,9 y 4,6 veces más altos que los observados en plasma de personas convalecientes [42]. Una segunda formulación del candidato a vacuna (BNT162b2), consistente en la proteína S completa, resultó ser igualmente inmunogénica pero menos reactogénica, por lo cual fue seleccionada para continuar a la fase 3 [43].

### Candidatos a vacunas en fase 3

Como ya se ha discutido, la fase 3 se conduce para determinar la eficacia y seguridad de la vacuna. La tabla 3 muestra las pruebas de candidatos a vacuna en fase 3, tal como lo recoge la base de datos de la OMS para el 2 de Octubre de 2020. Dicha tabla probablemente no es completa y estará sujeta a cambios frecuentes. Los objetivos principales de los estudios en fase 3 son:

- Determinar la eficacia protectora del candidato a vacuna.
- Definir su patrón de seguridad.
- Tratar de identificar correlatos inmunológicos de protección.

Los protocolos de fase 3 se diseñan de acuerdo con el “end point” establecido, que por lo general es enfermedad sintomática con confirmación de la etiología viral por pruebas de laboratorio [44,45]. Sin embargo, eso podría dejar sin contestar dos preguntas importantes:

- ¿Puede la vacuna prevenir la infección asintomática u oligosintomática? La prevención de la infección asintomática tendría importancia para interrumpir la cadena de transmisión del virus. Un caso bien conocido de una vacuna que es incapaz de evitar la infección, pero previene la enfermedad es el de la vacuna contra el rotavirus causante de la gastroenteritis.
- ¿Puede la vacuna prevenir la enfermedad grave? Esa es una pregunta que el diseño de los actuales protocolos no permite contestar, ya que la enfermedad grave solo ocurre en un porcentaje reducido de aquellos

infectados por el SARS-CoV-2, y para su detección se requieren tamaños de muestras muy grandes y periodos de observación muy prolongados.

Así mismo, las pruebas de fase 3 deben diseñarse para tratar de obtener información sobre la seguridad y eficacia protectora en diferentes grupos de la población: adultos mayores, niños, personas con comorbilidades, estado nutricional, personas de diferente etnicidad, etc.

Aunque el mayor énfasis se ha puesto en la determinación de la eficacia de la vacuna, igualmente importante es definir su seguridad. En este sentido, existen riesgos teóricos, que pudieran ser desencadenados por fenómenos inmunopatogénicos tales como el Reforzamiento Dependiente de Anticuerpos (*Antibody Dependent Enhancement*, ADE) y la Enfermedad Respiratoria Aumentada Asociada a Vacunación (*Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease*, VAERD) [46,47]. Causa preocupación especial el fenómeno del Reforzamiento Dependiente de los Anticuerpos, que ha sido descrito en estudios experimentales con otras vacunas contra el SARS y coronavirus animales. En estos casos, los anticuerpos no neutralizantes pueden adherirse al virus y por medio de su segmento Fc facilitar la infección de macrófagos y de otras células [48-51]. Este fenómeno podría resultar, teóricamente, en una mayor susceptibilidad a la infección en los voluntarios vacunados que en los controles, o que la severidad de la infección fuese mayor entre los vacunados.

Para asegurar la conducta apropiada de las pruebas en fase 3, las mismas deben estar supervisadas por un comité independiente de expertos, conocidos como el Comité de Monitoreo de la Información y Seguridad (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB). Este comité es el único que puede “abrir el código” para que en el medio de una prueba pueda investigarse la posibilidad de que algún efecto colateral adverso severo ocurra entre los voluntarios vacunados. Así mismo, este comité es el que en situaciones preestablecidas, como por ejemplo cuando ya se hayan reportado suficientes “end points”, abre el código para definir la frecuencia en la cual estos han ocurrido entre vacunados o placebos, para así definir la eficacia del candidato a vacuna.

Ante cualquier efecto colateral severo en un voluntario, el comité puede recomendar que la prueba se detenga momentáneamente hasta elucidar las causas del efecto secundario. Aunque estas pausas causan una gran alarma, en realidad la ocurrencia de efectos secundarios es frecuente cuando el número de participantes en una prueba es muy grande, como es el caso de las pruebas en fase 3 de candidatos a vacunas contra la COVID-19. El lado positivo es que esas pausas indican que hay un sistema de vigilancia de efectos secundarios que funciona de manera apropiada. Los miembros del comité pueden recomendar la terminación de la prueba si un análisis interno determina que la vacuna posee una frecuencia inaceptable de efectos colaterales severos, o si se obtienen resultados tempranos que indican que la vacuna es efectiva y segura. El comité hace la recomendación al patrocinador de la vacuna, que generalmente es la compañía farmacéutica que la produce.



Tabla 3. Pruebas en fase 3 (OMS, 2 de Octubre 2020).

Vacuna	País	# vol.	Edades	Duración
Sinovac (China)	Brasil	8870	>18	Jul 20-Oct 21
	Indonesia	1620	18-99	Jul 20-
Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm (China)	Abu Dhabi	15000	>18	Jul 20-Jul 21
Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm (China)	Abu Dhabi	15000	>18	Jul 20-
	Argentina	3000	18-8	Sep 20-Dic 21
University of Oxford/AstraZeneca (Inglaterra)	Brasil	2000	18-55	May 20-Oct 21
	EEUU	30000	>18	Dic 20-Oct 22
	India	1600	>18	Ago 20-Mar 2
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology (China)	Pakistán	40000	>18	Sep 20-Ene 22
	Rusia	500	18-60	
Gamaleya Research Institute (Rusia)	Rusia	40000	>18	Sep 20-May 21
	Bielorrusia	100	18-60	Sep 20-Abr 2
Janssen Pharmaceutical Companies (J&J) (Bélgica)	EEUU, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Filipinas, África del Sur, Ucrania	60000	>18	Sep 20-Mar 23
Novavax (EEUU)	?	?	>18	Sep 20-
Moderna/NIAID (EEUU)	EEUU	30000	>18	Jul 20-Oct 22
BioNTech/Fosum Pharma/Pfizer (EEUU)	EEUU, Argentina, Brasil, África del Sur, Turquía	43998	18-55	Abr 20-Dic 22

Ref: WHO Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines, 2 October 2020.

De ser positivos los resultados, el patrocinador puede tomar la decisión de solicitar una aprobación ante las autoridades regulatorias competentes.

Una prueba en fase 3 exitosa, también ofrece la oportunidad de tratar de identificar las respuestas inmunes que se correlacionan con la protección, para lo cual se deberán tomar las muestras biológicas adecuadas para realizar los análisis de laboratorio que se consideren convenientes. La identificación de correlatos de protección podría facilitar el desarrollo de futuras vacunas contra la COVID-19 [52].

Como ya se mencionó anteriormente, en noviembre del 2020 se anunció en la prensa que los análisis preliminares de la fase 3 de tres candidatos a vacuna (Pfizer, Gamaleya/Sputnik V y Moderna) indicaron que todas mostraron eficacia de más del 90%, resultados que son francamente inesperados y extraordinarios, comparables a la eficacia de las mejores vacunas, como la del sarampión. Sin embargo, hay que esperar las publicaciones científicas que proporcionen detalles de esos resultados preliminares. Así mismo, hay que esperar los resultados que se obtengan al final de las fases 3 respectivas.

### Aspectos regulatorios

Una vez que se tienen los resultados de la fase 3, la vacuna debe conseguir una aprobación regulatoria y al menos, en los Estados Unidos, hay dos grandes tipos: la aprobación que se basa en evidencia sólida de seguridad y eficacia y la que otorga la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) que

ha indicado que la mínima eficacia para aprobar una vacuna contra la COVID-19 sería del 50%, aunque los resultados preliminares indican que la eficacia protectora será mucho más alta.

Una vacuna también podría recibir en los Estados Unidos una “autorización para uso de emergencia”, basada en evidencia preliminar de seguridad y probabilidad de eficacia [20]. Sin embargo, una autorización para uso de emergencia no solo haría accesible al público una vacuna sin evidencia sólida de seguridad o eficacia, sino que también podría interferir con la conducta apropiada de las pruebas de fase 3 de esa u otras vacunas contra la COVID-19.

Las vacunas candidato de China (CanSino y Sinopharm) y de Rusia (Sputnik V) ya han sido “registradas” en sus países de origen antes de tener los resultados de la fase 3. Aunque se ha argumentado que dicho registro era necesario para proceder a pruebas en fase 3 en gran escala, se tienen noticias periodísticas de que esas vacunas experimentales ya se están administrando a miles de personas en esos y otros países, sin haber realizado pruebas clínicas rigurosas. Se espera que en noviembre o diciembre del 2020 la FDA otorgue autorización para uso de emergencia a por lo menos los candidatos a vacuna de Pfizer/BioNTech/Fosum [53].

### Manufactura en gran escala, distribución y uso

Para acelerar el acceso a una o más futuras vacunas, ya se están produciendo grandes cantidades de varios candidatos a vacunas, incluso antes de saberse si son seguras y efectivas. Así mismo, ya se están estableciendo acuerdos de

compra por anticipado entre diferentes países y productores de vacunas. Se necesitarán millones o billones de dosis de vacunas y la logística de implementación de los programas de inmunización será muy compleja. La selección de una vacuna también deberá ser basada en la posibilidad de que pueda ser administrada en gran escala, y algo importante en este sentido será la estabilidad térmica de la vacuna, ya que algunas vacunas en desarrollo requieren congelación a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para lo cual habría que desarrollar una nueva infraestructura mucho más compleja que la cadena de frío existente.

También habrá que tomar decisiones muy críticas sobre cuáles serían las prioridades para la administración inicial de la vacuna, quizás comenzando con el personal de prestación de servicios de salud, maestros, personas más vulnerables a la enfermedad grave (personas mayores o con morbilidades), etc. En los Estados Unidos, las Academias Nacionales han publicado recomendaciones para asistir a los tomadores de decisiones de cualquier país del mundo, para planificar la distribución equitativa de futuras vacunas contra la COVID-19 [54].

Esta es una discusión que se está llevando a cabo a nivel internacional, con participación de representantes de los países en vías de desarrollo [55]. De particular interés es el llamado mecanismo COVAX (Mecanismo de Acceso Mundial a las Vacunas contra la COVID-19), establecido por la OMS y encabezado por GAVI (*The Vaccine Alliance*) y CEPI (*The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*), diseñado para asegurar que hasta 100 millones de dosis de vacuna estén accesibles a países en desarrollo en 2021.

## Conclusiones

Las vacunas preventivas tienen dos papeles principales: uno es el de proteger a los individuos y el otro es el de proteger a la sociedad. Cuando un número suficiente de personas están vacunadas, se puede llegar a generar una inmunidad de rebaño que termine por interrumpir la cadena de transmisión del virus. En el caso de la COVID-19 se ha modelado que una vacuna con un 70% de eficacia, si se usa como la única intervención preventiva, necesitaría ser administrada al 70% de la población para poder establecer inmunidad de rebaño [56]. El llegar a esa cobertura vacunal será un reto, especialmente si no existe confianza en la población, lo cual podría llevar a la no aceptación de la vacuna. Una vacuna, especialmente aquella que no sea de muy alta eficacia, no será una bala mágica y su uso complementaría otras medidas de salud pública (máscaras, distanciamiento social) con el objeto de cortar la cadena de transmisión del virus y así lograr el control de la pandemia.

Los resultados recientemente anunciados en la prensa del análisis preliminar de tres candidatos a vacuna (Pfizer/BioNTech/Fosum, Gamaleya/Sputnik V y Moderna) nos indican que una vacuna contra la COVID-19 será una intervención poderosa en el control de la pandemia, aunque todavía quedan ciertas preguntas por contestar (duración

de la respuesta inmune, protección contra excreción viral, protección en ciertos grupos vulnerables) y retos que resolver (termoestabilidad de la vacuna, accesibilidad a todas las personas). Es altamente probable que se desarrollen y distribuyan varias vacunas y esto será en gran parte influenciado por consideraciones geopolíticas.

Finalmente, incluso cuando se llegue a controlar la pandemia, una vacuna contra la COVID-19 continuará siendo importante, porque es altamente probable que el SARS-CoV-2 continúe circulando en forma endémica en la población humana, y que la vacuna se necesite en el futuro para inmunizar grupos de población que han permanecido susceptibles, para proteger poblaciones de alto riesgo (por ejemplo, trabajadores sanitarios, personas mayores, etc.) y quizás para inmunizar nuevas cohortes de grupos susceptibles.

## Referencias

1. Esparza J. COVID-19: una pandemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Caracas*. 2020; 28:5-11. Disponible en: <https://sostelemedicina.ucv.ve/covid19/manuales/COVID-19.%20Una%20pandemia%20en%20pleno%20desarrollo.pdf> Acceso 30 junio 2020.
2. Esparza J. Lessons from history: What can we learn from 300 years of pandemic flu that could inform the response to COVID-19? *Am J Pub Health*. 2020; 110:1160-1. Doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305761>
3. Tizard IR. Vaccination against coronaviruses in domestic animals. *Vaccine*. 2020; 38:5123-30. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.026>
4. Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 2020; 368:948-50. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc5312>
5. Al-Kassmy J, Pedersen J, Kobinger G. Vaccine candidates against coronavirus infections. Where does COVID-19 stand? *Viruses*. 2020; 12:861. Doi: <https://doi.org/10.3390/v12080861>
6. Moore JP, Klasse PJ. SARS-CoV-2 vaccines: "Warp speed" needs mind melds not warped minds. *J Virol*. 2020; 94:e01083-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01083-20>
7. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586:516-27. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
8. Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, *et al.* Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *Cell*. 2020; 183:1024-1042.e21. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.037>
9. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, *et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020; 183:158-168.e14. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.037>

- doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017
10. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nature Rev Immunol.* 2020; 20:581-2. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00436-4>
  11. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, *et al.* Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science.* 2020; 370:89-94. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd3871>
  12. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, *et al.* Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Eng J Med.* 2020; 383:1085-7. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>
  13. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, *et al.* Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Eng J Med.* 2020; Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>
  14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Threat assessment brief: Reinfection with SARS-CoV-2 considerations for public health response. Stockholm: ECDC; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2#no-link> Acceso 30 septiembre 2020.
  15. Galanti M, Shaman J. Direct observation of repeated infections with endemic coronaviruses. *J Infect Dis.* 2020; jiaa392. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa392>
  16. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, *et al.* Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020; 182:812-27. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
  17. Callaway E. Making sense of coronavirus mutations. *Nature.* 2020; 585:174-7. Doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02544-6>
  18. Rausch JW, Capoferri AA, Katusiime MG, Patro SC, Kearney MF. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117:24614-6. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2017726117>
  19. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111:12283-7. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111>
  20. U.S. Food and Drug Administration. Development and Licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry. USA: Center for Biologics Evaluation and Research; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> Acceso 15 julio 2020.
  21. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, Gsell P-S, Riveros-Balta AX, Albrecht RA, *et al.* Animal models for COVID-19. *Nature.* 2020; 586:509-15. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2787-6>
  22. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369:77-81. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
  23. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020; 182:713-21. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
  24. Van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, *et al.* ChAdOx1 nCoV19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in resus macaques. *Nature.* 2020; 586:578-82. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
  25. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, *et al.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020; 586:583-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
  26. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, *et al.* Evaluation of the mRNA-1723 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *New Eng J Med.* 2020; 383:1544-55. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
  27. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J-H, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, *et al.* NVX-CoV2373 protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine.* 2020; 38:7892-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.064>
  28. Vizcaino G, Esparza J. Ethical conflicts in COVID-19 times. *J Infect Dev Countries.* 2020; 14:968-70. Doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.13137>
  29. Zhang Y-J, Zeng G, Pan H-X, Li C-G, Kan B, Hu Y-L, *et al.* Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>
  30. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, *et al.* Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA.* 2020; 324:1-10. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
  31. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Fu Gao G, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
  32. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-Cov-2: a preliminary report of a phase /2, single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 396:467-78. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

33. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Li-Hua Hou, Wang W-J, Li J-X, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine; a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020; 395:1845-54. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
34. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang JY, Jiang T, Hou L-H, *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trials. *Lancet*. 2020; 396:479-88. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6)
35. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd25 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: to open, non-randomized phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887-97. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
36. Bucci E. Note of concern. *Cattivi Scienziati*. 2020. Disponible en: <https://cattiviscienziati.com/2020/09/07/note-of-concern/> Acceso 30 de septiembre 2020
37. Esparza J. Progress in the development of an adenovirus 26 vector platform for HIV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013; 12:477-80. Doi: <https://doi.org/10.1586/erv.13.26>
38. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, de Groot AM, *et al.* Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo controlled trials. medRxiv 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604>
39. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *New Engl J Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
40. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. *New Engl J Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
41. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, *et al.* Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *New Eng J Med*. 2020; Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>
42. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BTN162b1 in adults. *Nature*. 2020; 586:589-93. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>
43. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.* Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *New Engl J Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
44. Lipsitch M, Dean NE. Understanding COVID-19 vaccine efficacy. *Science*. 2020; 370:763-5. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abe5938>
45. Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, *et al.* Clinical endpoints for evaluating efficacy in COVID-19 vaccine trials. *Ann Intern Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.7326/M20-6169>
46. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020; 368:945-6. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb8923>
47. Hotez PJ, Corry DB, Botazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20:347-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0323-4>
48. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, *et al.* Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*. 2020; 12:eabe0948. Doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe0948>
49. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiol*. 2020; 5:1185-91. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>
50. Halstead SB, Katzelnick L. COVID-19 vaccine: should we fear ADE? *J Infect Dis*. 2020; 222:1946-50. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa518>
51. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, *et al.* A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 584:353-63. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>
52. Tomaras GD, Plotkin SA. Complex immune correlates of protection in HIV-1 vaccine efficacy trials. *Immunol Rev*. 2017; 275:245-61. Doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12514>
53. Krause PR, Gruber MF. Emergency use authorization of Covid vaccines - safety and efficacy follow-up considerations. *N Engl J Med*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2031373>
54. Gayle H, Foege W, Brown L, Kahn B (Editors). Framework for equitable allocation of COVID-19 vaccine. Washington, DC: The National Academy of Medicine; 2020.
55. Emanuel EJ, Persad G, Kern A, Buchanan A, Fabre C, Halliday D, *et al.* An ethical framework for global vaccine allocation. *Science*. 2020; 369:1309-12. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abe2803>
56. Bartsch SM, O'Shea KJ, Fergusn MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U, *et al.* Vaccine efficacy needed for a COVID-19 coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med*. 2020; 59:493-503. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.06.011>



**José Esparza:** Natural de Maracaibo. Médico (1968) y Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad del Zulia. PhD en Virología (1974) del Colegio de Medicina de Baylor, Houston, Texas, EEUU. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, hasta Investigador Titular (1974 a 1985). Organización Mundial de la Salud (OMS) y ONUSIDA, Ginebra, Suiza, hasta Coordinador de la Unidad Conjunta de la OMS/ONUSIDA para el Desarrollo de Vacunas (1986-2004). Fundación Bill & Melinda Gates, Seattle, Washington, EEUU, como Asesor en Vacunas (2004-2014). Es autor de más de 200 publicaciones científicas. Secretario General de la Sociedad Venezolana de Microbiología (1975-1977) y Miembro Honorario desde 1999. Actualmente: Profesor Adjunto del Instituto de Virología Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland y Robert Koch Fellow del Instituto Robert Koch en Berlín, Alemania.

