

## Artículos científicos

### Vacunas contra COVID-19. Una carrera contra el tiempo.

#### Vaccines against COVID-19. A race against time.

Xavier Sáez Llorens, APMC

Infectólogo, Pediatra e Investigador Clínico. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Cevaxin y Senacyt (SNI) Panamá

**Palabras Claves:** COVID-19, vacunas

**Keywords:** COVID-19, vaccines

**Correspondencia a:**  
Dr. Xavier Sáez Llorens

**Correo electrónico:**  
xsaezll@cwpanama.net

**Recibido:** 13 de nov. 2020

**Aceptado:** 13 de nov. 2020

**Publicado:** 31 de dic. 2020

**Aspectos bioéticos:**

El autor declara no presentar conflicto de interés.

## Resumen

La enfermedad conocida con el nombre de COVID-19 y su agente etiológico SARS-CoV-2 fueron identificados a finales del año 2019 en la provincia de Wuhan, China y notificados al mundo prontamente después. La pandemia, declarada por la OMS el 11 de marzo del 2020, ha afectado a más de 80 millones de personas en todos los países del planeta y causado la muerte de casi 2 millón de individuos. Para mitigar el impacto del virus en materia sanitaria, económica o social y para alcanzar la inmunidad colectiva de la población global, es evidente que se requiere con urgencia el desarrollo de vacunas seguras y efectivas. El desarrollo de una potencial vacuna se inició desde que la secuencia genética del coronavirus estuvo disponible públicamente y ha progresado a una velocidad sin precedentes. En la actualidad, alrededor de 200 vacunas candidatas cursan etapas de investigación preclínica y más de 60 de ellas ya están siendo evaluadas en seres humanos. Los datos publicados a la fecha sugieren que varias vacunas seguras y potencialmente eficaces estarán siendo aprobadas para su uso comercial a inicios del 2021.

## Abstract

COVID-19, the disease, and its etiologic agent, the SARS-CoV-2, were identified at the end of 2019 in the Wuhan province, China, and notified to the world thereafter. The pandemic, declared by the WHO on March 11, 2020, has affected more than 80 million people in every country of the planet and caused the death of almost 2 million individuals. To mitigate the impact of this virus on health, economical and social matters, and to reach the goal of collective immunity, it is evident that safe and effective vaccines are urgently needed. The development of a potential vaccine was initiated as soon as the whole genomic sequence of the coronavirus was publicly available and it has progressed at a frenetic pace. Currently, around 200 vaccine candidates undergo preclinical studies and more than 60 are already in human clinical phases. Published data up to date indicate that various safe and potentially effective vaccines will be submitted for commercial approval at the beginning of 2021.

## GENERALIDADES

A finales del mes de diciembre del 2019, fueron notificados algunos casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China.[1] El agente etiológico causal, identificado como un betacoronavirus del murciélago y ahora denominado SARS-CoV-2, estaba estrechamente relacionado al virus que ocasionó la epidemia de SARS en el período del 2002 al 2004 y algo menos parecido al que provocó la epidemia de MERS entre 2012-2015, y que pudieron ser controladas con estrategias de contención con relativa rapidez.[2] Los coronavirus son virus envueltos con un genoma de ARN de sentido posi-

vo, monocatenario grande. Cuatro de estos coronavirus, dos alfacoronavirus (NL63 y 229E) y dos betacoronavirus (HKU1 y OC43), circulan en los seres humanos desde hace muchos años y causan 20-30% de los resfriados comunes. Se cree que todos estos siete virus son de origen zoonótico.[3] Aunque no tenemos vacunas para ningún coronavirus, varias candidatas con plataformas tecnológicas diferentes fueron elaboradas, probadas en animales y testadas en ensayos de fase 1 contra el SARS y MERS, pero abandonadas al ser mitigadas ambas amenazas.[4,5] La mayoría de los coronavirus con-

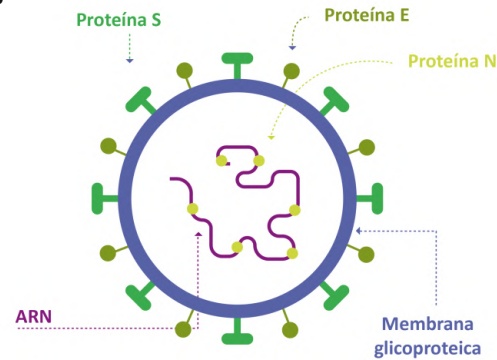
tienen una proteína de superficie, la proteína de espícula, que es responsable de la unión al receptor en el epitelio pulmonar.[6-8] En el caso de SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1, el receptor es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células huésped. Los anticuerpos que se unen a la proteína de espícula, especialmente a su dominio de unión al receptor (receptor-binding domain o RBD), impiden su unión a la célula y neutralizan el virus. Sobre la base de este conocimiento y de la información obtenida de los estudios preclínicos con SARS-CoV-1 y MERS, se consideró a la proteína de espícula como el objetivo antigénico primordial para el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2.[9-12] (Ver imagen 1)

El desarrollo de vacunas tradicionales puede llevar entre 10 y 15 años, comenzando con la identificación del inmunógeno, la plataforma tecnológica que lo contendrá, los experimentos preclínicos exploratorios, las 3 fases clínicas en seres humanos, el período de aprobación regulatoria y los procesos de producción a gran escala. El desarrollo de las vacunas para el SARS-CoV-2, por tanto, no partió de cero y está siguiendo una línea de tiempo acelerada. Debido a los conocimientos adquiridos en el desarrollo inicial de las vacunas para el SARS-CoV-1 y el MERS, se omitió la fase de descubrimiento. Se adoptaron los procesos existentes y se iniciaron los ensayos de fases I / II. Los ensayos de fase III comenzaron después del análisis final de los resultados de fases I / II, con varias etapas ejecutadas en paralelo, a través de un diseño adaptativo en que la información generada se va procesando en tiempo real. Mientras tanto, los productores de vacunas han iniciado la producción a gran escala de varias vacunas candidatas, muchas de ellas subsidiadas por gobiernos de países industrializados, fundaciones filantrópicas y organismos científicos especializados en prevención como CEPI y GAVI.

Desde el inicio de la pandemia, hemos aprendido mucho sobre la respuesta inmune al SARS-CoV-2 después de la infección natural, corroborando que los anticuerpos dirigidos a la proteína de espícula neutralizan al virus. Además, se ha demostrado que la proteína de espícula es un potente inductor de las células T CD4 + y células T CD8. En primates no humanos, se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 protege contra la reinfección.[13,14] Es importante señalar que la infección natural induce tanto respuestas de anticuerpos de mucosa (inmunoglobulina A secretora o IgA) como de anticuerpos sistémicos (IgG). Se cree que el tracto respiratorio superior está protegido principalmente por la IgA, mientras que el tracto respiratorio inferior está protegido principalmente por IgG.[15,16] Las vacunas que se administran por vía intramuscular o intradérmica inducen principalmente IgG y no IgA secretora. Por lo tanto, es posible que la mayoría de las vacunas actualmente en desarrollo generen inmunidad para prevenir o atenuar enfermedades, pero no necesariamente inmunidad esterilizante.

Los estudios en seres humanos se desarrollan en 3 fases. La fase I se conduce en menos de 100 personas, para generar un perfil de seguridad inicial del candidato y

Imagen 1. Coronavirus



obtener datos preliminares de inmunogenicidad. Si los resultados son prometedores y se dispone de financiación, la vacuna candidata avanza a la fase II, donde se prueba en unos pocos cientos de personas, para investigar más a fondo la inmunogenicidad, determinar la dosis adecuada que se continuará y los esquemas óptimos de vacunación (dosis, refuerzos). Si los resultados son alentadores, la empresa podría tomar la decisión de seguir adelante con los costosos ensayos clínicos de fase III ya en miles de personas, para determinar la eficacia protectora, la duración de la inmunidad y la seguridad a corto-mediano plazo. Si el resultado de los ensayos de fase III cumple con los puntos finales predefinidos, se presenta una solicitud de licencia de biológicos ante las agencias reguladoras (FDA, EMA, OMS).[17] El proceso de concesión de licencias puede tardar varios meses. Es importante destacar que, debido a los costos asociados, el proceso general de desarrollo de la vacuna se ve ralentizado por la evaluación del riesgo económico en cada paso. El desarrollo de la vacuna avanza a través de estas etapas solo si el desarrollador está convencido de que los datos son prometedores, que el riesgo de falla es relativamente bajo y que todavía existe un mercado para la vacuna.

Aunque las vías de aprobación comercial aún no están completamente claras, es posible que las revisiones se aceleren y que las vacunas incluso se evalúen mediante una autorización de uso de emergencia. La FDA ha publicado un documento de orientación para el desarrollo y la autorización de vacunas contra el SARS-CoV-2, que, además de proporcionar detalles adicionales, establece que se requerirá una eficacia de al menos el 50%. Es muy importante señalar que avanzar con riesgo financiero es el factor principal que ha permitido el desarrollo acelerado de candidatos a vacunas contra el SARS-CoV-2 y que no se han tomado atajos ni recortado evaluaciones óptimas de seguridad.

Aunque el desarrollo de vacunas avanza a una velocidad sin precedentes, todavía quedan muchas preguntas abiertas.[18] Es probable que se requieran dos dosis de una vacuna, con dosis de refuerzo potencialmente necesarias en momentos posteriores; en este caso, se necesitarán al menos 16 mil millones de dosis para satisfacer la demanda mundial. Muchas de las vacunas que se describen a continuación están siendo desarrolladas por enti-

Figura 1. Tipos de vacunas

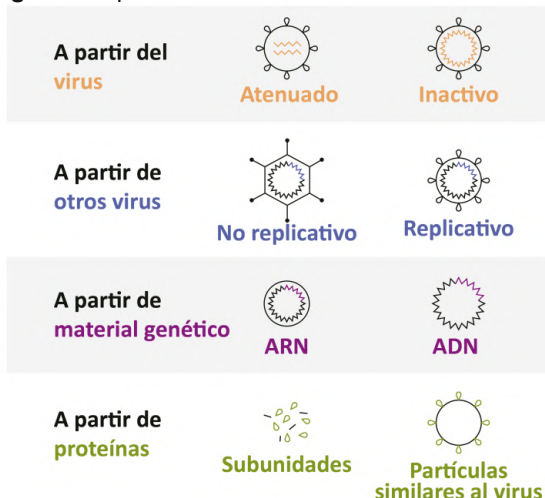
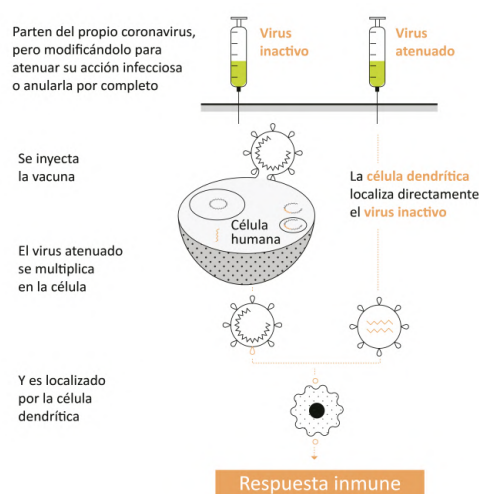


Figura 2. Vacunas a partir del virus.



dades que nunca han lanzado una vacuna al mercado y que utilizan tecnologías que nunca han dado como resultado una vacuna con licencia. Finalmente, para ciertos candidatos a vacunas contra el SARS-CoV-1 y el MERS, se notificó enfermedad potenciada por la vacuna, mediada por anticuerpos no neutralizantes y respuestas celulares tipo Th1, en algunos modelos animales. Para los candidatos a la vacuna del SARS-CoV-2, sin embargo, hasta ahora no ha habido señales de aumento de la enfermedad en modelos animales o en humanos. El seguimiento de los sujetos que participan en los estudios por varios años debe ser obligatorio para descartar eventos adversos a mediano y largo plazo.

### Tipos de vacunas en desarrollo

Actualmente se están desarrollando alrededor de 200 vacunas candidatas, basadas en varias plataformas tecnológicas diferentes, contra el SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene un documento de trabajo que incluye la mayoría de las vacunas en desarrollo y está disponible en <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (Ver Tabla 1) Las plataformas se pueden dividir en enfoques "tradicionales" (vacunas de virus inactivados, de virus vivos atenuados), plataformas que han dado como resultado recientemente vacunas autorizadas (vacunas de proteínas recombinantes y vacunas con vectores virales), y plataformas que aún no han dado como resultado una vacuna autorizada (vacunas genéticas de ARN y ADN). (Ver figura 1)

#### Vacunas de virus inactivados

Las vacunas inactivadas se producen cultivando el virus SARS-CoV-2 en líneas celulares, generalmente en células Vero, seguido por inactivación química del virus.[19-22] Se pueden producir con relativa facilidad; sin embargo, su rendimiento podría estar limitado por la productividad del virus en cultivo celular y el requisito de instalaciones de producción a nivel de bioseguridad. Estas vacunas se administran normalmente por vía intramuscular y pueden contener hidróxido de aluminio u otros adyuvantes. Debido a que el virus completo se presenta al sistema inmunológico, es probable que las res-

puestas inmunitarias se dirijan no solo a la proteína de espícula, sino también a la matriz, la envoltura y la nucleoproteína. (Ver figura 2)

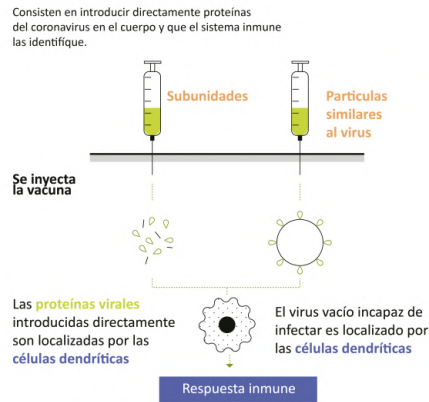
#### Vacunas de virus vivos atenuados

Las vacunas vivas atenuadas se producen generando una versión genéticamente debilitada del virus que se replica en un grado limitado, sin causar enfermedad, pero induciendo respuestas inmunes similares a las inducidas por una infección natural. La atenuación se puede lograr adaptando el virus a condiciones desfavorables (por ejemplo, crecimiento a temperatura más baja, crecimiento en células no humanas) o mediante la modificación genética del virus (por ejemplo, por desoptimización de codones o eliminando genes asociados a patogenicidad) (Ver figura 2). [21]

Una ventaja importante de estas vacunas es que pueden administrarse por vía intranasal, después de lo cual inducen respuestas inmunitarias de la mucosa que pueden proteger el tracto respiratorio superior, la principal puerta de entrada del virus. Además, debido a que el virus se está replicando en el individuo vacunado, es probable que la respuesta inmune se dirija a proteínas virales estructurales y no estructurales por medio de anticuerpos y respuestas inmunes celulares. Sin embargo, las desventajas de estas vacunas incluyen preocupaciones de seguridad y la necesidad de modificar el virus, lo que lleva mucho tiempo.

#### Vacunas de proteínas recombinantes

Las vacunas de proteína se pueden dividir en vacunas recombinantes basadas en proteínas de espícula completa, de la fracción proteica de unión al receptor (RBD) y de partículas similares a virus (VLP).[22,23] Estas proteínas recombinantes pueden expresarse en diferentes sistemas de expresión que incluyen células de insectos, células de mamíferos, levaduras y plantas; es probable que las vacunas basadas en RBD también puedan expresarse en bacterias como la Escherichia coli. La ventaja de estas vacunas es que se pueden producir sin manipular virus vivos. Sin embargo, estas vacunas también tienen desventajas. La proteína de espícula es rela-

**Figura 3. Vacunas a partir de proteínas**

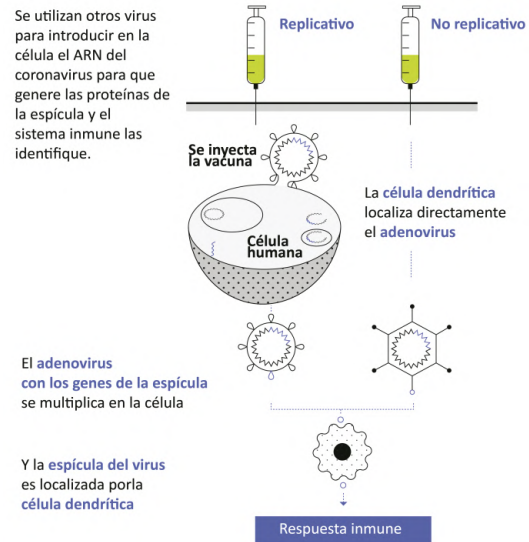
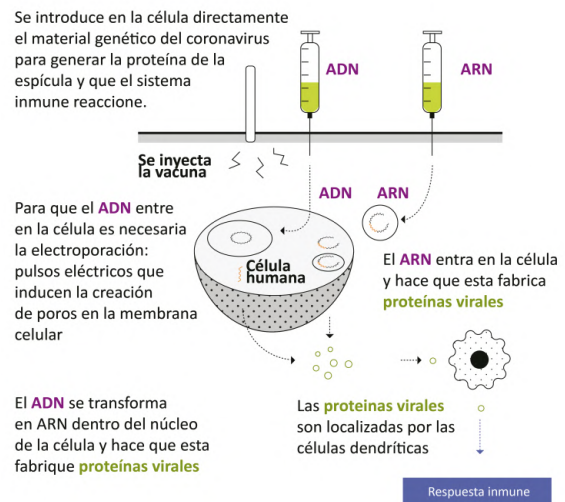
tivamente difícil de expresar, y es probable que esto tenga un efecto en los rendimientos de producción y en la cantidad de dosis que se pueden producir. Aunque el RBD es más fácil de expresar, es una proteína relativamente pequeña y carece de otros epítopos neutralizantes que están presentes en la proteína de longitud completa. (Ver figura 3)

#### Vacunas de vectores virales

Los vectores de replicación representan un gran grupo de vacunas en desarrollo.[24-26] Dichas vacunas se basan típicamente en otro virus que ha sido diseñado para expresar la proteína de espícula y ha sido inhabilitado para la replicación in vivo mediante la eliminación de partes de su genoma. La mayoría de estos enfoques se basan en vectores de adenovirus (AdV), aunque también se utilizan vaccinia Ankara modificada (MVA), vectores del virus de la parainfluenza humana, virus de la influenza y virus del sarampión modificado. La mayoría de estos vectores se administran por vía intramuscular, ingresan a las células del individuo vacunado y luego expresan la proteína de espícula, a la que responde el sistema inmunológico del huésped. Estos enfoques tienen muchas ventajas. No es necesario manipular el SARS-CoV-2 vivo durante la producción, existe una experiencia considerable en la producción de grandes cantidades de algunos de estos vectores (ejemplo: Ad26-MVA contra el virus del Ébola), y los vectores muestran una buena estimulación tanto de las respuestas de células B como de células T. Una desventaja es que algunos de estos vectores se ven afectados y parcialmente neutralizados por la inmunidad preexistente contra ese vector. (Ver figura 4)

#### Vacunas genéticas de ADN

Las vacunas de ADN se basan en ADN plasmídico que se puede producir a gran escala en bacterias. Normalmente, estos plásmidos contienen promotores de expresión de mamíferos y el gen que codifica es la proteína de espícula, que se expresa en el individuo vacunado. La gran ventaja de estas tecnologías es la posibilidad de producción a gran escala en *E. coli*, así como la alta estabilidad del ADN plasmídico. Sin embargo, las vacunas de ADN a menudo muestran una baja inmunogenicidad y deben aplicarse mediante dispositivos de administración (electroporación) para que sean eficientes. (Ver figura 5)

**Figura 4. Vacunas a partir de otros virus.****Figura 5. Vacunas a partir de material genético**

#### Vacunas genéticas de ARN

Las vacunas de ARN son de desarrollo relativamente reciente.[27-29] De manera similar a las vacunas de ADN, la información genética del antígeno se administra en lugar del antígeno en sí mismo, y luego el antígeno se expresa en las células del individuo vacunado. Se puede usar ARN mensajero o ARN autorreplicante. Se requieren dosis más altas para el ARNm que para el ARN autorreplicante y generalmente se administran a través de nanopartículas lipídicas (LNP). Las vacunas de ARN se han mostrado muy prometedoras en los últimos años (virus del Zika, el virus de la rabia o el citomegalovirus). Las ventajas de esta tecnología son que la vacuna se puede producir completamente in vitro. Sin embargo, la tecnología es nueva y no está claro qué problemas se encontrarán en términos de producción a gran escala y estabilidad de almacenamiento a largo plazo, porque usualmente se requiere temperaturas de congelación. (Ver figura 5)

#### Resultados e interrogantes de ensayos clínicos iniciales

Existe un gradiente de inmunogenicidad en términos de

anticuerpos neutralizantes provocados por los candidatos a vacuna.[30-34] Los candidatos de vacuna inactivada y AdV5 están en el extremo inferior, AdCh y los de ARNm están en el rango medio y los de vacunas de proteína recombinante está en el extremo superior, provocando los mayores títulos de anticuerpos neutralizantes. La utilización de diferentes metodologías para cuantificar anticuerpos, no obstante, dificultan las comparaciones entre las distintas vacunas. En términos de tolerancia, las vacunas de proteínas inactivadas y recombinantes parecen ser menos reactogénicas, seguidas de las vacunas de ARNm (especialmente después de segunda dosis) y luego las vacunas con vectores de AdV.

Con tantas vacunas prometedoras contra el SARS-CoV-2 ya en ensayos de fase II y III, la situación puede describirse como cautelosamente optimista. Sin embargo, hay muchas incógnitas a futuro.[35] Todavía no contamos con correlatos de protección de inmunidad humoral y celular. Es importante destacar que todos los candidatos a vacunas que se encuentran actualmente en ensayos clínicos se administran por vía intramuscular. Aunque esta vía de administración induce fuertes respuestas de IgG que se cree que protegen el tracto respiratorio inferior, no impulsa las respuestas de IgA secretoras que ofrecen protección en el tracto respiratorio superior. Por lo tanto, es concebible, que la mayoría de las vacunas protegerán solo contra la infección del tracto respiratorio inferior y podrían no inducir inmunidad esterilizante en el tracto respiratorio superior. Esto podría conducir a vacunas que, aunque protegen de la enfermedad sintomática, aún pueden permitir la transmisión del virus. Sería preferible, quizás, una vacuna que pudiera inducir inmunidad esterilizante en el tracto respiratorio superior. Las vacunas vivas atenuadas o de vectores virales que se pueden aplicar por vía intranasal probablemente también conducirían a una fuerte respuesta inmune de la mucosa, así como a una respuesta de IgG. Desafortunadamente, se están desarrollando muy pocas vacunas que sean adecuadas para la administración intranasal y ninguna se encuentra actualmente en ensayos clínicos.

No sabemos tampoco cuánto tiempo persistirá la inmunidad a las vacunas. Actualmente, después de una infección natural, hemos observado lo que parece ser una respuesta inmune "normal", con alguna reducción en el título de anticuerpos con el tiempo. En este momento, no se sabe si las respuestas inmunes inducidas por la vacuna tendrán una duración más prolongada que las respuestas inmunes inducidas por la infección natural. Sin embargo, para muchas vacunas se administran dosis de refuerzo cada pocos años, por lo que una reducción de la inmunidad durante períodos de tiempo más prolongados no sería un obstáculo importante.

Otra incógnita es qué tan bien responderán a la vacuna las personas mayores, que están en mayor riesgo de contraer COVID-19 y que su sistema inmune está en senescencia. A partir de algunos ensayos publicados a la fecha, parece claro que estas personas responden menos bien que los adultos más jóvenes, y que podrían ser

necesarias diferentes formulaciones de vacunas, o incluso regímenes especiales de estimulación y refuerzo, para aumentar la inmunidad. En particular, las personas mayores a menudo necesitan lograr títulos de neutralización más altos que las personas más jóvenes, al menos para protegerse del virus de la influenza o del herpes zoster. Vacunas con mayor inducción de respuesta de interferón (vacunas de ARNm, vectores AdV) podría mejorar los títulos en este grupo de edad. Otro punto importante es la tolerancia, especialmente si se considera la vacunación de los niños y embarazadas, ya que estos grupos suelen mostrar mayor reactogenicidad que los adultos.

Además, no está claro cómo se implementarán y distribuirán las vacunas a nivel mundial una vez que obtengan la licencia. Incluso dentro de los países, la distribución y el lanzamiento aún no están definidos. Es probable que, en muchos países, las primeras dosis se utilicen para inmunizar a los grupos de alto riesgo y al personal sanitario. Suponiendo que se necesiten dos dosis por persona, será necesario producir 16 mil millones de dosis de vacuna para satisfacer la demanda mundial. Es alentador ver que muchos productores de vacunas tienen buenos candidatos en desarrollo y que existe una diversidad considerable en términos de plataformas de vacunas y ubicación geográfica de los productores, porque ninguna empresa por sí sola podrá producir la cantidad de vacuna que se requerirá a nivel global. Incluso el suministro de jeringas, viales de vidrio y equipo relacionado podría convertirse en un cuello de botella cuando se considera una cantidad tan grande de dosis.

## CONCLUSIÓN

A pesar de todos los desafíos discutidos aquí, estamos en el proceso de desarrollar vacunas como contramedida contra el SARS-CoV-2 a una velocidad sin precedentes, y ciertamente es posible que las vacunas con seguridad y eficacia que hayan sido probadas en ensayos de fase III puedan ingresar al mercado a partir del año 2021. Pese a los anuncios iniciales de éxito, nos queda todavía mucho por aprender con respecto a la inmunidad del SARS-CoV-2, incluida la calidad de inmunidad protectora inducida por las vacunas y su persistencia en el tiempo, así como la efectividad para prevenir enfermedad grave, leve, asintomática y capacidad de contagiosidad. Además, probablemente se necesitarán múltiples tipos de vacunas para administrar en diferentes poblaciones (lactantes, niños, mujeres embarazadas, individuos inmunodeprimidos y personas inmunosenescentes mayores de 65 años). Es fundamental que la investigación se centre en comprender la inmunidad humoral y celular inducida por las vacunas, en evaluar la seguridad a mediano-largo plazo y en vigilar el potencial desarrollo de mutaciones virales que afecten la utilidad de las estrategias de prevención futura. También se debe definir una vía regulatoria segura que conduzca a la obtención de licencias para el uso de estas vacunas en todos los grupos poblacionales y para la distribución equitativa, de fácil logística en materia de cadena de frío, a precios razonables para todos los países del mundo.

Tabla 1. BORRADOR de panorama de las vacunas candidatas COVID-19 - 10 de diciembre de 2020

Manufacturador	Plataforma	Tipo	Dosis	Puestas	Ruta	Fase
Sinovac	Inactivado	Inactivado	2	0,14 days	IM	Fase 3
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivado	Inactivado	2	0,21 days	IM	Fase 3
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivado	Inactivado	2	0,21 days	IM	Fase 3
Bharat Biotech	Inactivado	Inactivado virion	2	0,28 days	IM	Fase 3
University of Oxford/AstraZeneca	Vector viral no replicativo	Adenovirus	2	0,28 days	IM	Fase 3
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of	Vector viral no replicativo	Adenovirus	1		IM	Fase 3
Gamaleya Research Institute	Vector viral no replicativo	Adenovirus	2	0,21 days	IM	Fase 3
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating	Adenovirus	1	0	IM	Fase 3
	Viral Vector	Adenovirus	2	0,56 days		
Novavax	Subunidad proteica	Glicoproteina - M	2	0,21 days	IM	Fase 3
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical /Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Subunidad proteica	RDB	3	0,28, 56 days	IM	Fase 3
Moderna/NIAID	RNA	LNP encapsulado	2	0,28 days	IM	Fase 3
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	LNP encapsulado	2	0,21 days	IM	Fase 3
Medicago Inc.	VLP	VLP derivado de planta	2	0,21 days	IM	Fase 3
Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	DNA	ADN	2	0,28 days	ID	Fase 2
Beijing Wantai Biological Pharmacy/ Xiamen West China Hospital, Sichuan University	Vector viral replicativo	RBD	1		IN	Fase 2
	Subunidad proteica	RBD	2 or 3	0,28 days and 0,14, 28	IM	Fase 2
Curevac	RNA	mRNA	2	0,28 days	IM	Fase 2
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivado	Inactivado	2	0,28 days	IM	Fase 1/2
Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Inactivado	Inactivado	2	0,21 days	IM	Fase 1/2
Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd.	Inactivado	Inactivado	2		IM	Fase 1/2
Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	DNA	ADN + adjuvante	2	0,14 days	IM	Fase 1/2
Cadila Healthcare Limited	DNA	plasmido ADN	3	0,28, 56 days	ID	Fase Fase
Genexine Consortium	DNA	ADN	2	0,28 days	IM	Fase 1/2
Kentucky Bioprocessing, Inc	Subunidad proteica	RBD	2	0,21 days	IM	Fase Fase
Sanofi Pasteur/GSK	Subunidad proteica	Proteina S	2	0,21 days	IM	Fase Fase
Biological E Ltd	Subunidad proteica	RBD	2	0,28 days	IM	Fase Fase
Israel Institute for Biological Research Arcturus/Duke-NUS	Vector viral replicativo	Basado en VSV	1		IM	Fase Fase
	RNA	mRNA			IM	Fase 1/2
SpyBiotech/Serum Institute of India	VLP	RBD - Antígeno HBVs	2	0,28 days	IM	Fase
Symvivo	DNA	bacTRL-Spike	1		Oral	Fase 1
Providence Health & Services	DNA	Proteina S	2	0,28 days	ID	Fase 1
Codagenix/Serum Institute of India	Virus atenuado	Atenuado	1 or 2	0 or 0,28 days	IN	Fase 1
ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc.	Vector viral no replicativo	Adenovirus	2	0,21 days	SC	Fase 1
ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	Vector viral no replicativo	Adenovirus	1		IM	Fase 1
CanSino Biological Inc/Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of Vaxart	Vector viral no replicativo	Adenovirus	2	0,28 days	IM/mucosal	Fase 1
	Vector viral no replicativo	Adenovirus	2	0,28 days	Oral	Fase 1
Ludwig-Maximilians - University of Munich	Vector viral no replicativo	MVA-SARS-2-S	2	0,28 days	IM	Fase 1
City of Hope, USA	Vector viral replicativo	MVA-SARS-2-S/NP	2	0,28 days	IM	Fase 1
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Subunidad proteica	Prot S	2	0,21 days	IM	Fase 1
Vaxine Pty Ltd/Medytox	Subunidad proteica	Prot S	1		IM	Fase 1
University of Queensland/CSL/Seqirus	Subunidad proteica	Prot S	2	0,28 days	IM	Fase 1
Medigen Vaccine Biologics	Subunidad proteica	Prot S	2	0,28 days	IM	Fase 1
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Subunidad proteica	RBD	2	0,28 days	IM	Fase 1
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Subunidad proteica	RBD	2	0,28 days	IM	Fase 1
FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, University Hospital Tuebingen	Subunidad proteica	Peptide	2	0,21 days	IM	Fase 1
COVAXX / United Biomedical Inc. Asia	Subunidad proteica	SARS-CoV-2 HLA-DR	1		SC	Fase 1
Chinese Academy of Military Sciences	Subunidad proteica	Subunidad	2 or 3	0,14, 28 days	IM	
Merck Sharp & Dohme/IAVI	Vector viral replicativo	VSV - Prot S	1		IM	Fase 1
Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg	Vector viral replicativo	Sarampion	1 or 2	0,28 days	IM	Fase 1
CVR/Merck Sharp & Dohme	RNA	LNP-RNA	2		IM	Fase 1
Imperial College London	RNA	LNP-RNA	2		IM	Fase 1
People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	RNA	mRNA	2	0,14 or 0,28 days	IM	Fase 1

Fuente: Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

## REFERENCIAS

- [1] Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382, 727–733 (2020).
- [2] Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).
- [3] Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 181–192 (2019).
- [4] Martin, J. E. et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a phase I clinical trial. *Vaccine* 26, 6338–6343 (2008).
- [5] Lin, J. T. et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir. Ther.* 12, 1107–1113 (2007).
- [6] Tortorici, M. A. & Veessler, D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv. Virus Res.* 105, 93–116 (2019).
- [7] Wrapp, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367, 1260–1263 (2020).
- [8] Letko, M., Marzi, A. & Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 5, 562–569 (2020).
- [9] Pallesen, J. et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 114, E7348–E7357 (2017). This study shows that coronavirus spike proteins can be stabilized by changing two amino acids in S2 to prolines.
- [10] Okba, N. M. A. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerging Infect. Dis.* 26, 1478–1488 (2020).
- [11] Amanat, F. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat. Med.* 26, 1033–1036 (2020).
- [12] Alsoussi, W. B. et al. A potentially neutralizing antibody protects mice against SARS-CoV-2 infection. *J. Immunol.* 205, 915–922 (2020).
- [13] Deng, W. et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* 369, 818–823 (2020).
- [14] Spiekermann, G. M. et al. Receptor-mediated immunoglobulin G transport across mucosal barriers in adult life: functional expression of FcRn in the mammalian lung. *J. Exp. Med.* 196, 303–310 (2002).
- [15] Reynolds, H. Y. Immunoglobulin G and its function in the human respiratory tract. *Mayo Clin. Proc.* 63, 161–174 (1988).
- [16] Pakkanen, S. H. et al. Expression of homing receptors on IgA1 and IgA2 plasmablasts in blood reflects differential distribution of IgA1 and IgA2 in various body fluids. *Clin. Vaccine Immunol.* 17, 393–401 (2010).
- [17] Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. <https://www.fda.gov/media/139638/download> (FDA, 2020).
- [18] Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (WHO, accessed 26 September 2020).
- [19] Wang, H. et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CoV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell* 182, 713–721.e9 (2020).
- [20] Gao, Q. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 369, 77–81 (2020).
- [21] Broadbent, A. J. et al. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine* 34, 563–570 (2016).
- [22] Chen, W. H. et al. Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with aluminium hydroxide induces protective immunity and reduces immune enhancement. Preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.098079> (2020).
- [23] Chen, J. et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein: soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J. Gastroenterol.* 11, 6159–6164 (2005).
- [24] Folegatti, P. M. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 396, 467–478 (2020).
- [25] Graham, S. P. et al. Evaluation of the immunogenicity of prime–boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *NPJ Vaccines* 5, 69 (2020).
- [26] van Doremalen, N. et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y> (2020).
- [27] Vogel, A. B. et al. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against influenza to mRNA vaccines but at much lower doses. *Mol. Ther.* 26, 446–455 (2018).
- [28] Jackson, L. A. et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483> (2020).
- [29] Mulligan, M. J. et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4> (2020).
- [30] Chandrashekar, A. et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 369, 812–817 (2020).
- [31] Munster, V. J. et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature* 585, 268–272 (2020).
- [32] Shan, C. et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in rhesus macaques. *Cell Res.* 30, 670–677 (2020).
- [33] Xia, S. et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA* 324, 951–960 (2020).
- [34] Keech, C. et al. First-in-human trial of a SARS CoV 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. Preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20168435> (2020).
- [35] Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet* 396, 1595–1606 (2020).