



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

**Facultad de Medicina**

ISSN 2744-8029 (En línea)

## **SÍNTESIS RÁPIDA**

# **Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia**

*Vaccines for COVID-19:  
security, immunogenicity, and efficacy evidence*

*Rapid living synthesis*

*Respuesta de 30 días*

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones

**23/11/2020**

**Síntesis Rápida**  
**Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia**

*Rapid living synthesis*  
*Vaccines for COVID-19:*  
*security, immunogenicity, and efficacy evidence*

**Respuesta de 30 días**

**24/11/2020**

**Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED**  
**Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia**  
**Medellín, Colombia**

La Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones (UNED) de la Facultad de medicina de la Universidad de Antioquia aprovecha la mejor evidencia global y local disponible para producir resúmenes de evidencia. UNED también convoca a ciudadanos, investigadores, tomadores de decisiones y otros actores interesados a participar en diálogos deliberativos con el objetivo de informar la formulación de políticas sociales y en salud y de mejorar las condiciones de vida de la población colombiana.

*Correo electrónico: [contactouned@udea.edu.co](mailto:contactouned@udea.edu.co)*



### **Autores**

Marcela Vélez, MD, MSc, PhD. Profesora e Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Viviana Vélez-Marín, MD, MSc (c), Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

### **Línea temporal**

Las síntesis rápidas se pueden solicitar en un plazo de tres, siete, 10, 30, 60 o 90 días hábiles. Esta síntesis se preparó en un plazo de 30 días hábiles y se actualizó en el mismo tiempo. En la página web de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED se presenta una descripción general de las características, alcance y contenidos en cada una de las diferentes líneas de tiempo.

### **Financiación**

Esta síntesis rápida no recibió financiación. La UNED recibe apoyo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Los puntos de vista expresados en la síntesis rápida son puntos de vista de los autores y no deben considerarse representativos de los puntos de vista de la Universidad de Antioquia.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no tienen intereses profesionales o comerciales relevantes para la síntesis rápida.

### **Revisión de mérito**

Las síntesis rápidas de 10 y 30 días son revisadas por un pequeño número de actores interesados e investigadores con el fin de garantizar su rigor científico y la relevancia para el sistema. Esta síntesis fue revisada por Carlos E. Durán del Grupo de investigación farmacología clínica, departamento de Ciencias básicas y aplicadas, Universidad de Ghent, Bélgica; Claudia Patricia Vaca, Coordinadora del Centro de Pensamiento, Medicamentos, Información y Poder de la Universidad Nacional; y Héctor Iván García, profesor e investigador de la Universidad de Antioquia.

### **Citación**

Vélez, M. Vélez-Marín, V. Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Medellín: Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED: 2020. 51 p. ISSN 2744-8029

### **ISSN 2744-8029 (en línea)**



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

# Contenido

<b>KEY MESSAGES</b> .....	<b>5</b>
Questions.....	5
Why is the issue important?.....	5
What we found.....	5
<b>MENSAJES CLAVE</b> .....	<b>7</b>
Preguntas.....	7
¿Por qué el tema es importante? .....	7
Lo que encontramos.....	7
<b>PREGUNTA</b> .....	<b>9</b>
¿Por qué el tema es importante? .....	<b>9</b>
<b>LO QUE ENCONTRAMOS</b> .....	<b>12</b>
<b>Vacunas en desarrollo para combatir la infección COVID-19</b> .....	<b>12</b>
Vacunas de ARN .....	13
Vacunas de vector viral no replicativo .....	16
Vacunas de virus inactivado .....	19
Vacunas basadas en subpartículas proteicas .....	21
Vacunas de ADN .....	21
Vacunas de partículas similares al virus .....	22
Otras vacunas .....	22
<b>Vacunas en fase II</b> .....	<b>23</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>29</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>33</b>
Anexo 1. Resumen de los ensayos clínicos incluidos en esta síntesis.....	33
Anexo 2. Resumen recursos en línea utilizados para el desarrollo de esta síntesis .....	45
Anexo 3. Estrategias y recursos de búsqueda .....	48

## KEY MESSAGES

This rapid synthesis does not contain recommendations. It mobilizes both global and local research evidence about a question prioritized by decision-makers. Since it is a highly dynamic subject and new evidence is expected in the short term, it is proposed to update this synthesis every three to four weeks to maintain the credibility, validity, and utility of the information provided.

### Questions

- What vaccines are being developed to combat COVID-19 infection? What phase of clinical trials are they?
- What is the efficacy and safety of the vaccines in phase II/III and III?

### Why is the issue important?

Acute respiratory disease COVID-19 is the cause of the pandemic that currently threatens the health of human beings. As of November 23, the infection had spread to 218 countries, reporting 58.986.439 confirmed cases of the infection, 1.393.689 deaths, and 40.767.527 recovered patients. By this same date, of the 16.825.223 actively infected, 16.722.155 (99.4%) had mild symptoms, and 103.068 (0.6%) were in serious or critical condition. As of this same date, in Colombia, 1.248.417 confirmed cases, 35.287 deaths, 1.150.932 recovered and 62.198 active cases had been reported, of which 2.376 were in critical condition. Current country's mortality rate is 62 per 100,000 inhabitants, locating to Colombia in position number 16 in the list of countries with the highest mortality from the infection.

The strong impact of the COVID-19 disease on health, social relationships, and world's economy; pressures the development of an effective and safe vaccine. However, the urgency in developing clinical trials, the ostensible reduction in the study time of the candidate vaccines, which has gone from almost ten years to 12-18 months, raises questions about the vaccine's efficacy and safety that might be available on the market.

### What we found

The evidence presented comes from the reports of 15 clinical trials phases I, II or combined (I/II) and 17 web resources that have followed the development of vaccines. Web resources were represented on documents or pages to monitor and report clinical trials of vaccines and essential news associated with them. The available evidence on the development of vaccines for COVID-19 is still limited, as the results of the phase III studies come from preliminary press releases.

#### *What vaccines are being developed?*

- Twelve vaccines are in phase III of development. Two vaccines are based on RNA (*Moderna/NIAID* and *Pfizer/BioNTech*), four use adenovirus-like non-replicative vectors (*AstraZeneca/Oxford*, *Cansino*, *Gamaleya*, *Johnson & Johnson*), four use the inactivated virus (*Sinovac*, *Sinopharm-Wuhan*, *Sinopharm-Beijing*, *Bharat Biotech*), one uses a recombinant protein unit associated with an adjuvant matrix (*Novavax*). The last one is the BCG vaccine studied to assess its effectiveness on COVID-19 infection in two clinical trials.

### *What is the reported immunogenicity?*

- All vaccines, but BCG and *Bharat Biotech* that have no published results, have reported induction of humoral immunity mediated by specific IgG antibodies against SARS-CoV-2 and by neutralizing antibodies.
- All vaccines, except BCG, *Bharat Biotech*, *Sinovac* and the two developed by *Sinopharm*, have induced CD4+ T cell immunity with a Th1 cytokine profile.
- *Moderna/NIAID* and *Pfizer/BioNTech* vaccines have humoral immunity titers (specific IgG antibodies and neutralizing antibodies) higher than those found in convalescent serum for COVID-19. *AstraZeneca/Oxford* and *Johnson & Johnson* have equal titers, while *Sinovac* reports lower titers.

### *What is the efficacy reported in the interim analyzes?*

- As of November 23, *Moderna/NIAID*, *Pfizer/BioNTech*, and the *Gamaleya Institute* (Russia), had reported preliminary results (interim analyzes) of ongoing phase III clinical trials.
- *Pfizer/BioNTech* has reported an efficacy greater than 90% in the prevention of COVID-19 cases at 7 days after the second immunization of the vaccine.
- *Moderna/NIAID* reported an efficacy of 94.5% in preventing COVID-19 cases at two weeks after the second dose of vaccine.
- *Gamaleya* reported an efficacy of 92%, without being clear about the primary outcome evaluated.
- Although the three institutions have enrolled the majority of the projected participants for each clinical trial, the second immunization has not yet been applied in many of them and the interim analyzes were done with less than 60% of the confirmed COVID-19 cases that their protocols must identify to request approvals (mainly emergency) by drug regulatory institutions such as the FDA.

### *What is the reported safety?*

- Local (up to 100%) and systemic (more than 50%) adverse reactions and the reporting of mild to moderate adverse events was higher with RNA-based vaccines. These were followed by non-replicative viral vector vaccines, with up to 70% local and systemic reactions, and finally inactivated vaccines and *Novavax*, which presented reactions in less than 70% of cases. For all vaccines, reactions were dose-dependent, more common and of greater intensity after the second vaccination dose and with no reports of confirmed serious adverse events associated with vaccination.
- Clinical trials with *Moderna/NIAID*, *Pfizer/BioNTech*, *Johnson & Johnson* and *Sinopharm-Beijing* vaccines that included people over 60 years of age showed an adequate response to vaccination, with a trend towards a lower proportion of side effects and lower antibody titers.
- In three serious adverse events reported (two in the *AstraZeneca/Oxford* trial and one in the *Johnson & Johnson* trial), the external safety reviews and the regulatory agencies considered this was no related to the vaccines. The death of one participant in the *AstraZeneca/Oxford* trial in Brazil was associated to severe COVID-19 in a person with high expositional risk (physician), and the regulatory agencies and external reviewers considered the continuity of the trial.
- Only with some types of vaccines there is an experience of development for humans. Inactivated virus vaccines are currently used in the approved human vaccination schedule (the influenza vaccine). Both RNA-based and non-replicative viral vector vaccines have phase III studies for other diseases, but there are no currently approved vaccines available.

## MENSAJES CLAVE

Esta síntesis rápida no contiene recomendaciones, solo moviliza la evidencia de investigación global y local sobre una pregunta presentada por los tomadores de decisiones. Puesto que es un tema altamente dinámico y del que se espera nueva evidencia en el corto plazo, se propone hacer una actualización cada tres a cuatro semanas con el objetivo de mantener la credibilidad, validez y utilidad de esta síntesis.

### Preguntas

- ¿Qué vacunas se están desarrollando a nivel mundial para combatir la infección COVID-19?, ¿En qué fase de la experimentación clínica se encuentran?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas que se encuentran en fase II/III y III?

### ¿Por qué el tema es importante?

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19 es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos. Al 23 de noviembre, la infección se había propagado a 218 países, se había reportado 58.986.439 casos confirmados de la infección, 1.393.689 muertes y 40.767.527 pacientes recuperados. Para esta misma fecha, de los 16.825.223 infectados activos, 16.722.155 (99.4%) se encontraban con síntomas leves y 103.068 (0.6%) en condición grave o crítica. A esta misma fecha, en Colombia se habían reportado 1.248.417 casos confirmados, 35.287 muertes, 1.150.932 recuperados y 62.198 casos activos, de los cuales 2.376 se encontraban en condición crítica, alcanzando una tasa de mortalidad de 69.1 por cada 100.000 habitantes, ubicando a Colombia en la posición número 19 en la lista de los países con mayor mortalidad por la infección.

El fuerte impacto de la enfermedad COVID-19 en la salud, las relaciones sociales y la economía del orbe, presiona el desarrollo de una vacuna efectiva y segura. Sin embargo, la urgencia y premura en el desarrollo de los ensayos clínicos, la reducción ostensible del tiempo de estudio de las vacunas candidatas, el cual ha pasado de casi 10 años a 12-18 meses, hace emerger cuestionamientos sobre la eficacia y seguridad de la(s) vacuna(s) que salgan al mercado.

### Lo que encontramos

La evidencia que se presenta proviene de los reportes de 15 ensayos clínicos fases I, II o combinada (I/II) y 17 recursos web que han hecho seguimiento al desarrollo de vacunas. Los recursos web son fundamentalmente documentos o páginas de monitoreo y reporte de los ensayos clínicos de las vacunas, y noticias importantes asociadas a estas. La evidencia disponible sobre el desarrollo de las vacunas para COVID-19 es aún limitada dado que los resultados de los estudios fase III provienen de comunicados de prensa preliminares.

#### ¿Qué vacunas se están desarrollando?

- Doce vacunas se encuentran en fase III de desarrollo. Dos vacunas están basadas en ARN (*Moderna/NIAID* y *Pfizer/BioNTech*), cuatro usan vectores no replicativos tipo adenovirus (*AstraZeneca/Oxford*, *Cansino*, *Gamaleya*, *Johnson & Johnson*), cuatro utilizan el virus inactivado (*Sinovac*, *Sinopharm- Wuhan*, *Sinopharm-Beijing*, *Bharat Biotech*), una utiliza una unidad proteica recombinante asociada a una matriz adyuvante (*Novavax*), y una última es la vacuna BCG estudiada para valorar su efectividad sobre la infección COVID-19 en dos ensayos clínicos.

#### ¿Cuál es la inmunogenicidad reportada?

- Todas las vacunas, excepto la de BCG y *Bharat Biotech* que no tienen resultados publicados, han reportado la inducción de inmunidad humoral mediada por anticuerpos específicos IgG contra SARS-CoV-2 y por anticuerpos neutralizantes.
- Todas las vacunas, excepto BCG, *Bharat Biotech*, *Sinovac* y las dos desarrolladas por *Sinopharm*, han inducido inmunidad de células T CD4+ con un perfil de citoquinas Th1.
- Las vacunas *Moderna/NIAID* y *Pfizer/BioNTech* presentan títulos de inmunidad humoral (anticuerpos IgG específicos y anticuerpos neutralizantes) mayores que los encontrados en el suero de convaleciente para la COVID-19, *AstraZeneca/Oxford* y la *Johnson & Johnson* presentan títulos iguales, mientras que *Sinovac* reporta títulos menores.

#### ¿Cuál es la eficacia reportada en los análisis interinos?

- Al 23 de noviembre, las empresas *Moderna/NIAID*, *Pfizer/BioNTech* y el *Instituto Gamaleya* (Rusia), han comunicado resultados preliminares (análisis intermedios) de los ensayos clínicos fase III en curso por medio de comunicados de prensa.
- *Pfizer/BioNTech* ha reportado una eficacia superior al 90% en la prevención de casos de COVID-19 a los 7 días de la segunda inmunización con la vacuna

- *Moderna/NIAID* reportó para su vacuna una eficacia del 94.5% en la prevención de casos de COVID-19 a las dos semanas después de la segunda inmunización.
- *Gamaleya* reportó una eficacia del 92%, sin que se tenga claro cuál es el desenlace primario evaluado.
- Aunque las tres instituciones ya han reclutado la mayor parte de los participantes proyectados para cada ensayo clínico, aun no se ha aplicado la segunda inmunización en muchos de ellos y los análisis intermedios se hicieron con menos del 60% de los casos confirmados de COVID-19 que sus protocolos deben identificar para solicitar aprobaciones (principalmente de emergencia) por las instituciones reguladoras de medicamentos como la FDA.

#### ¿Cuál es la seguridad reportada?

- Las reacciones adversas locales (hasta 100%) y sistémicas (más del 50%), y el reporte de eventos adversos leves a moderados fue mayor con las vacunas basadas en ARN. A estas les siguieron las vacunas de vector viral no replicativo, con hasta 70% de reacciones locales y sistémicas, y finalmente las inactivadas y la *Novavax* que presentaron reacciones en menos del 70% de los casos. Para todas las vacunas las reacciones fueron dependientes de la dosis, más comunes y de mayor intensidad posterior a la segunda dosis de vacunación, y sin reporte de eventos adversos potencialmente fatales asociados a la vacunación.
- Los ensayos clínicos con las vacunas de *Moderna*, *Pfizer/BioNTech*, *Johnson & Johnson* y *Sinopharm-Beijing* que incluyeron mayores de 60 años, mostraron adecuada respuesta a la vacunación, con una tendencia a menor proporción de efectos secundarios y menores títulos de anticuerpos.
- En los 3 casos de eventos serios reportados (dos en el ensayo de *AstraZeneca/Oxford* y uno en el *Johnson & Johnson*) las revisiones de seguridad externas y de las agencias reguladoras consideraron que no eran asociados a la vacuna, y el fallecimiento de uno de los pacientes del ensayo de *AstraZeneca/Oxford* en Brasil fue por COVID-19 grave en una persona con alto riesgo exposicional (médico), y las agencias reguladoras y revisores externos consideraron continuar el ensayo.
- Sólo con algunos tipos de vacunas se tiene experiencia de desarrollos para humanos. Las vacunas de virus inactivado se usan actualmente en el esquema de vacunación aprobado para humanos (la vacuna de influenza). Tanto las vacunas basadas en ARN como las de vectores virales no replicativos, tienen estudios en fase III para otras enfermedades, pero no existen vacunas actualmente aprobadas disponibles.

## PREGUNTA

Para la definición de la pregunta se utilizó el esquema PICO recomendado por la Colaboración Cochrane: población, intervención/ exposición, comparación y desenlaces. Se definieron las siguientes preguntas:

- ¿Qué vacunas se están desarrollando a nivel mundial para combatir la infección COVID-19?, ¿En qué fase del desarrollo se encuentran?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas que se encuentran en fase combinada II/III y III?

### ¿Por qué el tema es importante?

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19 causada por SARS-CoV-2, es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos (1). Este nuevo coronavirus fue identificado posterior a una serie de casos de neumonía de causa desconocida detectados en la ciudad de Wuhan (China), en diciembre de 2019 (1).

Desde entonces, de acuerdo con cifras del portal de seguimiento de coronavirus Worldometer<sup>1</sup>, al 23 de noviembre, la infección se había propagado a 218 países, se había reportado 58.986.439 casos confirmados de la infección, 1.393.689 muertes y 40.767.527 pacientes recuperados. Para esta misma fecha, de los 16.825.223 infectados activos, 16.722.155 (99.4%) se encontraban con síntomas leves y 103.068 (0.6%) en condición grave o crítica(2).

La mortalidad a nivel mundial ha mostrado ser muy variable, siendo tan baja como 0.1% en países como Singapur y hasta 16% en países como Francia y Bélgica, adjudicándose estas diferencias entre los territorios a las medidas tomadas para el control de la enfermedad incluyendo la cantidad de pruebas realizadas para detectar la infección, y a la capacidad de respuesta hospitalaria y de los gobiernos (2–4).

El primer caso en Colombia fue confirmado el 6 de marzo, según reportes del Ministerio de Salud, al 23 de noviembre, había 1.248.417 casos confirmados, 35.287 muertes, 1.150.932 recuperados y 62.198 casos activos, de los cuales 2.376 se encontraban en condición crítica, alcanzando una tasa de mortalidad de 69.1 por cada

### Cuadro 1. Antecedentes de la síntesis rápida

Esta síntesis rápida moviliza evidencia de investigación tanto global como local, sobre una pregunta presentada al programa de Respuesta Rápida de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED de la Facultad de Medicina (Universidad de Antioquia). Siempre que sea posible, la síntesis rápida resume la evidencia científica extraída de revisiones sistemáticas de la literatura y ocasionalmente de estudios de investigación individuales. Una revisión sistemática es un resumen de los estudios que abordan una pregunta claramente formulada que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar los estudios de investigación, y para sintetizar los datos de los estudios incluidos. La síntesis rápida no contiene recomendaciones, lo que habría requerido que los autores hicieran juicios basados en sus valores y preferencias personales.

Las síntesis rápidas pueden solicitarse en un plazo de tres (3), siete (7), diez (10), treinta (30), sesenta (60) o noventa (90) días hábiles.

Esta síntesis rápida se preparó en un plazo de 30 días laborables e incluyó tres (4) pasos:

1. La presentación de una pregunta por parte de la UNED;
2. Identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar las investigaciones pertinentes sobre el tema;
3. Redactar la síntesis rápida de manera que se presente de forma concisa y en un lenguaje accesible.
4. Revisión de mérito por dos expertos.

<sup>1</sup> <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

100.000 habitantes, ubicando a Colombia en la posición número 19 en la lista de los países con mayor mortalidad por la infección (2).

De las personas infectadas, entre el 80 a 90% de los casos se comportan como leves o asintomáticos, el 10-17% requieren algún tratamiento hospitalario y entre el 1-3% son casos graves que requieren manejo en UCI y uso de ventilación mecánica (5). La atención en salud de los pacientes con enfermedad grave/crítica es la responsable de los colapsos de sistemas de salud en otros países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI (5). A pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves/críticos que requieren manejo en UCI, fallecerán (5).

El comportamiento de la COVID-19 ha mostrado grupos de pacientes con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave y muerte como son los mayores de 60 años, y aquellos con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, enfermedades pulmonares de base, cáncer de pulmón e inmunosupresión crónica (por ejemplo, pacientes con consumo de inmunosupresores por patologías de base) (5–7). Asimismo, la letalidad es más alta en personas mayores de 70 años, alcanzando tasas de hasta 8%, y en mayores de 80 años hasta del 14.8% (2,5,8). En el caso de los niños, una revisión sistemática de estudios observacionales encontró que esta población da cuenta del 1-5% de los casos de la COVID-19 diagnosticados en China, Italia y Estados Unidos, presentando en general síntomas de una enfermedad respiratoria leve, sólo 5.2% de los niños presentan enfermedad grave, 0.6% enfermedad crítica y la tasa de mortalidad general hasta los 17 años es de 0.02% (2,9).

El fuerte impacto de la enfermedad COVID-19 en la salud, las relaciones sociales y la economía del orbe, y el hecho de que aún no se ha encontrado un tratamiento que sea efectivo para tratar y/o disminuir la progresión a enfermedad grave, presiona por el desarrollo de una vacuna efectiva y segura y ha desatado una carrera a nivel mundial para la fabricación de vacunas que permitan obtener la llamada “inmunidad de rebaño” y así disminuir la transmisibilidad y mortalidad asociada a la infección (10–13). Esto se hace más urgente, más cuando la evidencia sugiere que esto no se logrará por medio de la inmunidad natural, puesto que los estudios de seroprevalencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 realizados en países como España, Suecia y Estados Unidos muestran que la positividad de estos anticuerpos no sobrepasa el 20% en las zonas con mayor exposición al virus, asociado a un comportamiento muy variable dependiendo de las zona del país evaluada (14–16). Además, aún hay dudas sobre el tiempo que dura la inmunidad posterior a la resolución de la infección (14–16).

Varios factores se han considerado importantes para determinar el valor social de la vacuna, es decir la capacidad de ayudar a resolver el problema de salud pública existente. Las variables relativas al perfil de la vacuna que indican un alto valor social de esta, se resumen en cuatro; 1) un alto nivel de protección (mayor al 70%), 2) una inducción de inmunidad por un periodo mayor a 3 años, 3) una vida de almacenamiento larga y termo estabilidad a temperatura ambiente, y 4) Una fácil administración, incluyendo que esta sea vía oral y en dosis única (17).

La urgencia y premura en el desarrollo de los ensayos clínicos, ha conducido a una reducción ostensible del tiempo de estudio de las vacunas candidatas, el cual ha pasado de casi 10 años a 12-18 meses<sup>2</sup> (10–13), lo que hace que emerjan cuestionamientos sobre la eficacia y seguridad de la(s) vacuna(s) que salgan al mercado. En la **figura 1** se explican las fases de desarrollo de las vacunas para entender mejor el desarrollo de este texto.

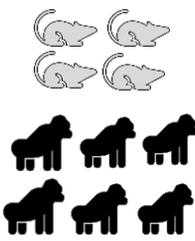
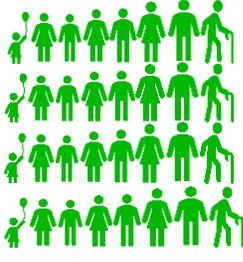
Esta síntesis pretende resumir la evidencia disponible sobre seguridad, inmunogenicidad y efectividad de las vacunas candidatas que se encuentran en ensayos avanzados (fase II/III combinada y III).

---

<sup>2</sup> <https://www.covid-19vaccinetracker.org>

Figura 1. Fases de desarrollo de las vacunas



	Fase preclínica	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
Objetivo	Valora si la vacuna produce una respuesta inmune a nivel celular y en animales, como ratones o monos.	Valora la seguridad y dosis óptima de la vacuna. Además, confirma que estimula el sistema inmunológico en humanos.	Valora si produce inmunogenicidad en un mayor número de personas y continua la evaluación de seguridad.  Incluye grupos, como niños y adultos mayores.	Valora eficacia y efectos secundarios de la vacuna en miles de personas.  Permite estimar cuántos se infectan luego de la vacunación y puede revelar efectos secundarios raros.	Estudios pos-comercialización que se continúan luego de la aprobación de la vacuna.  Permite valorar los efectos a largo plazo y entender mejor los riesgos y potenciales beneficios del uso de la vacuna aprobada.
Participantes		 Entre 20 y 100 participantes	 Cientos de participantes	 Entre cientos y hasta 3.000 o más participantes.	 Miles de personas.
Duración	Meses o años	Entre 1 semana y varios meses	Alrededor de 2 años	De uno a 4 años	Más de 1 año

Elaboración propia con base en las fuentes consultadas<sup>3</sup>

<sup>3</sup> New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>  
Pfizer. The Four Phases of Clinical Trials. Disponible en: <https://www.pfizer.com/science/clinical-trials/guide-to-clinical-trials/phases>  
What you need to know about the COVID-19 vaccine- Bill Gates. Disponible en: <https://www.gatesnotes.com/Health/What-you-need-to-know-about-the-COVID-19-vaccine>

## LO QUE ENCONTRAMOS

La búsqueda identificó 1.157 artículos únicos, 13 cumplieron criterios de elegibilidad, además se recuperaron dos pre-impresos. Todos fueron revisados en texto completo e incluidos en esta síntesis. La evidencia que se presenta proviene de 15 ensayos clínicos en fases I, II, y I/II combinada (18,19,28–32,20–27) y 17 recursos web que han hecho seguimiento al desarrollo de vacunas, son documentos o páginas de los ensayos clínicos de las vacunas o noticias importantes asociadas a estas (13,33–47).

La descripción detallada de las características de los estudios se presenta en los **anexos 1** (ensayos clínicos), **y anexo 2** (recursos web). Las estrategias y recursos de búsqueda se encuentran detalladas en el **anexo 3**.

### Vacunas en desarrollo para combatir la infección COVID-19

Al 2 de noviembre, existían 261 vacunas candidatas en estudio para la infección COVID-19, de las cuales 53 se encontraban en fase de experimentación con seres humanos (33,40). La primera vacuna candidata se registró a los 42 días de la secuenciación genética del nuevo coronavirus (17). En la **figura 2** se registra la fase de desarrollo para cada una de las vacunas. De estas vacunas, 24 están en fase I, 17 en fase I/II, dos en fase II, 2 en fase II/III combinada y 12 en fase III (33,40–42). Dos de estas vacunas fueron aprobadas para uso limitado en China (CanSino Biologics y Sinovac) desde el 25 de junio, dos para uso temprano en Rusia (Gamaleya que se encuentra en fase III y Bektov que se encuentra en fase I/II combinada), y dos para uso de emergencia en Emiratos Árabes (Sinopharm, tanto con el instituto Wuhan como Beijing) (33,40–42). Ninguna de estas vacunas ha reportado resultados de la fase III (33,40–42).

En la **tabla 2** aparecen las vacunas fase II/III combinada y fase III, con sus principales características, basada en la información disponible hasta el momento. A continuación, se describen las vacunas agrupadas de acuerdo con el tipo de vacuna.

#### Cuadro 2. Identificación, selección y síntesis de la evidencia científica

La búsqueda de evidencia se realizó en PubMed y se consultaron las colecciones dedicadas a COVID-19, conformadas por *Cochrane Library*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *JAMA*, *Nature* y *Elsevier*. Además, se usaron portales de recursos que han hecho seguimiento al tema. En el **anexo 3** se encuentran las estrategias de búsqueda y las fuentes utilizadas, con fecha de corte al 23 de noviembre de 2020.

Los resultados de las búsquedas fueron evaluados por un revisor para la inclusión por título y resumen. Luego se hizo la revisión en texto completo y extracción de los datos por un revisor. Se incluyeron las investigaciones que se encuadraban en el ámbito de las preguntas planteadas para la síntesis rápida.

Para los ensayos clínicos, el objetivo, el tipo de diseño, la muestra, la intervención, el comparador y los hallazgos clave. Para el resto de los recursos se extrajo la información relevante. Esta información se utilizó para desarrollar la síntesis.

La calidad de la evidencia se evaluó con el ROB 2.0 para los ensayos clínicos (riesgo de sesgos alto, algunas preocupaciones o bajo). No se hizo evaluación de la calidad de la evidencia en el resto de los recursos. Desde un punto de vista de implementación y política, estas publicaciones proveen información clave para la planeación de políticas relacionadas al tema de interés.

Figura 2. Tipos de vacunas candidatas para COVID y fases de desarrollo

ARN	26	2	2	1		2		
ADN	15	1	5			1		
Vector viral no replicativo	27	5				4	3*	
Vector viral replicativo	16	1	2	1				
Inactivada	8		2	1		4	3*	
Viva atenuada	3	1						
Subunidad proteica	63	9	5	1		1		
Partículas similares a virus	14		1			1		
Otras/ desconocidas	32	3				1		
	Preclínica	Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase II/III	Fase III	Aprobadas con uso limitado*	Con licencia*

\*Las vacunas con licencia y aprobadas con uso limitado están incluidas en el total de vacunas hasta fase III

ARN: ácido ribonucleico, ADN: ácido desoxirribonucleico

Elaboración propia basada en la información de las fuentes consultadas<sup>4</sup>

## Vacunas de ARN

Las vacunas de ácido ribonucleico (ARN) pueden producirse rápidamente. Aunque aún no existen vacunas de este tipo aprobadas en humanos, se han realizado ensayos clínicos con vacunas para MERS y SARS.

### Moderna/NIAID (mRNA-1273)

Esta vacuna fue desarrollada por Moderna y el NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) de Estados Unidos, basados en estudios previos relacionados con coronavirus como MERS y SARS. Se han publicado 2 estudios de un ensayo fase I (18,19). El primero reportó resultados de seguridad e inmunogenicidad para 45 participantes sanos de 18 y 45 años, y el segundo valoró los mismos desenlaces en 40 individuos mayores de 56 años (18,19). En ambos estudios, no se reportaron reacciones o eventos adversos

<sup>4</sup> COVID-19 Vaccine tracker. Vaccine Center and London School of Hygiene & Tropical Medicine. Disponible en: [https://vacc-shtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vacc-shtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/). New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>, Covid-19 Vaccine tracker. Milken Institute. Disponible en: <https://www.covid-19vaccinetracker.org>, COVID-19 Vaccine tracker. Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). Disponible en: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>

potencialmente fatales<sup>5</sup>, y la mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas y dosis dependientes (18,19). De estas, ocurrieron en más de la mitad de los participantes: fatiga, escalofríos, cefalea, mialgias y dolor en el área de la aplicación; y muchas se presentaron en el 100% de los participantes posterior a la aplicación de la segunda inmunización a una dosis de 100 µg (18,19). Tres participantes del primer estudio (21%), luego de la segunda dosis de 250 µg, presentaron uno o más eventos graves (elevación de lipasa, descenso de HB, fiebre muy alta, malestar que requirió tratamiento intrahospitalario) (18).

En cuanto a la inmunogenicidad, hubo detección de anticuerpos (Ac) IgG específicos para la glicoproteína espicular de fusión de SARS-CoV-2 estabilizada (S2-P). Además, se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) por diferentes métodos en todos los participantes del estudio después de la segunda inmunización, y esta respuesta fue dosis dependiente (18,19). En los participantes con datos disponibles, los títulos de AcN estuvieron a la par o fueron mayores a aquellos encontrados en los sueros de convalecientes que combatieron con éxito la COVID-19, además, la respuesta de unión a Ac específicos y a AcN fue similar entre ambos grupos de edad (18,19). Asimismo, la vacuna produjo a todas las dosis evaluadas, respuestas de células T CD4+ con una fuerte estimulación del perfil de citoquinas tipo Th1 (18,19). Los estudios en animales (murinos y primates no humanos) expuestos a SARS-CoV-2 mostraron respuestas de inmunogenicidad similares a las reportadas en humanos y, además, la vacuna evitó replicación viral en los pulmones de estas especies (48,49).

Estos estudios apoyaron la aprobación de los ensayos fase II, que incluyeron 600 participantes sanos y evaluaron dosis de 50µg y 100µg de la vacuna (resultados no publicados) (33). Actualmente, la vacuna mRNA-1273 se encuentra en ensayos fase III en múltiples centros alrededor de Estados Unidos (COVE trial), aleatorizando a los participantes a recibir la intervención (dos dosis de 100µg de la vacuna por vía intramuscular-IM- a los días 0 y 28) o placebo, con un seguimiento programado a 2 años (43). Al 22 de octubre, ya se había logrado reclutar a los 30.000 participantes propuestos para el estudio y 25.654 ya habían recibido la segunda dosis de la vacuna o placebo (43). Entre estos participantes, el 42% del total son pacientes con alto riesgo evolución a COVID-19 grave, entre los cuales se incluyeron 7.000 mayores de 65 años y 5.000 menores de esta edad, pero con condiciones crónicas que los hacen susceptibles a desarrollar infección grave como diabetes, obesidad grave y enfermedades cardíacas (37). Además, el 37% de la población en este estudio (11.000 participantes), es de comunidades raciales diferentes a los blancos caucásicos, incluyendo 6.000 individuos identificados como hispanos/ latinos y más de 3.000 como negros/ afroamericanos (37). El 22% de los reclutados son trabajadores de la salud (37).

El 16 de noviembre Moderna publicó los datos preliminares de eficacia del COVE trial para 95 participantes por medio de un comunicado de prensa, en los cuales se reportó una eficacia para la vacuna mRNA-1273 de 94.5% (principal desenlace del estudio), con 90 casos de COVID-19 reportados en el grupo de placebo vs 5 casos en el grupo que recibió la intervención, de igual manera, no se presentó ningún caso de COVID-19 grave en aquellos que recibieron la vacuna comparado con 11 casos en el grupo placebo (37). Los eventos adversos fueron en su mayoría leves a moderados, con un 2% de eventos adversos grado 3 y ninguno potencialmente fatal, todos concordantes con los reportados en los estudios publicados para fase I y II (37). Entre los participantes en este análisis preliminar, se identificaron 15 adultos mayores de 65 años y 20 pertenecientes a diversas étnias (incluidos 12 hispanos/ latinos, cuatro negros/ afroamericanos, tres asiático americanos y uno multirracial) (37). Están pendientes los artículos científicos valorados por pares de estos resultados.

El 12 de mayo la FDA concedió la designación “Fast Track” para la vacuna mRNA-1273 (33), la cual se define por esta organización como un “proceso diseñado para facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de medicamentos para tratar condiciones graves y satisfacer una necesidad médica” (50). La agencia reguladora del Reino Unido

---

<sup>5</sup> Los eventos adversos en las vacunas, según la clasificación FDA pueden ser: leves (grado 1), moderados (grado 2), graves (grado 3) o potencialmente fatales (grado 4). Ver <https://www.fda.gov/media/73679/download>

empezó una revisión en tiempo real de la vacuna para permitir un proceso de aprobación más rápido y posterior a esto, Suiza inicio una revisión dinámica por medio del regulador Swissmedic (33). La empresa Moderna planea someter la vacuna a autorización para uso de emergencia por la FDA en las próximas semanas, al completar el análisis final de 151 casos y tener media de seguimiento de 2 meses (37).

### *Pfizer/BioNTech (BNT162)*

Pfizer y BioNTech han colaborado en el desarrollo de cuatro vacunas candidatas para COVID-19 denominadas BNT162 de las cuales dos son basados en mRNA con nucleósidos modificados (modRNA), una basada en mRNA conteniendo uridina (uRNA), y una basada en mRNA autoamplificadora (saRNA). Las compañías seleccionaron las vacunas modRMNA (BNT160b1 y BNT160b2) para los estudios iniciales (33).

En mayo, se iniciaron dos ensayos clínicos fase I/II con la vacuna BNT160b1, uno en los Estados Unidos y el otro en Alemania. Se han publicado dos estudios cuyos desenlaces han sido la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en personas sanas entre 18 y 55 años (20,21). El primer estudio incluyó 45 participantes y evaluó tres dosis de la vacuna (10µg o 30µg en dos inmunizaciones, o 100µg dosis única) (20). El estudio reportó reacciones locales o sistémicas en el 100% de participantes que recibieron las dosis de 30µg y 100µg, siendo clasificadas en su mayoría como leves a moderadas, con un comportamiento dependiente de la dosis y más comunes posterior a la segunda inmunización (20). Los eventos adversos se presentaron en más del 50% de los pacientes y 2 participantes reportaron eventos adversos graves (fiebre grado 3 y alteraciones del sueño), sin eventos adversos potencialmente fatales (20). Se encontró una linfopenia leve y transitoria en cerca del 50% de individuos posterior a la primera aplicación de la vacuna, a las dosis de 30µg y 100µg, sin síntomas clínicos asociados (20).

En cuanto a la inmunogenicidad, hubo detección de Ac IgG específicos para el dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés para *receptor binding domain*) de SARS-CoV-2 y producción de AcN contra el virus en todos los participantes del estudio, con títulos mayores después de la segunda inmunización y con una respuesta dosis dependiente, encontrándose que estos títulos superaban a los registrados por el panel de muestras de sueros de convalecientes que tuvieron COVID-19 (20). Esto fue confirmado en los hallazgos del segundo estudio, que incluyó 60 individuos sanos en los cuales se probaron varias dosis de la vacuna (21). Los estudios reportaron que la mayoría de los participantes tuvieron una respuesta tipo Th1 seguida de la activación inmune de las células T CD4+ y CD8+ específicas para RBD, respuesta que también fue mayor que la obtenida en los sueros de convalecientes (21). Más recientemente se publicó un ensayo fase I que comparó las vacunas BNT160b1 y BNT160b2 contra placebo (22), encontrando una inmunogenicidad similar con ambas vacunas, pero menores reacciones y eventos adversos, tanto locales como sistémicas, de la vacuna BNT160b2, principalmente en adultos mayores (22). Hallazgo que concuerda con los resultados de estudios preclínicos de BNT162b2 realizados en Macacos Rhesus y murinos (51).

Los resultados descritos permitieron el inicio (27 de julio) de un ensayo clínico fase II/III combinada, donde se eligió a la vacuna BNT162b2 para avanzar a esta fase (33,40,44). Este estudio planea reclutar 43.998 participantes en varios países, incluyendo Brasil y Alemania, probando múltiples dosis de la vacuna en 2 aplicaciones (día 0 y 28) (40,45). Además del desenlace primario, que es eficacia para prevenir COVID-19 a los 7 días de la vacunación, el estudio también evaluará el potencial de la vacuna candidata para brindar protección en aquellos que han tenido una exposición previa al SARS-CoV-2, así como su capacidad de prevenir casos graves de COVID-19 (38). Por solicitud de la FDA, también debe incluirse en el análisis final la eficacia en función de los casos acumulados 14 días después de la segunda dosis, que se ha considerado para todos los ensayos clínicos en curso, con el objetivo de realizar comparaciones adecuadas entre los datos arrojados por cada vacuna (38).

El 9 de noviembre, la empresa Pfizer lanzó un comunicado de prensa con un análisis interino de los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico fase III de la vacuna BNT162b2, realizado en 94 casos confirmados de COVID-19 a los 7 días de la segunda inmunización, mostrando una eficacia de la vacuna superior al 90% (38). Para esta fecha, ya se habían reclutado 43.538 participantes, de los cuales 38.955 ya habían recibido una segunda dosis de la vacuna candidata (38). Entre los voluntarios reclutados, el 42% fue a nivel global y el porcentaje restante en Estados Unidos, en donde el 30% de individuos provienen de diferentes grupos raciales y étnicos (38). Una de las principales limitaciones de esta vacuna es que requiere un almacenamiento a temperaturas inferiores a -70 °C, lo cual se convierte en una barrera importante para la logística de distribución e implica limitaciones en la accesibilidad (52). Están pendientes los artículos científicos valorados por pares de estos resultados.

Pfizer y BioNtech también recibieron la designación “Fast Track” de la FDA para las vacunas BNT162b1 y BNT162b2 (33,50). Al tener los resultados de 164 casos confirmados de COVID-19 en el ensayo fase III, Pfizer y BioNtech aplicarán para la aprobación para uso de emergencia por la FDA, lo cual podría suceder a finales de noviembre (38). El 6 de Octubre la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) anunció que esta vacuna ha comenzado el proceso de revisión continua, para reducir el tiempo antes de que se tome una decisión sobre seguridad y eficacia (53). En Australia, BNT162b2 recibió la determinación provisional de la Administración de productos terapéuticos de Australia (TGA, por sus siglas en inglés), que es el primer paso para la aprobación de la vacuna en ese país. El aliado de BioNtech en China, Shanghai Fosun Pharmaceutical Group, anunció que se está buscando la aprobación de BNT162b2 en ese país (33).

## Vacunas de vector viral no replicativo

Para el desarrollo de la vacuna contra SARS-CoV-2 basadas en vectores virales no replicativos, todos los estudios están utilizando adenovirus (23–27). En la actualidad, no existe en el mundo una vacuna con este desarrollo aprobada para uso en humanos, aunque Johnson & Johnson adelanta estudios de eficacia para vacunas contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y del ébola (33).

### *AstraZeneca/Universidad de Oxford (AZD1222/Covishield)*

AstraZeneca y el grupo de vacunación de la Universidad de Oxford desarrollaron la vacuna AZD1222 (anteriormente ChAdOx1 nCoV-19, también llamada Covishield), utilizando un vector de adenovirus de chimpancé que expresa la proteína de superficie espiculada del SARS-CoV-2, una técnica previamente utilizada por el equipo de Oxford para el desarrollo de la vacuna para MERS (23,33,40).

Existen reportes preliminares del ensayo clínico fase I/II realizado en Reino Unido, que incluyó 1.077 voluntarios sanos entre 18 y 55 años, los cuales se asignaron aleatoriamente a recibir una dosis de la vacuna AZD1222 de  $5 \times 10^{10}$  partículas virales o la vacuna conjugada para meningococo (MenACWY) como control (23). En cuanto a seguridad, los autores reportaron reacciones locales y sistémicas en más del 50% de participantes, siendo las más comunes el dolor leve a moderado en el área de aplicación (67%), fatiga (70%) y cefalea (68%) (23). Se observó además neutropenia en el 46% de los pacientes que recibieron la vacuna AZD1222, sin reportar eventos adversos potencialmente fatales en este estudio (23).

Los resultados para inmunogenicidad para la vacuna encontraron que induce respuesta de Ac IgG específicos contra la proteína de superficie espicular de SARS-CoV-2 al día 28 pos-vacunación, en un rango similar a la inmunidad natural medida en sueros de convalecientes (23). Asimismo, se obtuvo una respuesta de células T tipo Th1 específicas, con un pico al día 14, aunque se documentó disminución al día 56 pos-vacunación (23). Estos hallazgos concuerdan con los reportes de estudios preclínicos realizados en Macacos Rhesus, murinos y

cerdos (54,55). Sumado a lo anterior, el grupo de Oxford está probando una versión inhalada de la vacuna candidata en un pequeño ensayo de 30 personas (56).

En mayo, se iniciaron ensayos fase II/III combinada y III en diversos países, que incluyen a EE. UU y en Sudamérica a Brasil, con el objetivo de reclutar 30.000 participantes (33,46). El 8 de septiembre se anunció una revisión de seguridad debido a dos casos de efectos adversos graves reportados (mielitis transversa) (33,57). En ambos casos se consideró poco probable que fuese por la vacuna, el estudio reinició el reclutamiento en todos los países, a excepción de EE.UU, donde FDA solicitó realizar ajustes al protocolo e incluir datos de seguridad de vacunas similares (33,46). La FDA solo autorizó el reinicio del reclutamiento el 23 de octubre, luego de 6 semanas de pausa (36).

El 19 de octubre se reportó la muerte de un voluntario de 28 años de este estudio en Brasil, que fue confirmada por la Agencia Nacional de Vigilancia en Salud del Brasil (ANVISA) (58). Sin embargo, el comité de revisión externo y la agencia brasileña después de revisar la información, consideraron continuar los ensayos por lo cual se ha sugerido que el participante probablemente recibió placebo y, además, se confirmó que la muerte fue secundaria a complicaciones asociadas al COVID-19 en una persona con alto riesgo exposicional (médico) (58). El comité de medicamentos para seres humanos de la EMA, al igual que Ministerio de Salud de Canadá y de Australia, han comenzado una revisión continua de AZD1222, para reducir el tiempo antes de que se tome una decisión sobre seguridad y eficacia (33).

### *CanSino Biologics (Ad5-nCoV)*

Esta vacuna recombinante desarrollada por *CanSino Biologics* incorpora el vector de adenovirus tipo 5 (rAd5) con defecto en la replicación, que expresa la longitud completa de la proteína de superficie espicular del SARS-CoV-2 (24,25). Tiene resultados de seguridad e inmunogenicidad de los ensayos fase I y II que han sido publicados en dos estudios (24,25).

El primer estudio fue publicado en mayo, reportó los resultados del ensayo fase I que incluyó 108 participantes entre 18 y 60 años, que fueron asignados a recibir una dosis baja, media o alta de Ad5-nCoV (24). Los resultados de seguridad encontraron que las reacciones adversas fueron dosis dependientes y se presentaban en más del 70% de los pacientes, aún con las dosis más bajas utilizadas, siendo el dolor en el área de aplicación la reacción local más común (54%), además de reacciones sistémicas como fiebre (46%), fatiga (44%), cefalea (39%), y mialgias (17%), sin identificarse eventos adversos potencialmente fatales a los 28 días de la vacunación (24). Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por el estudio fase II, que incluyó 508 individuos asignados aleatoriamente a recibir dosis altas o moderadas de la vacuna Ad5-nCoV o placebo (25). El estudio reportó reacciones adversas graves en 9% de los individuos que recibieron dosis altas y 1% de los que recibieron dosis moderadas.

En los resultados de inmunogenicidad, ambos estudios mostraron producción de Ac IgG específicos contra el RBD de SARS-CoV-2 y de títulos de AcN, que aumentaron significativamente posterior al día 14 pos-vacunación, al igual que la respuesta de células T específicas (24,25). El estudio que reportó los resultados de la fase II, mostró además tasas de seroconversión al día 28 de 96% y 97% con las dos dosis utilizadas y títulos más altos de Ac en los pacientes con baja inmunidad preexistente al rAd5 y menores de 55 años edad, sin diferencias entre las dosis (25). Esta vacuna también ha mostrado en los estudios preclínicos realizados en hurones, protección contra las infecciones de tracto respiratorio superior causadas por SARS-CoV-2 (59).

Actualmente, está en curso un ensayo fase III que inició el 11 de septiembre, que espera reclutar 40.000 participantes en Arabia Saudita, Pakistán y Rusia, (33,40). El 25 de junio, la Comisión Militar Central de China anunció que el ejército había aprobado el uso de Ad5-nCoV por un período de 1 año, considerándolo un "medicamento especialmente necesario"(33).

### *Gamaleya (Sputnik V)*

El Instituto de Investigación Gamaleya en Rusia desarrolló una vacuna que tiene dos componentes: un vector de adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y uno de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5) (26). Ambos cargan el gen de la glicoproteína de superficie espiculada de SARS-CoV-2 (rAd26-S y rAd5-S). Cada dosis completa de la vacuna contiene  $10^{11}$  partículas virales de ambos adenovirus (26).

Se han reportado los resultados de dos ensayos clínicos en fase I/II, que reclutaron cada uno 38 participantes asignados de forma no aleatorizada a recibir, en la fase I una dosis del rAd26-S o del rAd5-S, y luego a participar en una fase II a los 5 días de la primera inmunización, donde recibían una primera dosis de refuerzo al día 0 (refuerzo 1) con rAd26-S y al día 21 después del primer refuerzo con rAd5-S (refuerzo 2) (26). Los eventos adversos fueron leves, siendo los más comunes el dolor en el lugar de aplicación (58%), hipertermia (50%), cefalea (42%), astenia (28%), mialgias y artralgias (24%). No se detectaron eventos adversos potencialmente fatales (26). En cuanto a la parte de inmunogenicidad, mostró una respuesta humoral y celular fuerte, tanto en la presentación liofilizada como en la congelada (26).

En septiembre, el Instituto Gamaleya inició lo equivalente a un estudio fase III de la vacuna Sputnik V, posterior a la aprobación por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, en 45 centros médicos de diferentes partes de Rusia (33,40). El 11 de noviembre, por medio de un comunicado de prensa, se anunciaron los resultados preliminares de un análisis interino realizado en 20 casos confirmados de COVID-19, los cuales se evaluaron 21 días después de la primera inmunización, encontrando una eficacia para la vacuna del 92%, con eventos adversos similares a los previos reportados (39). A esta fecha, el estudio ha inscrito los 40.000 participantes propuestos, más de 20.000 han sido vacunados con la primera dosis de la vacuna y más de 16.000 con la primera y segunda dosis (33,39). Están pendientes los artículos científicos valorados por pares de estos resultados.

En julio, el presidente de la cámara alta del Parlamento de Rusia anunció que el país podría comenzar la producción de vacunas a finales del año (33). Esta vacuna fue sometida en Brasil a una valoración preliminar para su uso en este país (33).

### *Johnson & Johnson (JNJ-78436735)*

La división Janssen Pharmaceuticals de Johnson & Johnson desarrolló una vacuna para COVID-19, utilizando sus sistemas AdVac y PER.C6, con los cuales se desarrolló previamente la vacuna contra el ebola (33).

Se realizó un estudio de fase I/IIa, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 810 participantes de EE. UU y Bélgica, conformando dos cohortes, una con 405 participantes de 18-55 años y otra de 405 mayores de 65 años, utilizando dos dosis de la vacuna ( $5 \times 10^{10}$  partículas virales y  $1 \times 10^{11}$ pv) administradas en una o dos dosis, comparado con placebo. Los resultados preliminares se publicaron en un pre-impreso (27), que reportó datos de seguridad e inmunogenicidad de 96 participantes (15 del grupo de mayores de 65 años), y solo de seguridad para 108 participantes (83 en el grupo de mayores de 65 años) (27). En cuanto a seguridad, se encontraron eventos adversos locales en el 58% de los participantes del grupo de 18-55 años, comparado con 27% en los de mayor edad, y resultados similares para los efectos sistémicos, dados por fatiga, cefalea y mialgias (64% vs 36%), y la presencia de fiebre (19% vs 4%), que fue generalmente leve y resolvió a los dos días de la vacunación, sin eventos adversos potencialmente fatales(27).

En cuanto a la inmunogenicidad, la tasa de seroconversión en los ensayos de neutralización *in vivo* con SARS-CoV-2 al día 29, alcanzó el 92% solo con una inmunización, siendo similar entre ambas dosis utilizadas de la vacuna (27). Con una sola inmunización se produjo seroconversión con Ac IgG específicos para la proteína S en el 99% de los menores de 55 años y 100% de los mayores de 65 (27). Estos resultados fueron similares a los de las 240 muestras de suero de convaleciente (27). En los estudios para inmunidad celular, se encontraron

células CD4+ específicas de la proteína S con una producción de perfil de citoquinas Th1 al día 14 en un 80% de participantes menores de 55 años y en 83% de los mayores de 65 años (27,34). Estos resultados están acorde con lo encontrado posterior a la inmunización, en el lavado broncoalveolar y el frotis nasal de Macacos Rhesus después de la exposición al SARS-CoV-2 (60), y con la evidencia de protección contra enfermedades graves en hámster (61).

Con estos resultados se inició el ensayo clínico fase III -ENSEMBLE, cuyo protocolo se publicó el 23 de septiembre (34,47). Este estudio pretende reclutar 60.000 participantes en los Estados Unidos y diversos países de centro y Sudamérica como Colombia, Brasil, Perú y México (34,47). El ensayo estuvo en pausa por 11 días, puesto que uno de los participantes presentó una enfermedad grave inexplicable. La revisión de seguridad por entes independientes autorizó el reinicio del ensayo el 23 de octubre, al considerar que el efecto no fue secundario a la vacunación, se desconoce si el participante recibió la vacuna o el placebo, dado que el estudio es ciego (35,36).

En Australia, JNJ-78436735 recibió la determinación provisional de la TGA, que es el primer paso para la aprobación de la vacuna en ese país (33).

## Vacunas de virus inactivado

Las vacunas de este tipo tienen como limitación que requiere la reproducción de muchos virus, haciendo que esta técnica requiera de meses para la producción de lotes de vacunas. La vacuna convencional contra la influenza se encuentra entre en este grupo de vacunas.

### *Sinovac (CoronaVac)*

CoronaVac (anteriormente PiCoVacc) es una vacuna candidata de virus inactivado con formalina y con adyuvante de aluminio (31,33). Se ha publicado un pre-impreso de un estudio fase II con 600 individuos entre los 18 y 59 años, que probó dos dosis de la vacuna (3µg y 6µg) y 2 esquemas de inmunización (al día 0 y 14, o al día 0 y 28), comparados contra el placebo (31). La vacuna parece ser segura, con una incidencia de reacciones adversas leves que no sobrepasó el 35%, siendo la reacción más común el dolor en el sitio de aplicación (reportado en 20.3% de participantes que la recibieron al día 0 y 14, y en 10.3% de los que la recibieron al día 0 y 28), seguido por fatiga y fiebre (31).

En cuanto a la inmunogenicidad, 92.4% de los participantes que recibieron la dosis de 3µg en el esquema de 0-14 días, y 97.4% de los que recibieron la dosis en el esquema de 0-28 días, lograron seroconversión, con producción de AcN dependientes de la dosis y los esquemas de vacunación (31). Los títulos reportados por la vacuna fueron menores a los encontrados en sueros de convaleciente evaluados en el mismo laboratorio, pero no en paralelo, y se mantuvieron estables al día 28, con una tendencia similar de los Ac IgG específicos (62). La producción de AcN disminuyó significativamente con la edad (31). Los resultados de estudios en animales mostraron resultados similares con una protección parcial o completa en macacos expuestos al SARS-CoV-2 (63).

Representantes de Sinovac dijeron a Reuters que la vacuna parecía ser segura en los participantes de mayor edad, sin efectos secundarios graves (64); sin embargo, aún no hay resultados publicados. Sinovac está llevando a cabo un ensayo fase III en colaboración con el Instituto Butantan en Brasil desde Julio, y en Indonesia desde agosto, junto con otro ensayo que está en curso en Turquía (33,40). El 25 de junio, China aprobó su uso limitado considerándolo un "medicamento especialmente necesario" (33)

### *Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products (Inactivated vaccine)*

La empresa estatal china Sinopharm, en asocio con el Instituto de Virología de Wuhan de la Academia de Ciencias de China, desarrolló una vacuna de virus inactivado y puso en curso varios ensayos clínicos (28,33,40,41).

Se publicó un estudio con el resultado de 2 ensayos clínicos, uno con 96 participantes en los cuales se evaluó la fase I y el otro con 224 en quienes se evaluó la fase II (28). Los participantes de la fase I recibieron 3 dosis de la vacuna al día 0, 28 y 56; los de la fase II recibieron la dosis de 5 µg en dos esquemas de dosis (al día 0 y 14 y al día 0 y 21), sirviendo en ambos ensayos clínicos el placebo como comparador (adyuvante con hidróxido de aluminio) (28). Este estudio mostró efectos adversos dependientes de la dosis pero que no superaban el 20.8%, siendo el más común el dolor en el sitio de aplicación (20.8%), seguido por fiebre, sin reacciones adversas graves, estos efectos fueron menores en la fase II con la dosis de 5 µg en el esquema de 0 y 14 días (28).

En cuanto a inmunogenicidad, la seroconversión se documentó en el 100% de los individuos que recibieron las dosis 1 y 3 y en 95.8% de los que recibieron la dosis 2 en la fase I, y en un 97.8% de los participantes que recibieron ambos esquemas de la dosis de 5 µg en la fase II, con unos rangos similares de AcN en todas las dosis de la vacuna a los 14 días (28). En julio, se lanzaron ensayos fase III en los Emiratos Árabes Unidos y posteriormente se iniciaron en Perú y Marruecos (33,40). El 15 de septiembre Emiratos Árabes aprobó su uso de emergencia.

### *Sinopharm/Beijing Institute of Biological Product (BBIBP-CorV)*

Sinopharm está desarrollando una segunda vacuna de virus inactivado contra la COVID-19, con el Instituto de Productos Biológicos de Beijing llamada BBIBP-CorV (33,40).

Esta vacuna se evaluó en un ensayo de fase I/II, cuyos resultados mostraron que es segura y bien tolerada a todas las dosis evaluadas y en grupos de edad de menores y mayores de 60 años (29). La respuesta humoral medida por AcN contra SARS-CoV-2 se indujo al día 42 en todos los receptores de la vacuna (29). Dos dosis de inmunización de 4µg al día 0 y 21, o al día 0 y 28 logran títulos de AcN mayores que una sola dosis de 8µg o que una dosis de 4µg al día 0 y 14 (29). Esto se relaciona con los resultados reportados en la fase preclínica, en los cuales la vacuna proporcionó una protección eficaz contra el SARS-CoV-2 en Macacos Rhesus que fueron retados con el virus (63).

En los ensayos de fase III en los Emiratos Árabes Unidos, 5.000 personas reciben la versión del Instituto Wuhan, mientras que otras 5.000 reciben la del Instituto de Beijing, pero se espera administrarla a un total de 15.000 participantes. Se han administrado más de 2.000 vacunas entre los dos ensayos de vacunas inactivadas de Sinopharm (33,40). El 15 de septiembre Emiratos Árabes aprobó su uso de emergencia. El presidente de Sinopharm dijo a los medios estatales chinos que ambas vacunas podría estar listas para uso público a finales de año (33).

### *Bharat Biotech/National Institute of Virology (Covaxin)*

Bharat Biotech, una compañía de biotecnología de la India, en asocio con el Instituto Nacional de Virología, desarrolló una vacuna de virus inactivado denominada Covaxin (33). Un ensayo fase I/II con cerca de 1.100 participantes sanos está en desarrollo luego de la aprobación del controlador general de medicamentos de la India, aunque se desconocen los resultados (33). Se tiene evidencia de que un régimen de 2 dosis administrado a los Macacos Rhesus mostró un incremento de los Ac IgG específicos y de AcN contra SARS-CoV-2 y además redujo la replicación viral en la cavidad nasal, la garganta y el pulmón (29). El consejo de investigación médica

de la India reportó que la vacuna candidata entró a ensayos fase II, y el 27 de octubre el director general de este consejo comunicó que Covaxin se había aprobado para un ensayo fase III (33).

En adición a Covaxin, Bharat Biotech está trabajando en otras dos vacunas candidatas: una con la Universidad de Wisconsin–Madison y FluGen, y otra con la Thomas Jefferson (33).

## Vacunas basadas en subpartículas proteicas

En estas vacunas, se crean las sub-unidades proteicas del virus por medio de ingeniería genética (41).

### *Novavax (NVX-CoV2373)*

Novavax anunció en marzo el desarrollo de una vacuna de nanopartículas recombinantes de la proteína de prefusión estable de SARS-CoV-2 y una matriz adyuvante-M1, denominada NVX-CoV2373 (33). El 25 de mayo comenzó un ensayo de fase I/II con asignación aleatoria, doble-ciego y controlado con placebo. El reporte indica un reclutamiento de 131 participantes sanos de 18 a 59 años de dos sitios en Australia. Los participantes recibieron dosis de 5µg o 25µg de NVX-CoV2373 con o sin el adyuvante-M1 de Novavax, en un esquema a los 0 y 21 días, probando la dosis de 25µg con M1 en una sola dosis (30). En cuanto a la seguridad, no se reportaron eventos adversos potencialmente fatales y las reacciones adversas fueron ausentes o leves, dependientes de la dosis, y más comunes con el adyuvante. El porcentaje de reacciones locales fue menor al 16% (más común en el grupo de 2 dosis de 25µg con M1) y de reacciones sistémicas cercanas al 32% (en ese mismo grupo)(30).

En cuanto a la inmunogenicidad, el adyuvante aumentó la respuesta inmune, independiente de la dosis (30). Indujo la producción de Ac IgG específicos de la proteína de superficie espicular luego de la primera aplicación (10 veces mayores que en aquellos sin adyuvante) y más aún posterior a la segunda aplicación (hasta 100 veces mayores), superando de 4 a 6 veces la media de los títulos en los sueros de convaleciente (30). Resultados similares se obtuvieron con los AcN, con un aumento muy significativo posterior a la segunda inmunización (títulos 100 veces mayores que en los grupos sin adyuvante), siendo 4 veces mayores a los títulos de los sueros de convaleciente de pacientes ambulatorios sintomáticos que tuvieron COVID-19 y similares a aquellos pacientes que requirieron hospitalización (30). También la matriz adyuvante-M1 indujo respuesta T CD4+ específicas con un fenotipo Th1 (30).

Se está llevando a cabo un ensayo de fase IIb en Sudáfrica, que incluye dos cohortes: un grupo de 2.665 adultos sanos y un grupo de 240 adultos que son VIH positivos, aun sin resultados publicados (30). El 24 de septiembre, Novavax anunció su ensayo fase III que pretende reclutar 9.000 pacientes en Reino Unido (33,40,41).

La FDA concedió la designación “Fast Track” para la vacuna NVX-CoV2373, se espera que el ensayo comience en Norteamérica este mes (33).

## Vacunas de ADN

### *Inovio Pharmaceuticals (INO-48009)*

Inovio está desarrollando una vacuna de ADN para el SARS-CoV-2, basada en otras desarrolladas para otros coronavirus como MERS (33). Se inyecta por vía intradérmica a través de un dispositivo que la empresa planea producir masivamente, mientras esperan los resultados de los estudios (33).

Solo se han publicado datos de estudios preclínicos que mostraron el desarrollo de respuesta humorales (Ac y AcN) y celulares en murinos (65). Según comunicados de prensa, se inicio un ensayo fase I con 40 voluntarios sanos, pero se desconocen los resultados (33). La compañía publico que inicio un ensayo fase II/III denominado INNOVATE y que la fase 2 del ensayo reclutará hasta 400 participantes que recibirán dosis de 1.0 mg o 2.0 mg de la vacuna o placebo en un régimen de dos dosis (33). Sin embargo los planes para un ensayo de fase 2/3 se suspendieron el 28 de septiembre debido a preguntas de la FDA sobre el dispositivo de administración de la vacuna, pendiente a ser resueltas para continuar el proceso (33).

## Vacunas de partículas similares al virus

### *Medicago/ GSK / Dynavax (VIR-7831)*

Medicago informó que creó una vacuna de partículas similares al virus SARS-CoV-2 y está probando este candidato con dos adyuvantes de vacunas de GSK y Dynavax, basados en la tecnología con la que recientemente desarrollaron una vacuna contra la influenza (33).

Se publicaron los resultados de un ensayo fase I con 180 participantes de 18 a 55 años que recibieron dosis de 3.75 µg, 7.5 µg y 15 µg, mostrando que la vacuna se toleró de forma segura y generó inmunidad en todos los participantes después de 2 dosis (32). Posteriormente, se inició un ensayo fase II/III llamado COMET-ICE, del cual se encuentra en marcha la fase II para valorar la seguridad, tolerabilidad y eficacia en 1.360 participantes, se espera pasar a la fase III en diciembre (33).

## Otras vacunas

### *Universidad de Melbourne y el Instituto de Investigación Murdoch Children's/el Centro Médico de la Universidad de Radboud/ Laboratorio Faustman del Hospital General de Massachusetts (Vacuna de Bacillus Calmette-Guerin)*

Es la vacuna de virus vivo atenuada de *M. Bovis* usada en países con alta prevalencia de tuberculosis (33). La Universidad de Melbourne y el Instituto de Investigación Murdoch Children's (ensayo BRACE, Australia), el Centro Médico de la Universidad de Radboud (ensayo BCG-CORONA, Holanda) y el Laboratorio Faustman del Hospital General de Massachusetts (evaluando la efectividad en pacientes con diabetes tipo 1 y buscando fondos para evaluar si la BCG previene la COVID-19, EE. UU), están adelantando ensayos fase III desde marzo, aun sin resultados publicados. A la BCG se le ha sugerido un papel en combatir otras infecciones respiratorias diferentes de la tuberculosis, por medio de la estimulación del sistema inmunológico (33). En 2017, la OMS informó que la vacuna BCG puede ser eficaz contra la lepra y otras micobacterias no tuberculosas, mientras otros artículos han postulado que la vacuna es eficaz para prevenir infecciones agudas del tracto respiratorio en pacientes ancianos, otras infecciones respiratorias y sepsis (33).

Hasta ahora los resultados de estudios de cohorte que buscan aclarar si tiene un papel preventivo en la COVID-19 han sido contradictorios (66–68). Un estudio de cohorte de nacimiento realizado en Suecia no encontró que la vacuna BCG tuviese un efecto protector contra la COVID-19 en más de 1 millón de personas nacidas en ese país y que recibieron la vacuna (66). Estos hallazgos se correlacionan con los resultados publicados por Lindestam et al. que analizaron las tasas de mortalidad en países con altas tasas de vacunación para BCG como Bolivia, Panamá, Colombia, Perú, Brasil, México, Sudáfrica, y Alemania sin encontrar una asociación negativa clara entre la vacunación con BCG y las muertes relacionadas con COVID-19 (67).

En contraposición, otro artículo que utilizó datos de cohortes históricas, encontró que los países donde era obligatoria la vacunación con BCG hasta el año 2000, tenían tasas de crecimiento del número de casos de COVID-19 significativamente más lentas, en comparación con los países que no exigían la vacuna (68).

## Vacunas en fase II

En la **tabla 1** se resumen las características básicas de las vacunas que se encuentran en fase II y que tienen mayores posibilidades de iniciar ensayos de eficacia en un futuro cercano.

**Tabla 1. Vacunas en desarrollo fase II**

Desarrollador	Tipo de vacuna	Dosis	Esquema	Vía de administración
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences (33,40,44) Nº de registro NCT04466085	Subunidad proteica: proteína recombinante adyuvante (Dímero RBD)	2 ó 3	Días 0,28 Días 0,28, 56	IM
Curevac (33,40,44) Nº de registro NCT04515147	mRNA	2	Días 0,28	IM

Tabla 2. Resumen de características principales de las vacunas en fases de desarrollo III y II/III combinada

Vacuna	Desarrollador	Tipo	Fase	Fecha de inicio	N esperado	Países donde se recutan pacientes	Nº de inmunizaciones	Esquema	Vía de admin	Desenlaces					Eficacia	Días máximos de seguimiento reportados en estudios	Calidad y fase del desarrollo de los estudios que soportan la evidencia	Los estudios incluyen población hispana/Latina N (%)	Los estudios incluyen población > 60 años	¿Hay vacunas aprobadas en humanos que soporten el uso de este tipo de vacunas?			
										Respuesta inmune											Reactogenicidad y Eventos adversos (% locales y sistémicas)		
										Ac IgG específicos	AcN	Células T CD4 Th1 específicas	Células T CD8	Respuesta vs suero de convaleciente							Leves o moderados	Graves	Potencialmente fatales
mRNA-1273 (18,19) <b>(Moderna/ NIAID)</b> Nº de registro: NCT04470427	Basada en RNA	III	Julio 27 de 2020	30.000	2	89 ciudades de EE. UU	2	IM	X	X	X	-	Igual o mayor	X	X	-	NC	57	<b>BAJA</b> Dos estudios Fase I	13 (6)	SI	NO*	
BNT162 (20–22) <b>(Pfizer, BioNTech)</b> Nº de registro: NCT04368728	Basada en RNA	II/III	Julio 27 de 2020	43.998	2	EE. UU Argentina Brasil Alemania Turquía	2	IM	X	X	X	X	Mayor	X	X	-	NC	45	<b>ALTA</b> Un estudio Fase I/II combinada Un estudio fase I <b>BAJA</b> Un estudio Fase I/II combinada	2 a 5 (2.6 a 4.4)	SI	NO*	
AZD122/ Covishield (23) <b>(Universidad de Oxford, AstraZeneca, IQVIA; Serum Institute of India)</b>	Vector viral no replicativo	II/III y III	Mayo 22 de 2020	30.000 (fase III)	1	12.390 (fase II/III) Brasil, India, Sudáfrica, Reino Unido. En EE. UU: Esta	1	IM <sup>2</sup>	X	X	X	-	Igual	X	X	¿?¹	NC	56	<b>ALTA</b> Fase I/II combinada	NO	NO	NO*	

Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia

Vacuna	Desarrollador	Tipo	Fase	N esperado	Nº de inmunizaciones	Desenlaces								Eficacia	Días máximos de seguimiento reportados en estudios	Calidad y fase del desarrollo de los estudios que soportan la evidencia	Los estudios incluyen población hispana/Latina N (%)	Los estudios incluyen población > 60 años	¿Hay vacunas aprobadas en humanos que soporten el uso de este tipo de vacunas?				
						Fecha de inicio	Países donde se recutan pacientes	Esquema	Vía de admin	Respuesta inmune										Reactogenicidad y Eventos adversos (% locales y sistémicas)			
										Dosis utilizada	Ac IgG específicos	AcN	Células T CD4 Th1 específicas							Células T CD8	Respuesta vs suero de convaleciente	Leves o moderados	Graves
Nº de registro: NCT04516746 NCT04540393				pendiente el reinicio por una revisión de seguridad <sup>1</sup>																			
<i>Ad5-nCoV</i> (24,25)  <b>(CanSino Biologics)</b>  Nº registro: NCT04526990 NCT04540419	Vector viral no replicativo	III	Sept 11 de 2020	40.000	1	IM	X	X	X	-	-	X	X	-	NC	28	<b>ALTA</b> (Estudio fase II)  <b>BAJA</b> (Estudio fase I)	NO	NO	NO*			
<i>Sputnik V<sup>3</sup></i> (26)  <b>(Gamaleya)</b>  Nº registro: NCT04530396 NCT04564716	Vector viral no replicativo	III	Sept 7 2020	40.000	2	IM	X	X	X	X	-	X	-	-	NC	42	<b>BAJA</b>  Fase I/II combinadas	NO	NO	NO*			
<i>JNJ-78436735</i> (previamente <i>Ad26.COV2.S</i> ) (27)  <b>(Johnson &amp; Johnson)</b>  Nº de registro: NCT04505722	Vector viral no replicativo	II/III	Sept 5 de 2020	60.000	1	IM	X	X	X	X	Igual	X	-	¿?⁴	NC	29	<b>ALTA</b>  Fase I/II combinada	23 (2.9)	SI	NO*			

Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia

Vacuna	Desarrollador	Tipo	Fase	Fecha de inicio	N esperado	Países donde se recutan pacientes	Nº de inmunizaciones	Esquema	Vía de admin	Desenlaces					Eficacia	Días máximos de seguimiento reportados en estudios	Calidad y fase del desarrollo de los estudios que soportan la evidencia	Los estudios incluyen población hispana/Latina N (%)	Los estudios incluyen población > 60 años	¿Hay vacunas aprobadas en humanos que soporten el uso de este tipo de vacunas?			
										Respuesta inmune											Reactogenicidad y Eventos adversos (% locales y sistémicas)		
										Ac IgG específicos	AcN	Células T CD4 Th1 específicas	Células T CD8	Respuesta vs suero de convaleciente							Leves o moderados	Graves	Potencialmente fatales
<i>CoronaVac</i> (31) <b>(Sinovac)</b>  Nº de registro: NCT04456595 (Brasil) NCT04582344 (Turquía) NCT04508075 (Indonesia)	Vacuna inactivada de SARS-CoV-2	III	Julio 27 de 2020	13.000 (Brasil) 13.000 (Turquía)	2	Días 0 y 14 Dosis de 3 y 6 µg	IM	X	X	-	-	Menor	X	-	-	NC	56	<b>BAJA</b>  Fase II	NO	NO	SI**		
<i>Inactivated vaccine</i> (28) <i>(Vacuna 1)</i>  <b>(Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm)</b>  Nº registro: NCT04510207 ChiCTR2000034780 ChiCTR2000039000  <i>BBIBP-CorV</i> (29) <i>(Vacuna 2)</i>  <b>(Beijing Institute of Biological</b>	Vacuna inactivada de SARS-CoV-2	III	Julio 16 de 2020	45.000 (Vacuna 1)  Emiratos Árabes, Perú Marruecos, Egipto, Jordania  15.000 (Vacuna 2)  Emiratos Árabes, Argentina	<u>Vacuna 1:</u> 2	Días 0 y 21  No claro (dosis de 2.5, 5 y 10 µg)	IM	X (solo Nº1)	X	-	-	-	X	-	-	NC	56	<b>MEDIA</b> Fase I/II combinada para la vacuna 1  <b>ALTA</b> Fase I/II combinada para la vacuna 2	NO	SI (solo Nº 2)	SI**		
					<u>Vacuna 2:</u> 2	Días 0 y 21 o 0 y 28  4 µg																	

Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia

Vacuna	Desarrollador	Tipo	Fase	Fecha de inicio	N esperado	Países donde se reclutan pacientes	Nº de inmunizaciones	Esquema	Vía de admin	Desenlaces					Eficacia	Días máximos de seguimiento reportados en estudios	Calidad y fase del desarrollo de los estudios que soportan la evidencia	Los estudios incluyen población hispana/Latina N (%)	Los estudios incluyen población > 60 años	¿Hay vacunas aprobadas en humanos que soporten el uso de este tipo de vacunas?			
										Respuesta inmune											Reactogenicidad y Eventos adversos (% locales y sistémicas)		
										Ac IgG específicos	AcN	Células T CD4 Th1 específicas	Células T CD8	Respuesta vs suero de convaleciente							Leves o moderados	Graves	Potencialmente fatales
<b>Product, Sinopharm)</b>  Nº registro: NCT04560881 NCT04510207																							
<b>Covaxin (33,40,44)</b>  <b>(Bharat Biotech; National Institute of Virology)</b>  Nº registro: No encontrado	Vacuna inactivada de SARS-CoV-2	III	Oct 27 de 2020	Aún no claro, no ha iniciado reclutamiento	2 0,14 Dosis no conocida	IM	X	X	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	<b>BAJA</b>	NC	NC	NC				
<b>NVX-CoV2373 (30)</b>  <b>(Novavax)</b>  Nº registro: NCT04470427	Proteína S recombinante de SARS-CoV-2 + Matriz adyuvante M1	III	Sept 24 de 2020	Reino Unido	2 dosis Día 0 y 21 10 µg	IM	X	X	X	-	Mayor o Igual	X (hasta 32%)	X (< 5%)	-	NC	56	<b>ALTA</b>	19 (14.5)	NO	SI***			
<b>Vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (BCG) para COVID-19 (33)</b>  <b>(Universidad</b>	Vacuna con la BCG inactivada	III	Marzo 31 de 2020	4.170 trabajadores de la Salud en Australia.  1.500 trabajadores de la Salud en	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	Aun no hay reporte de los estudios	NC	NC	NC				

Vacunas para la COVID-19: evidencia sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia

Vacuna	Desarrollador	Tipo	Fase	Fecha de inicio	N esperado	Países donde se reclutan pacientes	Nº de inmunizaciones	Esquema	Vía de admin	Desenlaces				Eficacia	Días máximos de seguimiento reportados en estudios	Calidad y fase del desarrollo de los estudios que soportan la evidencia	Los estudios incluyen población hispana/Latina N (%)	Los estudios incluyen población > 60 años	¿Hay vacunas aprobadas en humanos que soporten el uso de este tipo de vacunas?			
										Respuesta inmune										Reactogenicidad y Eventos adversos (% locales y sistémicas)		
										Ac IgG específicos	AcN	Células T CD4 Th1 específicas	Células T CD8							Respuesta vs suero de convaleciente	Leves o moderados	Graves
<i>de Melbourne con el instituto de investigación Murdoch Children's; el centro médico de la Universidad de Radboud y el laboratorio Faustman del MGH)</i>					Holanda.	Pacientes con diabetes tipo I (no es claro cuántos) (MGH, EE. UU)																
Nº registro: NCT04327206 (Australia) NCT04328441 (Holanda)																						

**Abreviaturas:** N esperado: Nº de personas que se esperan reclutar en los estudios, admin: administración, Ac IgG: Anticuerpos contra IgG específicos de SARS-CoV-2, AcN: Anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, NIAID: siglas en inglés de National Institute of Allergy and Infectious Diseases, RNA: siglas en inglés para ácido ribonucleico, EE.UU: Estados Unidos, IM: intramuscular, NC: No conocida, rAd26-S: vector de adenovirus recombinante tipo 26, rAd5-S: vector de adenovirus recombinante tipo 5, MGH: siglas en inglés para Hospital General de Massachusetts

\*Se encuentran en ensayos clínicos MERS y SARS, ninguna aprobada

\*\*Vacuna de Influenza

\*\*\*Vacunas para herpes zóster y hepatitis B.

<sup>1</sup> El 8 de septiembre se anunció una revisión de seguridad debido a un efecto adverso grave (mielitis transversa), que ha sido presentado por 2 pacientes. En ambos casos, se consideró poco probable que fuese por la vacuna. La FDA retrasó el reinicio del ensayo por 6 semanas hasta hacer revisiones de seguridad, se reinició el 23 de octubre de 2020

<sup>2</sup> La universidad de Oxford inició el mes de septiembre un pequeño ensayo con 30 participantes para valorar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna inhalada AZD1222

<sup>3</sup> Para Sputnik V se realizaron ensayos en 2 presentaciones de la vacuna: Congelada y liofilizada, con una seguridad y respuesta inmune inducida por ambas presentaciones muy similares

<sup>4</sup> Estuvo en revisión de seguridad dado que uno de los participantes presentó una enfermedad inexplicable, se desconoce si recibió placebo o la vacuna. La revisión independiente consideró que se podía continuar el estudio el cual se reinició el 23 de octubre, 11 días luego de la interrupción.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. p. 12.
2. Worldometer. COVID-19 Coronavirus pandemic [Internet]. Worldometer. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Vilorio CG. La mortalidad por COVID-19 se asocia con la eficiencia gubernamental y con el número de pruebas de diagnóstico realizadas - - 26 de oct de 2020. [Internet]. Medscape. 2020. Available from: [https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906110?nlid=138074\\_4001&src=WNL\\_esmdpls\\_201102\\_mscpedit\\_gen&uac=98765ER&impid=2652871&faf=1#vp\\_3](https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906110?nlid=138074_4001&src=WNL_esmdpls_201102_mscpedit_gen&uac=98765ER&impid=2652871&faf=1#vp_3)
4. Liang LL, Tseng CH, Ho HJ, Wu CY. Covid-19 mortality is negatively associated with test number and government effectiveness. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68862-x>
5. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;0–1.
6. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12410–21.
7. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(10):813–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
8. Pan H, Zhang G, Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, et al. Clinical features and treatment of 221 patients with COVID-19 in Wuhan , China. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;Pre print:1–37. Available from: THELANCETID-D-20-00620
9. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;0–3.
10. Bhagavathula AS, Aldhaleei WA, Rovetta A, Rahmani J. Vaccines and Drug Therapeutics to Lock Down Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Clinical Trials. *Cureus*. 2020 May;12(5):e8342.
11. Arora NK, Das MK. COVID-19 vaccine development and the way forward. *Indian J Public Health*. 2020;64:S108–11.
12. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol*. 2020;11(July).
13. Gates B. What you need to know about the COVID-19 vaccine [Internet]. The Gates Notes. 2020 [cited 2020 Nov 2]. Available from: <https://www.gatesnotes.com/Health/What-you-need-to-know-about-the-COVID-19-vaccine>
14. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396(10247):313–9.
15. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020;396(10250):535–44.
16. Anand S, Montez-Rath M, Han J, Bozeman J, Kerschmann R, Beyer P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10259):1335–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32009-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32009-2)
17. Agrawal G, Conway M, Heller J, Sabow A, Tolub G. On pins and needles: Will COVID-19 vaccines ‘save the world’? McKinsey Co [Internet]. 2020;(July). Available from: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/on-pins-and-needles-will-covid-19-vaccines-save-the-world>
18. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;1–12.
19. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273

- Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 29;1–2. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028436>
20. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;
  21. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses. *Nature* [Internet]. 2020 Sep 30;540(7634):602–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature20613>
  22. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
  23. 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 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467–78.
  24. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, 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* [Internet]. 2020;395(10240):1845–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
  25. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10249):479–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
  26. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10255):887–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
  27. Sadoff, Jerald; Le Gars Mathieu; Shukarev G 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 trial. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020;28. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1.full.pdf>
  28. 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 - J Am Med Assoc*. 2020;1–10.
  29. Yadav P, Kumar S, Patil D, Mohandas S, Shete A, Bhati G, et al. Remarkable immunogenicity and protective efficacy of BBV152, an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in rhesus macaques. *Res Sq* [Internet]. 2020;1–17. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-65715/v1>
  30. 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. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
  31. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
  32. Ward ABJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2020;(1):1–58.
  33. Craven J. COVID-19 Vaccine tracker -RAPS [Internet]. Regulatory Affairs Professional Society (RAPS). 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>
  34. Johnson & Johnson. COVID-19 Media Hub [Internet]. Johnson & Johnson page. 2020 [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.jnj.com/coronavirus/media-center>
  35. Reuters Staff. J&J says review of illness that led to pause of coronavirus vaccine trial could take days. *Thomson Reuters* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-johnson-johnson/jj-says-review-of-illness-that-led-to-pause-of-coronavirus-vaccine-trial-could-take-days-idUSKBN26Y01Q>
  36. Katherine J. Wu, Carl Zimmer SL and NW. Two

- Companies Restart Virus Trials in U.S. After Safety Pauses. *New York Times* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.nytimes.com/2020/10/23/health/covid-vaccine-astrazeneca-johnson-and-johnson.html>
37. Moderna. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. Press release. 2020.
38. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study. Press release. 2020.
39. Ivanova P. Russia says its Sputnik V COVID-19 vaccine is 92% effective. *Reuters* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-vaccine/russia-says-its-sputnik-v-covid-19-vaccine-is-92-effective-idUSKBN27R0Z6>
40. Vaccine Centre at the London School of Hygiene & Tropical Medicine, Fasters Cure Center. COVID-19 Vaccine tracker [Internet]. Vaccine Centre at the London School of Hygiene & Tropical Medicine. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.covid-19vaccinetracker.org>
41. Corum, Jonathan; Wee, Sui-Lee; Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker -NY times [Internet]. *New York Times*. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
42. Fasters Cure Center. COVID-19 Vaccine tracker [Internet]. Milken Institute. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.covid-19vaccinetracker.org>
43. Moderna. COVE Study: Participate to Make a World of Difference [Internet]. Moderna. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.modernatx.com/cove-study>
44. World Health Organization (WHO). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
45. Pfizer. Study to describe the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of rna vaccine candidates against COVID-19 in healthy adults [Internet]. Pfizer. 2020. Available from: <https://www.pfizer.com/science/find-a-trial/search/COVID-19>
46. AstraZeneca AB. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: [https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001\\_CSP-v2.pdf](https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf)
47. Janssen Vaccines & Prevention B.V. Protocol title: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COVS.2 for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 18 Years and Older (ENSEMBLE) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol>
48. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;
49. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 2020;1–12.
50. U.S. Food & Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review Title [Internet]. FDA. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
51. Vogel A, Kanevsky I, Che Y, Swanson K, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *bioRxiv* [Internet]. 2020;2020.09.08.280818. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/09/08/2020.09.08.280818.abstract>
52. DIME-Decisiones Informadas sobre Medicamentos. Sobre las vacunas en fase III para COVID-19. Boletín # 26. 2020 Nov;
53. Equipo editorial Univadis. La Agencia Europea de Medicamentos evalúa la segunda propuesta de vacuna contra la COVID-19. *Medscape*. 2020;19–20.
54. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belj-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2

- pneumonia in rhesus macaques. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 30; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2608-y>
55. Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright D, Ulaszewska M, 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* [Internet]. 2020 Dec 27;5(1):69. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41541-020-00221-3>
  56. AP news. UK tests if COVID-19 vaccines might work better inhaled. *AP news* [Internet]. 2020; Available from: UK tests if COVID-19 vaccines might work better inhaled
  57. New York times. Drugmaker Pauses Covid-19 Vaccine Trial for Safety Review. *New York Times* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.nytimes.com/2020/09/08/world/covid-19-coronavirus.html?referringSource=articleShare>
  58. Eduardo Simões LB. AstraZeneca COVID-19 vaccine trial Brazil volunteer dies, trial to continue. *Reuters* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-brazil-vaccine-int-idUSKBN2762OV>
  59. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 14;11(1):4081. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1>
  60. 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* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
  61. Tostanoski LH, Wegmann F, Martinot AJ, Loos C, McMahan K, Mercado NB, et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nat Med* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1070-6>
  62. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Kan B, Hu Y, 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 Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020;22. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.31.20161216v1>
  63. 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(3):713-721.e9.
  64. Reuters Staff. China's Sinovac coronavirus vaccine candidate appears safe, slightly weaker in elderly. *Reuters* [Internet]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinovac/chinas-sinovac-coronavirus-vaccine-candidate-appears-safe-slightly-weaker-in-elderly-idUSKBN25Y1QM>
  65. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>
  66. de Chaisemartin C, de Chaisemartin L. Bacille Calmette-Guérin Vaccination in Infancy Does Not Protect Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evidence From a Natural Experiment in Sweden. *Clin Infect Dis*. 2020;2019(Xx):1-5.
  67. Lindestam Arlehamn CS, Sette A, Peters B. Lack of evidence for BCG vaccine protection from severe COVID-19. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(41):25203-4.
  68. Berg MK, Yu Q, Salvador CE, Melani I, Kitayama S. Mandated bacillus calmette-guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. *Sci Adv*. 2020;6(32):1-8.

## ANEXOS

### Anexo 1. Resumen de los ensayos clínicos incluidos en esta síntesis

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
Valorar la seguridad y efectividad de la vacuna mRNA-1273 en personas mayores de 56 años (19).	Estados Unidos Sept/2020	Moderna National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Ensayo clínico fase 1, abierto, no aleatorizado, cegamiento al manejo de los datos manejados por un ente externo.  Nº de registro: NCT04283461	Se amplió el ensayo previo (18) para incluir 40 participantes estratificados de acuerdo con la edad en: grupo 1, de 56 a 70 años; y grupo 2, ≥71 años. Se distribuyó cada subgrupo en 2 grupos para recibir dosis diferentes de la vacuna, cada grupo quedó con 10 participantes.	<b>Intervención:</b> dos dosis de la vacuna candidata mRNA-1273, que codifica la glicoproteína de superficie espiculada de prefusión estabilizada de SARS-CoV-2 (S2-P), con 28 días de diferencia, por vía IM. Se realizó escalamiento de la dosis, en 2 grupos que recibirían la dosis de 25 µg o de 100 µg, en cada subgrupo estratificado por edad.  <b>Comparador:</b> entre las dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>La media de la edad fue 68.7 años y 48% fueron hombres. Un participante del grupo 1 (25 µg) no recibió la segunda dosis dado que presentó una paroniquia con complicaciones secundarias.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los eventos adversos fueron leves a moderados, dosis dependientes (más comunes con la dosis de 100 µg) y más comunes luego de la segunda inmunización. Las reacciones que ocurrieron en más del 50% de participantes luego de la segunda dosis fueron: fatiga, escalofríos, cefalea y mialgias. El dolor en el área de la inyección se presentó en el 100% de participantes que recibieron la segunda dosis de 100 µg.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La respuesta de unión de anticuerpos (Ac) específicos medida por ELISA, incrementó rápidamente luego de la primera dosis de la vacuna, y esta esta unión fue proporcional a la dosis utilizada. En el día 57 con la dosis de 25 µg, el grupo 1 tuvo título de medias geométricas (TMG) de 323,945 y el grupo 2 de 1,128,391. Entre los que recibieron la dosis de 100 µg, el TMG fue 1,183,066 y 3,638,522, respectivamente para cada grupo.</li> <li>Luego de la segunda dosis de vacunación, se detectó actividad de anticuerpos neutralizantes (AcN) por los múltiples métodos en todos los participantes evaluados (PsVNA<sup>6</sup> y 3 métodos para neutralizar el virus vivo: nLuc HTNA<sup>7</sup>, FRNT-mNG<sup>8</sup> y PRNT<sup>9</sup> del SARS-CoV-2 vivo)</li> <li>La respuesta de unión de Ac y AcN fue similar a la reportada previamente entre los participantes de 18 a 55 años que recibieron la vacuna, y sobre la mediana del panel de control de aquellos que donaron suero de convaleciente (n=38), con una fuerte respuesta de células CD4 tipo Th1.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> En este pequeño estudio con adultos mayores, los efectos adversos asociados a la vacuna mRNA-1273 fueron de leves a moderados. La dosis de 100 µg indujo títulos de AcN y unión a Ac mayores que la dosis de 25 µg, lo que soporta el uso de la dosis de 100 µg en el ensayo fase III de la vacuna.</p>	Riesgo total de sesgos: <b>ALTO</b>

<sup>6</sup> PsVNA: Siglas en inglés para *infección de una sola ronda con pseudovirus (lentivirus reportero pseudotipado)*

<sup>7</sup> nLuc HTNA: Siglas en inglés para el *ensayo de neutralización de alto rendimiento con nanoluciferasa de SARS-CoV-2*

<sup>8</sup> FRNT-mNG: Siglas en inglés para la *prueba de neutralización de reducción de enfoque mNeonGreen*

<sup>9</sup> PRNT: Siglas en inglés para el *ensayo de prueba de neutralización de reducción de placa*

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
Valorar la seguridad y efectividad de la vacuna mRNA-1273 en personas entre 18 y 55 años (18).	Estados Unidos Julio/2020	Moderna National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Ensayo clínico fase 1, abierto, no aleatorizado, cegamiento al manejo de los datos manejados por un ente externo.  Nº de registro: NCT04283461	45 participante sanos, entre 18 y 55 años, fueron reclutados. Se distribuyeron en 3 grupos para recibir dosis diferentes de la vacuna, con 15 participantes en cada grupo.  Los participantes no fueron tamizados para infección previa por SARS-CoV-2 ni por serología ni por RT-PCR	<b>Intervención:</b> dos dosis de la vacuna candidata mRNA-1273, que codifica la glicoproteína de superficie espiculada de prefusión estabilizada de SARS-CoV-2 (S2-P), con 28 días de diferencia, por vía IM. Se realizó escalamiento de la dosis, usando 3 grupos que recibirían 25 µg, 100 µg o 250 µg  <b>Comparador:</b> entre las dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>La media de la edad fue 33±5 años y 49% fueron de sexo masculino.</li> <li>Tres participantes no recibieron la segunda vacunación y no tienen datos de inmunogenicidad al día 36, 43 y 57 (uno en el grupo de 25 µg por urticaria en Msls posterior a la vacunación, y los otros dos, uno en el grupo de 25 µg y otro de 250 µg, perdieron la ventana de vacunación).</li> <li>En 3 casos no se recolectaron las muestras en los puntos del tiempo predefinidos (2 participantes en el grupo 250 µg, y uno en el grupo de 100 µg).</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Luego de la primera vacunación, entre el 33% y 67% presentaron eventos adversos leves a moderados, siendo más comunes a las dosis de 100 µg (67%) y 250 µg (53%), y luego de la segunda inmunización (desde 54% y aumentando 100% en las dosis de 100 µg y 250 µg). Las reacciones que ocurrieron en más de la mitad de los participantes fueron: fatiga, escalofríos, cefalea, mialgias, dolor en el área de la aplicación. Tres participantes (21%) luego de la segunda dosis de 250 µg presentaron uno o más eventos graves (elevación de lipasa, descenso de HB, fiebre muy alta, malestar que requirió a tratamiento intrahospitalario)</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La respuesta de unión de Ac fue proporcional a la dosis utilizada luego de la primera vacunación (ELISA día 29 contra Ac anti-S2-P<sup>10</sup> TMG de 40,227 con 25 µg; 109,209 con 100 µg y 213,526 con 250 µg). Luego de la segunda inmunización, los títulos se incrementaron (ELISA día 57, TMG de 299,751; 782,719 y 1.192,154, para cada grupo) y estos fueron mayores a los detectados en as muestras de plasmas de convalecientes usadas como comparador (142,140) (n=41).</li> <li>Luego de la segunda dosis, se detectó actividad de AcN por los 2 métodos en todos los participantes y los valores de AcN fueron dependientes de la dosis. Al día 43, para el PsVNA, los AcN fueron similares a las dosis de 100 µg y 250 µg (media geométrica de la dosis Inhibitoria 50 de 343.8, IC95% 261.2 a 452.7 vs 332.2, IC95% 266.3 a 414.5). Por el ensayo PRNT, al día 43, se detectó actividad neutralizante capaz de reducir la infectividad del SARS-CoV-2 en un 80% o más (PRNT80) en todos los participantes (media geométrica de la respuesta PRNT80 en el grupo de 25 µg= 339.7, IC95% 184.0 a 627.1 vs grupo 100 µg= 654.3, IC95% 460.1 a 930.5). En ambos ensayos, esta respuesta de AcN estuvo en el rango o por encima de las muestras de plasma convaleciente evaluadas (n=41).</li> <li>Las dosis de 25 µg y 100 µg produjeron respuesta de células T CD4 con una fuerte estimulación del perfil de citoquinas tipo Th1 y mínimo del Th2.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> La vacuna mRNA-1273 indujo una respuesta inmune contra SARS-CoV-2 en todos los participantes. No se identificaron problemas de seguridad que limiten el ensayo. Los participantes serán seguidos hasta un año luego de la segunda dosis, para caracterizar las respuestas inmunes humorales y celulares y la duración de la inmunidad</p>	Riesgo total de sesgos: <b>ALTO</b>

<sup>10</sup> Antígeno S2-P: glicoproteína de superficie espicular de prefusión de SARS-CoV-2 estabilizada, un dominio transmembrana y un sitio de clivaje S1-S2 intacto.

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
Valorar la seguridad, tolerabilidad y respuesta inmune de la vacuna mRNA BNT160b1 y BNT160b2 (22).	Estados Unidos Oct/2020	Pfizer BioNTech	Ensayo clínico fase 1, controlado con placebo, con escalación de dosis y con cegamiento al observador, aleatorizado, para definir la vacuna candidata final para continuar los ensayos.  Nº de registro: NCT04368728	195 participantes sanos entre 18 y 55 años (adultos jóvenes) y entre 65 y 85 años (adultos mayores). Los grupos se definieron de acuerdo con la vacuna candidata final participante y las dosis de vacuna. En cada uno de los 13 grupos de 15 participantes, 12 recibieron una de las vacunas y 3 placebo.  <b>Criterios de exclusión:</b> Infección por VIH, VHC o VHB; personas inmunocomprometidas o con enfermedades autoinmunes, aquellos con riesgo aumentado de COVID-19 grave o con diagnóstico previo, clínico o microbiológico de la infección COVID-19, vacunación previa para cualquier coronavirus, aquellos recibiendo cualquier medicación con la intención de prevenir la COVID-19, una prueba serológica IgM y/o IgG para SARS-CoV-2 en la tamización inicial positivas y una prueba de amplificación para ácido nucleico de SARS-CoV-2 positiva en hisopado nasal, 24 horas antes de la vacunación en el estudio.	<b>Intervenciones:</b> Dos vacunas de mRNA con nucleósidos modificados, formuladas con nanopartículas lipídicas: <u>BNT162b1</u> : codifica el dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés) de la glicoproteína de superficie espiculada del SARS-CoV-2 trimerizada. <u>BNT162b2</u> : codifica la longitud completa de la proteína de superficie espiculada de SARS-CoV-2 anclada en la membrana, estabilizada en la conformación de prefusión. Los grupos (por vacuna y edad), recibieron las siguientes dosis para cada vacuna: Dosis 1: 10 µg Dosis 2: 20 µg Dosis 3: 30 µg Dosis 4: 100 µg. Todos los participantes recibieron dos inmunizaciones separadas por 21 días, excepto el grupo con la dosis de 100 µg de BNT162b1 que recibió una dosis. Se administraron inyecciones de 0.5 ml vía IM en el músculo deltoides.  <b>Comparador:</b> Placebo (inyección de 0.5 ml)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las mujeres fueron 43% en los adultos jóvenes y 71% en los adultos mayores. La mediana de edad entre los jóvenes fue de 35 y 37 años para la BNT162b1 y la BNT162b2, y entre los participantes mayores de 69 y 68 años, respectivamente.</li> <li>La mayoría de los participantes fueron blancos o no-hispanos (entre 67 a 100%). Los hispanos fueron 2 (3%) en el grupo de jóvenes y 1 (2%) en el grupo de adultos mayores para BNT162b1 y 2 (4%) en el grupo de jóvenes, sin adultos mayores en el de BNT162b2.</li> <li>En dos muestras de suero del grupo de dosis de 30 µg de BNT162b2, en de adultos jóvenes, se tomaron fuera de la ventana de tiempo especificada y se excluyeron del análisis de inmunogenicidad.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BNT162b2 se asoció con una menor incidencia y gravedad de reacciones sistémicas que BNT162b1, principalmente en los adultos mayores. Tanto las reacciones locales como sistémicas fueron dependientes de la dosis, más comunes posterior a la segunda inmunización, generalmente de intensidad leve a moderada y transitorias.</li> <li>El dolor en el sitio de la aplicación fue la reacción local más común para ambas vacunas. En el grupo de jóvenes que recibieron la BNT162b1 se presentó, luego de la primera y segunda inmunización, en el 58% y en el 83% de participantes con la dosis 1, en el 75% y en el 92% con la dosis 2 y en el 100% con ambas aplicaciones de la dosis 3. En el grupo de adultos mayores que recibieron la BNT162b1, se presentó con la dosis 1 en el 58% y 67% (inmunización 1 y 2), y con las dosis 2 y 3 en el 92% y 75%, para ambas inmunizaciones. Solo se presentó enrojecimiento con la dosis de 30 µg de BNT162b1 y edema con las dosis de 20 µg y 30 µg, que disminuyó luego de la segunda inmunización en ambos grupos.</li> <li>Para BNT162b2, el dolor en el sitio de la aplicación en adultos jóvenes tuvo un comportamiento similar después de cada inmunización a las 3 dosis. Para los adultos mayores se presentó un menor efecto y más leve con la dosis 1 (33% en ambas inmunizaciones), con la dosis 2 (58% en ambas inmunizaciones), y con la dosis 3 (75% y 67% para cada inmunización), sin otras reacciones locales. Ninguno de los pacientes reportó reacciones grado 4.</li> <li>Los eventos sistémicos con la BNT162b2 fueron más leves que con la BNT162b1. Un 17% de participantes entre 18 y 55 años y un 8% de los ≥ 65 años presentaron fiebre (≥38.0 a 38.9°C) luego de la segunda dosis de 30 µg de BNT162b2, comparados con 75% y 33% de participantes luego de la segunda dosis de 30 µg de BNT162b1. Sin embargo, los adultos mayores presentaron con mayor frecuencia fatiga y cefalea, luego de la primera o segunda inmunización con BNT162b1. Los síntomas sistémicos graves como fatiga, cefalea, escalofríos, artralgias y mialgias se reportaron en un pequeño número de participantes jóvenes, pero no se reportaron en adultos mayores que recibieron la BNT162b2. Ningún paciente presentó eventos sistémicos grado 4. El uso de medicación antipirética o para el dolor aumento proporcionalmente a la dosis de la vacuna y fue menor para BNT162b2.</li> <li>Se reportaron eventos adversos por un 50% de los participantes jóvenes y un 17% de los adultos mayores que recibieron 30 µg de BNT162b1, comparado con 8% en los que recibieron placebo. De los participantes que recibieron la dosis de 30 µg de BNT162b2, 25% de los jóvenes reportaron eventos adversos y ninguno de los mayores de 65 años. No se reportaron eventos adversos potencialmente fatales o que ameritarán suspender el estudio.</li> </ul>	Riesgo total de sesgos: <b>BAJO</b>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
						<ul style="list-style-type: none"> <li>El mayor cambio con respecto al laboratorio basal fue una linfopenia transitoria, no asociada a manifestaciones clínicas</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tanto en los adultos jóvenes como en los mayores, las 2 vacunas candidatas mostraron unos TMG neutralizantes para SARS-CoV-2 que fueron dosis dependientes y similares o mayores a los TMG del panel de muestras de suero de convaleciente de SARS-CoV-2. Tanto las respuestas de Ac IgG específicos de antígeno como las de AcN a la vacunación con las dosis de 10 µg a 30 µg de ambas vacunas fueron estimuladas por la segunda inmunización en los dos grupos de edad.</li> <li>Ambas vacunas mostraron menores respuestas de Ac en los participantes mayores de 65 años, comparados con los más jóvenes. Además, las dosis mayores parecen estimular más la respuesta de Ac.</li> <li>Los mayores títulos de AcN se dieron al día 28 o 35, y este comportamiento fue similar al observado para los títulos de neutralización al 50% y 90%. Así, con la medición a los días 28 y 35 en aquellos que recibieron la dosis de 30 µg de ambas vacunas, los TMG para la neutralización al 50% fueron entre 1.7 y 4.6 veces mayores entre los adultos jóvenes y entre 1.1 y 2.2 veces mayores entre los adultos mayores, que los obtenidos en las muestras de suero de convalecientes.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> Los datos de seguridad e inmunogenicidad en EE. UU para este ensayo clínico fase 1 de las dos vacunas candidatas en adultos jóvenes y mayores, sumado a un análisis interino previo de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna BNT162b1 en adultos jóvenes realizado en Alemania y EE. UU, apoyan la selección de la vacuna BNT162b2 para avanzar en los ensayos fase 2 y 3 en la evaluación de seguridad y eficacia.</p>	
Valorar la respuesta inmune de la vacuna mRNA BNT160b1 (21)	Alemania Sept/2020	Pfizer BioNTech	Ensayo clínico fase 1/2, abierto, no aleatorizado, con un diseño de escalación/ descalación de dosis  Nº de registro: NCT04380701	60 individuos sanos entre 18 y 55 años, con criterios de exclusión ya mencionados en el estudio previo, se dividieron en 5 grupos de 12 participantes, cada uno recibiendo una dosis diferente de la vacuna.	<b>Intervención:</b> dos dosis de la vacuna BNT162b1 (20), separadas por 21 días, en los grupos asignados a recibir 1 µg, 10 µg, 30 µg, o 50 µg, por vía IM en el músculo deltoides. 12 participantes recibieron solo una dosis de 60 µg al día 1.  <b>Comparador:</b> entre dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los participantes fueron 50% hombres y 50% mujeres no embarazadas, y la media de la edad 41 años (rango 18 a 55). Los datos del análisis preliminar se enfocaron en inmunogenicidad.</li> <li>Un participante del grupo de 10 µg y uno del de 50 µg abandonaron el estudio antes de la segunda vacunación (retiro del consentimiento y razones privadas no asociadas al medicamento).</li> <li>Las dosis desde 1 hasta 50 µg de BNT162b1 llevaron a una fuerte respuesta de células T CD4+, T CD8+ y de Ac, con concentraciones de IgG unidas al RBD por encima de aquellas en las muestras del panel de suero de convaleciente.</li> <li>Al día 43, los TMG para AcN fueron 0.7 veces (1 µg) a 3.5 veces (50 µg) mayores que los del panel de suero de convaleciente.</li> <li>Los sueros inmunizados neutralizaron el pseudovirus de forma adecuada, con diversas variantes de la proteína de superficie espicular de SARS-CoV-2.</li> <li>La mayoría de los participantes tuvieron una respuesta tipo Th1, seguida de la activación de las células T CD4 + y CD8 + específicas para RBD. El interferón (IFN)-γ se produjo en una alta proporción de las células T CD4+ y CD8+ específicas para RBD.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> La fuerte respuesta de Ac específica para RBD, de células T y una respuesta de citoquinas favorable inducida por la vacuna de mRNA BNT162b1 sugieren múltiples mecanismos que pueden ser protectores contra la COVID-19.</p>	Riesgo total de sesgos: <b>ALTO</b>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
Valorar la seguridad, tolerabilidad y respuesta inmune de la vacuna mRNA BNT160b1 (20).	Estados Unidos Agosto/2020	Pfizer BioNTech	Ensayo clínico fase 1/2, controlado con placebo, con escalación de dosis y con cegamiento al observador, aleatorizados a recibir 2 dosis de la vacuna.  Nº de registro: NCT04380701	45 individuos sanos entre 18 y 55 años, aleatorizados a recibir 2 dosis de la vacuna. 12 participantes recibieron escalación de dosis (10 µg y 30 µg) al día 1 y 21; 12 participantes recibieron una dosis de 100 µg al día 1; y 9 participantes recibieron placebo.  <b>Criterios de exclusión:</b> los mismos del estudio fase I reportado (22).	<b>Intervención:</b> vacuna BNT162b1 (vacuna de mRNA con nucleósidos modificados, formulada con nanopartículas lipídicas, que codifica el dominio de unión al receptor (RBD) <sup>11</sup> de la glicoproteína de superficie espiculada trimerizada del SARS-CoV-2), en 2 dosis separadas por 21 días de 10 µg o 30 µg, o 1 dosis única de la vacuna de 100 µg, por vía IM en el músculo deltoides.  <b>Comparador:</b> Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los participantes fueron hombres (51.1%) y mujeres no embarazadas (48.9%), con una media de la edad de 35.4 años (rango de 19 a 54 años)</li> <li>La segunda dosis de la vacuna con 100 µg no se administró debido al incremento de la reactogenicidad, sin incremento de la inmunogenicidad, al compararse con la dosis de 30 µg.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las reacciones locales o sistémicas fueron dosis dependientes, más comunes posterior a la segunda aplicación y, en general, de leves a moderadas y transitorias. La reacción local en el sitio de la aplicación fue común luego de la primera vacunación y dependiente de la dosis (58.3% con 10 µg vs 100.0% con 30 µg y 100 µg), aumentando luego de la segunda vacunación (83.3% con 10 µg vs 100.0% con 30 µg). Entre las reacciones sistémicas más comunes se encontraron la fatiga y la cefalea, que fueron reportadas más en los grupos de BNT162b1, comparados con el placebo. Además, se documentaron mialgias, artralgias, escalofríos y fiebre de un día de duración, sólo en el grupo de la intervención. No se reportaron reacciones sistémicas grado 4.</li> <li>Los eventos adversos fueron reportados por 50% de los participantes que recibieron 10 µg y 30 µg, 58.3% de los que recibieron 100 µg, y 11.1% en el grupo de placebo. Dos participantes reportaron eventos adversos graves: fiebre grado 3 (dos días luego de la vacunación) en el grupo de 30 µg y alteraciones del sueño (un día luego de la vacunación) en el grupo de 100 µg. No se reportaron eventos adversos potencialmente fatales.</li> <li>Entre los cambios de laboratorio se identificó linfopenia luego de primera vacunación 8.3%, 45.5%, y 50.0% con 10 µg, 30 µg, y 100 µg; fue leve, transitoria y retorno a valores normales a lo 6 a 8 días (grado 3). Una neutropenia grado 2 se observó 6 a 8 días luego de la segunda vacunación en 2 participantes (10 µg y 30 µg). Ninguno de estos eventos presentó hallazgos clínicos asociados.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las concentraciones de Ac IgG específicos para el RBD y los títulos de AcN para SARS-CoV-2 se evaluaron basales, al día 7 y 21 luego de la primera vacunación con BNT162b1, y al día 7 y 14 luego de la segunda. Ambos aumentaron en suero, dependiendo de la dosis y luego de la segunda vacunación. Las concentraciones medias geométricas (CMG) de unión de Ac IgG específicos al RBD aumentaron 21 días luego de la primera vacunación entre 534 y 1,778 U/mL (todas las dosis), mientras los sueros de convaleciente (38 pacientes con SARS-CoV-2/ COVID-19 con RT-PCR positiva) tuvieron un CMG de 602 U/mL. Siete días luego de la segunda vacunación (10 µg y 30 µg), la CMG de unión de los Ac IgG a la RBD tuvo un incremento entre 4,813 y 27,872 U/mL (solo 10 µg y 30 µg).</li> <li>Las concentraciones de Ac IgG unidos a RBD persistieron elevadas en el último punto del tiempo evaluado (Día 35), en rangos de 5,880 a 16,166 U/mL comparado con 602 U/mL en el panel de sueros de convaleciente.</li> <li>Los TMG de AcN se encontraron 7 días luego de la segunda vacunación (10 µg y 30 µg), alcanzando valores de 168 a 267, con incremento al día 14 días entre 180 (10 µg) y 437 (30 µg), comparados con 94 en los paneles de suero de convaleciente. Los TMG de AcN neutralizantes fueron 1.9 a 4.6 veces mayores</li> </ul>	Riesgo total de sesgos: <b>BAJO</b>

<sup>11</sup> RBD: dominio de unión al receptor por sus siglas en inglés

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
Valorar la seguridad, tolerabilidad y respuesta inmune de la vacuna AZD1222/ Covishield (previamente ChAdOx1) (23)	Reino Unido Julio/2020	Universidad de Oxford AstraZeneca	Ensayo clínico fase 1/2 controlado, con cegamiento único en 5 centros del Reino Unido.  Nº de registro: NCT04324606	1077 participantes adultos sanos entre 18 y 55 años sin historia de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y sin síntomas similares a COVID-19 fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir la intervención (543) o el control (534), entre el 23 de abril y el 21 de mayo.  10 participantes fueron asignados de forma no aleatoria y sin cegamiento, a recibir un esquema de dos dosis en el grupo que recibió una primera vacunación	<b>Intervención:</b> vector de adenovirus de chimpancé que expresa la proteína de superficie espiculada del SARS-CoV-2 (ChAdOx1 nCoV-19) a una dosis de $5 \times 10^{10}$ partículas virales en una dosis única IM.  <b>Comparador:</b> Vacuna conjugada para el meningococo (MenACWY) dosis única IM.	que los del panel de muestras de suero de convalecientes que tuvieron COVID-19. <ul style="list-style-type: none"><li>El seguimiento continuará para todos los participantes por 6 meses para recolección de eventos adversos potencialmente fatales, y para valorar infección COVID-19, medidas de inmunogenicidad y tipo de inmunidad durante dos años.</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>La mediana de la edad de los participantes fue 35 años (RIC<sup>12</sup> de 28-44 años), 49.8% fueron mujeres y la mayoría (90.9%) fueron blancos, sin diferencias entre los grupos. 56 participantes del grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 57 del MenACWY recibieron paracetamol profiláctico. Se reportan hallazgos preliminares.</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Las reacciones locales y sistémicas fueron más comunes en el grupo que recibió ChAdOx1 nCoV-19, al día siguiente de la vacunación y muchas disminuyeron con el uso de paracetamol profiláctico, incluyendo dolor leve a moderado en el área de aplicación (67% vs 50%), sensaciones febriles (51% vs 36%), escalofríos (56% vs 27%), mialgias (60% vs 48%) y malestar (61% vs 48%) (mejoría para todos <math>p &lt; 0.05</math>). La fatiga (70% vs 48%) y la cefalea (68% vs 61%) fueron las reacciones sistémicas más comúnmente reportadas en ambos grupos y no variaron con el uso de paracetamol. No se encontraron eventos adversos potencialmente fatales relacionados con la aplicación de ChAdOx1 nCoV-19.</li><li>Las reacciones en el grupo que recibió la segunda vacunación al día 28, parecieron menos intensas, a pesar del bajo número de participantes (n=10).</li><li>Se observaron cambios hematológicos desde el inicio (neutropenia) en 25 (46%) de 54 participantes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19, en comparación con tres (7%) de 44 participantes en el grupo MenACWY.</li></ul> <b>Inmunogenicidad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>El pico de la respuesta de Ac IgG unidos a la proteína de superficie espicular de SARS-CoV-2 fue al día 28 (mediana 157 unidades ELISA -EU-, RIC 96–317; n=127) y permaneció elevada al día 56 (mediana 119 EU, RIC 70–203; n=43). Esta aumentó luego de la segunda inmunización (mediana 639 EU, RIC 360–792; n=10).</li><li>La respuesta de AcN contra SARS-CoV-2 fue detectada al día 28, en 32 (91%) de 35 participantes luego de una dosis única de la vacuna en la medición por microneutralización (MNA) al 80% (mediana de los títulos 51, RIC 32–103), y en 35 (100%) de los participantes en la medición de la MNA al 50% con una mediana de títulos de 218 (RIC 122–395). Luego de la segunda inmunización, todos los participantes tuvieron actividad neutralizante. La respuesta de AcN por los ensayos de neutralización de pseudovirus (PseudoNA) y de Marburg se correlacionaron con los títulos de AcN realizados por ensayos de virus vivos y por ELISA (PseudoNA <math>R^2=0.53</math> and Marburg VN <math>R^2=0.67</math>; ambos <math>p &lt; 0.001</math>).</li><li>La vacuna indujo una respuesta de Ac en rango similar a la inmunidad natural medida en 180 muestras de suero de convaleciente (172 pacientes con RT-PCR positiva y 8 trabajadores de la salud asintomáticos).</li><li>En el grupo de intervención, la respuesta mediada por células T productoras de IFN-<math>\gamma</math> específicas contra la proteína de superficie espicular de SARS-CoV-2</li></ul>	Riego total de sesgos: <b>BAJO</b>

<sup>12</sup> RIC: Rango intercuartílico

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
						<p>(medida por ELISpot) tuvieron el pico al día 14 (mediana de 856 células formadores de puntos por millón de PBMCs<sup>13</sup>, RIC 493–1802; n=43), con una disminución a 424 (RIC 221–799, n=43) al día 56 luego de la vacunación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No hubo diferencias en la respuesta entre quienes recibieron paracetamol y quienes no lo recibieron.</li> </ul> <p><b>Limitaciones:</b> Poco tiempo de seguimiento hasta la fecha de reporte, pequeño número de participantes en el grupo que recibió segunda dosis, diseño con cegamiento único, aunque el personal que realizó las evaluaciones clínicas y de laboratorio todos permanecieron cegados. Limitación de la generalización</p>	
Seguridad y respuesta inmune a la vacuna Ad5-nCoV (25)	China Julio/2020	Cansino Biologics	<p>Ensayo clínico fase 2, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en un solo centro de Wuhan, China.</p> <p>Nº de registro: NCT04341389</p>	<p>508 adultos con 18 años o mayores, VIH negativos (confirmado por un kit comercial) y sin historia previa de infección por SARS-CoV-2 evaluada al inicio del estudio con una prueba rápida en sangre para el virus.</p>	<p><b>Intervención:</b> Vacuna con el vector Ad5 con defecto en la replicación, expresando la longitud completa del gen de la proteína espiga de la cepa Wuhan-Hu-1</p> <p>Grupo 1: Vacuna Ad5-nCoV a una dosis de <math>1 \times 10^{11}</math> partículas virales por ml (n=253)</p> <p>Grupo 2: Vacuna Ad5-nCoV a una dosis de <math>5 \times 10^{10}</math> partículas virales por ml (n=129)</p> <p>Se aleatorizaron en una proporción de 2:1:1 a recibir una dosis IM en el brazo</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo (n= 126)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los participantes fueron 50% hombres, con una media de edad de 39.7 + 12.5 años). Todos completaron las visitas de seguimiento programadas de seguridad en los 28 días posteriores a la vacunación y se tomaron muestras de sangre a los días 0 y 28, 506/508 donaron muestras al día 14.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En los grupos 1 y 2, los Ac IgG específicos de la RBD medidos por ELISA tuvieron un pico en 656.5 (IC 95% 575.2–749.2) y 571.0 (467.6–697.3), con tasas de seroconversión al día 28 de 96% y 97%, respectivamente.</li> <li>Ambas dosis de la vacuna indujeron respuesta de AcN significativas al SARS-CoV-2 vivo, con TMG de 19.5 (IC 95% 16.8–22.7) en el grupo 1 y 18.3 (14.4–23.3) en el grupo 2. La seroconversión a una respuesta de AcN contra el SARS-CoV-2 medida a los 28 días de la vacunación, ocurrió en 148/253 participantes (59%, IC95% 52–65) del grupo 1 y 61/129 (47%, IC 95% 39–56) del grupo 2. Los TMG para respuesta de AcN al ensayo de neutralización con pseudovirus fueron 61.4 (IC95% 53.0–71.0) en el grupo 1 y 55.3 (IC95% 45.3–67.5) en el grupo 2, con seroconversión en 214 (85%, IC 95% CI 80–89) y 107 (83%, IC 95% 76–88) participantes, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre las dosis en la respuesta a AcN al virus vivo o al pseudovirus.</li> <li>266/508 participantes (52%) tuvieron alta inmunidad preexistente y 242/508 baja inmunidad preexistente, al vector Ad5. Los niveles de Ac específicos por ELISA y de AcN fueron aproximadamente 2 veces más altos en los participantes con baja inmunidad preexistente, comparados con los de alta inmunidad preexistente al vector.</li> <li>El incremento de la edad se encontró como un factor independiente con impacto negativo en la producción de Ac específicos (p=0.0018) y AcN contra el virus vivo (p&lt;0.0001) o el pseudovirus (p=0.046).</li> <li>El análisis estratificado por edad encontró que los participantes de 55 años o mayores tuvieron una respuesta a Ac relativamente más baja en ambos grupos, aunque los Ac contra el RBD por ELISA y los AcN al día 28 eran todavía significativos con respecto a los que recibieron placebo.</li> <li>Respuestas específicas para IFN <math>\gamma</math> y por ELISpot luego de la vacunación se observaron en 227/253 participantes (90%, IC95% 85–93) en el grupo 1 y en 113/129 (88%, IC95% 81–92) en el grupo 2, al día 28, sin diferencias significativas entre las dosis utilizadas.</li> </ul>	<p>Riego total de sesgos: <b>BAJO</b></p>

<sup>13</sup> PBMCs: Sigla en inglés para células mononucleares de sangre periférica

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
						<p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones adversas, la mayoría de leves a moderadas, se reportaron en 183 de 253 participantes en el grupo 1 (72%) y en 96 de 129 en el grupo 2 (74%), mucho más que en el grupo de placebo (37%, p&lt;0.0001). Entre las sistémicas las más comunes se encontró fatiga (42% vs 34%), fiebre (32% vs 16%), cefalea (29% vs 28%). De las reacciones locales, la más común fue el dolor en el sitio de aplicación (57% vs 56%)</li> <li>Reacciones adversas graves fueron reportadas en 24 de 253 participantes en el grupo 1 (9%) y 1 de 129 participantes en el grupo 2 (1%). La reacción adversa grado 3 más comúnmente reportada fue fiebre (8%, 20 de 253 del grupo 1 vs 1%, 1 de 129 del grupo 2). Estas fueron limitadas y se resolvieron en 72 a 96 horas sin medicamentos. No se reportaron eventos adversos serios.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> La vacuna COVID-19 con vector de Ad5 a la dosis de <math>5 \times 10^{10}</math> partículas virales, es segura e induce respuestas inmunes significativas en la mayoría de los receptores de la vacuna con una sola dosis.</p>	
Tolerancia, seguridad y respuesta inmunológica a la vacuna Ad5-nCoV (24)	China Mayo/2020	Cansino Biologics	Ensayo clínico fase 1, abierto, no aleatorizado, con escalamiento de dosis, en un solo centro en Wuhan, China.  Nº de registro: NCT04313127	108 participantes sanos entre los 18 y 60 años fueron reclutados de forma secuencial y asignados a 3 grupos de dosis. Todos los pacientes en el tamizaje fueron negativos para la prueba rápida en sangre para SARS-CoV-2 (IgG y/o IgM), RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo y tenían una radiografía de tórax sin lesiones sugestivas de COVID-19.	<b>Intervención:</b> Vacuna con el vector Ad5 con defecto en la replicación, expresando la longitud completa del gen de la proteína de superficie espicular de la cepa Wuhan-Hu-1 Grupo 1: $5 \times 10^{10}$ partículas virales (n=36) Grupo 2: $1 \times 10^{11}$ partículas virales (n=36) Grupo 3: $1.5 \times 10^{11}$ partículas virales (n=36) Para administrar una dosis IM de la vacuna.  <b>Comparador:</b> Entre dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>De los participantes 51% fueron hombres y 49% mujeres, con una media de edad de 36.3 años. Todos se incluyeron en el análisis</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Al menos una reacción adversa en los primeros 7 días de la vacunación fue reportada en 30 (83%) de los participantes en los grupos 1 y 2, y en 27 (75%) del grupo 3. La reacción local más común fue dolor en el área de aplicación (58/108, 54%) y las reacciones sistémicas más comunes fueron fiebre (50/108, 46%), fatiga (47/108, 44%), cefalea (42/108, 39%), y mialgias (18/108, 17%). La mayoría de las reacciones adversas que se reportaron en todos los grupos de dosis fueron leve o moderadas en gravedad. No se identificaron eventos adversos potencialmente fatales en los 28 días luego de la vacunación.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los Ac IgG específicos contra el RBD de SARS-CoV-2 medidos por ELISA y los AcN (ensayos de neutralización del virus vivo y pseudovirus) aumentaron significativamente al día 14 y tuvieron su pico al día 28, luego de la vacunación</li> <li>La respuesta de células T específicas (medida por ELISpot y citometría de flujo) tuvo su pico al día 14 posterior a la vacunación</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> La vacuna COVID-19 con vector de Ad5 fue tolerada y produjo inmunogenicidad al día 28 luego de la vacunación, con un pico de la respuesta humoral para SARS-CoV-2 al día 28 y respuesta específica de las células T al día 14.</p>	Riesgo total de sesgos: <b>ALTO</b>
Seguridad, tolerabilidad y respuesta inmunológica a la vacuna Sputnik V (26).	Rusia Sept/2020	Gamaleya Acellena Contract Drug Research and Development	Dos ensayos clínicos fase 1/2, abiertos, no aleatorizados, en 2 hospitales de Rusia  Nº de registro: NCT04436471 NCT04437875	76 voluntarios sanos, entre los 18 y 60 años, se reclutaron para los 2 estudios (n=38 para cada uno), con pruebas serológicas IgG e IgM para SARS-CoV-2 y RT-PCR para SARS-CoV-2 negativos	<b>Intervención:</b> Vacuna para COVID-19 heteróloga con 2 componentes: un vector de adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y un vector de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5). Ambos cargan el gen de la glicoproteína de superficie espiculada de SARS-CoV-2 (rAd26-S y rAd5-S). Una dosis completa de la vacuna contiene $10^{11}$ partículas virales de ambos adenovirus recombinantes y todos los participantes recibieron la	<ul style="list-style-type: none"> <li>De los participantes, 70% fueron hombres, con una media de edad en el ensayo 1 de 26.4 y en el ensayo 2 de 26.7 años.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ambas vacunas fueron seguras y bien toleradas. Los eventos adversos en general fueron leves, los más comunes fueron el dolor en el lugar de aplicación (58%), hipertermia (50%), cefalea (42%), astenia (28%), mialgias y artralgias (24%). No se detectaron eventos adversos potencialmente fatales.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos los participantes produjeron Ac contra la glicoproteína de superficie espiculada de SARS-CoV-2. Al día 42, los títulos de IgG específicos para el RBD fueron 14,703 para la formulación congelada y 11,143 para la liofilizada.</li> <li>AcN fueron 49.25 con la formulación congelada y 45.95 con la liofilizada con una tasa de seroconversión del 100%.</li> <li>La respuesta mediada por células se detectó en todos los participantes al día 28, con una mediana de la proliferación celular de 2.5% para las CD4+ y 1.3% para</li> </ul>	Riesgo total de sesgos: <b>ALTO</b>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
					<p>dosis plena. Se evaluaron las formulaciones congelada y liofilizada de la vacuna.</p> <p><b>Fase I:</b> Se administro IM al día 0 una dosis de rAd26-S (n=9) o una dosis de rAd5-S (n=9)</p> <p><b>Fase II:</b> Inicio 5 días luego de la vacunación fase 1, se administró por vía IM una vacuna de refuerzo primario, con rAd26-S administrado el día 0 (días 5 luego de la primera vacuna) y rAd5-S el día 21 (n=20)</p> <p><b>Comparador:</b> Entre dosis</p>	<p>las CD8+ con la formulación congelada y de 1.3% para las CD4+ y 1.1% para las CD8+ con la liofilizada.</p> <p><b>Conclusión:</b> Vacuna para COVID-19 basada en los vectores rAd26 y rAd5 tiene un perfil de seguridad bueno e induce una fuerte respuesta humoral y celular en los participantes.</p>	
<p>Seguridad y respuesta inmune de la vacuna JNJ-78436735 (previamente conocida como Ad26.COV2.S) (27)</p> <p><i>Preimpreso</i></p>	<p>Bélgica Estados Unidos Sept/2020</p>	<p>Johnson &amp; Johnson</p>	<p>Ensayo clínico fase 1/2a multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego</p> <p>Nº de registro: NCT04436276</p>	<p>405 participantes entre 18–55 años (Cohorte 1a) y 405 participantes mayores de 65 años (Cohorte 3) fueron elegibles. Todos fueron tamizados negativos para COVID-19 por realización de RT-PCR en muestras nasales y por las pruebas serológicas para la detección de infección previa, permitiendo un máximo de 25 paciente positivos entre las 2 cohortes. Se dividieron en 3 grupos según la dosis a recibir:</p> <p>Dosis 1: 5x10<sup>10</sup> partículas virales (pv) (n= 152 cohorte 1, n=10 cohorte 1b, n=156 cohorte 3)</p> <p>Dosis 2: 1x10<sup>11</sup>pv (n=148 cohorte 1, n= 10 cohorte 1b, n=158 cohorte 3)</p> <p>Dosis 3: placebo (n=77 cohorte 1, n=7 cohorte 1b, n= 80 cohorte 3)</p> <p>La cohorte 1b estaba conformada por 25 pacientes de la cohorte</p>	<p><b>Intervenciones:</b> Ad26.COV2. S es un vector Ad26 recombinante con replicación incompetente que codifica la proteína de longitud completa y la proteína SARS-CoV-2 S (superficie espicular) estabilizada, derivada del primer aislado clínico de la cepa de Wuhan</p> <p>En ambas cohortes los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir una o 2 inmunizaciones (con 8 semanas de diferencia) de la vacuna a dosis de 5x10<sup>10</sup> (dosis 1) o 1x10<sup>11</sup> (dosis 2) partículas virales (pv) o placebo (1:1:1:1 por grupo de edad):</p> <p>Grupo 1: 5x1010pv/5x1010 pv Grupo 2: 5x1010pv/placebo Grupo 3: 1x1011pv /1x1011pv Grupo 4: 105 1x1011pv/placebo</p> <p><b>Comparador:</b> Grupo 5: placebo/placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se reportan resultados de inmunogenicidad y seguridad provisionales, posterior a la 1ra dosis, de 81 participantes de la cohorte 1a (muestra objetivo n = 375), de seguridad para los 25 participantes de la cohorte 1b y de seguridad para 83 participantes de la cohorte 3 con los preliminares de inmunogenicidad para los primeros 15 participantes de esta cohorte (muestra objetivo n = 375)</li> <li>De los participantes reclutados, 377 fueron vacunados en la cohorte 1a (de 380), 25 en la cohorte 1b (de 25) y 403 para la cohorte 3 (de 405). Todas las cohortes ya recibieron la primera dosis de la vacunación.</li> <li>Las características basales fueron comparables entre los grupos</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b> Analizada con cegamiento de los datos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En las cohortes 1 y 3, se observaron eventos adversos locales en el 58% y 27% de participantes, respectivamente, siendo el más frecuente dolor en el sitio de aplicación. Los eventos adversos sistémicos reportaron en 64% y 36% de participantes, siendo los más comunes fatiga, cefalea y mialgias. La fiebre ocurrió en ambas cohortes en el 19% de participantes (5% grado 3) en la cohorte 1 y 4% (0% grado 3) de aquellos en la cohorte 3, fue generalmente leve y resolvió en 1 a 2 días luego de la vacunación.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b> Análisis sin cegamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Luego de una dosis, la tasa de seroconversión en el ensayo de neutralización con SARS-CoV-2 vivo (concentración inhibitoria 50%, CI50) al día 29 luego de la inmunización en la cohorte 1a alcanzó cerca del 92% con TMG de 214 (IC95% 177- 259) y TMG de 243 (IC 95% 200- 295) para las dosis 1 y 2, respectivamente. Un perfil de inmunogenicidad similar se observó en los primeros 15 participantes de la cohorte 3, donde 100% (6/6) lograron seroconversión con la dosis 1 (TMG de 196, IC95% 69- 560) y 83% (5/6) con la dosis 2 (TMG de 127, IC95% &lt;58- 327).</li> <li>La seroconversión para Ac IgG específicos para la proteína S medidos por ELISA, se observaron en 99% de participantes de la cohorte 1a (TMG 528, IC95% 442- 630 para la dosis 1 y 695, IC95% 596- 810 para la dosis 2), y en 100% (6/6 para ambas dosis) en la cohorte 3 (TMG 507, IC95% 181- 1418 para la dosis 1 y 248, IC95% 122-35 506 para la dosis 2)</li> <li>Se compararon los datos con los de obtenidos de sueros de convalecientes de COVID-19, con TMGs de 522 en 240 muestras analizadas, y sobreposición de los IC 95% al TMG de 241 entre este panel y con ambas cohortes y dosis de la vacuna.</li> </ul>	<p>Riesgo total de sesgos: <b>BAJO</b></p>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
				1 que sirvieron como centinelas antes de la aplicación de las vacunas al resto de participantes de los grupos.		<ul style="list-style-type: none"> <li>En el día 14 posterior a la vacunación, se encontraron respuestas de células CD4+ específicas de la proteína S productoras de perfil de citoquinas Th1 en el 80% y 83% de las subclases de participantes en la cohorte 1a y 3, con bajas respuestas o sin respuestas Th2. Las respuestas de células T CD8+ también fueron fuertes en ambas cohortes para ambas dosis.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> El perfil de seguridad e inmunogenicidad luego de una dosis única de Ad26.COV2.S apoyan el desarrollo clínico de la vacuna a dosis de 5x10<sup>10</sup> pv, como una vacuna potencialmente protectora contra COVID-19.</p>	
Seguridad y respuesta inmune de la vacuna CoronaVaC (31)	China Agosto/ 2020	Sinovac	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo  Nº de registro: NCT04383574	600 individuos sanos entre 18 y 59 años fueron aleatoriamente asignados a recibir la vacuna a 2 dosis diferentes y en 2 esquemas de inmunización diferentes. Todos fueron negativos para alto riesgo epidemiológico de infección por SARS-CoV-2, tuvieron negatividad en las pruebas serológicas para IgG, IgM o RT-PCR para SARS-CoV-2 por hisopado nasofaríngeo, tenían ausencia de fiebre (37º) y no presentaban alergia conocida a los componentes de la vacuna	<b>Intervención:</b> CoronaVac: Vacuna inactivada de SARS-CoV-2. Se dividieron los participantes en 3 grupos (proporción 2:2:1) para recibir Dosis 1: 3 µg/0.5 mL (n=140, con 120 en cada esquema) Dosis 2: 6 µg /0.5mL o placebo (n=140, con 120 en cada esquema) En 2 esquemas de inmunización: al día 0 y 14 (esquema 1) o día 0 y 28 (esquema 2)  <b>Comparador:</b> Placebo (n=120, con 60 en cada esquema)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No hubo diferencias entre los grupos asignados en cuanto a las características basales.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En el esquema 1, la incidencia de reacciones adversas en los grupos de dosis 2, 1 y placebo fue de 35.0%, 33.3% and 21.7%; y en el esquema 2 de 19.2%, 19.2% y 18.3%, respectivamente; sin diferencias significativas entre los grupos de dosis de la vacuna y placebo. CoronaVac fue bien tolerada sin preocupaciones de seguridad asociadas a la dosis. La mayoría de las reacciones adversas fueron solicitadas y leves en severidad. El dolor en el sitio de aplicación fue el evento más frecuentemente reportado (20.3% en el esquema 1 y 10.3% en el esquema 2), seguido de fatiga y fiebre. La mayoría mejoraron en las 72 horas posteriores a la administración de la vacuna. Durante el seguimiento, se presentaron 3 eventos adversos graves no relacionadas con la vacunación (no mencionan cuales). No se observaron reacciones adversas grado 3 o eventos adversos graves.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CoronaVac mostró adecuada inmunogenicidad con la dosis más baja de 3 µg logrando seroconversión en 92.4% de participantes en el esquema 0 y 14 días y 97.4% en el de 0 y 28 días.</li> <li>A los 28 días luego de las 2 dosis de la vacuna, los niveles de AcN variaron entre 23 a 65.4 dependiendo de la dosis y los esquemas de vacunación, con títulos menores a los sueros de convaleciente evaluados en el mismo laboratorio (163.7), aunque no en paralelo. Para los participantes en el esquema 1, los TMG incrementaron a 34.5 (IC 95% 28.5 a 41.8) con la dosis de 6 µg y 27.6 (IC95% 22.7 a 33.5) con la dosis de 3 µg, permaneciendo estables hasta los 28 días luego de la segunda vacunación. Los títulos de AcN en el esquema 2 incrementaron significativamente 28 días después de la segunda dosis, cuando se compararon con los participantes del esquema 1 en cada grupo de dosis. Una tendencia similar se observó con la evaluación de los Ac IgG específicos.</li> <li>La producción de AcN disminuyó significativamente con la edad.</li> </ul> <p><b>Conclusiones:</b> La seguridad e inmunogenicidad de CoronaVac se demostró en ambos esquemas y a las diferentes dosis, lo que apoya el inicio de un ensayo fase 3 para determinar la relación dosis/esquema optimo en los diferentes escenarios.</p>	Riesgo total de sesgos: <b>ALTO</b>
Seguridad y respuesta inmune de la vacuna Inactivada Wuhan/ Sinopharm (28).	China Agosto/ 2020	Wuhan Institute of Biological Products Sinopharm	Ensayos clínico fase 1/2 controlado con placebo, con doble cegamiento  Nº de registro: ChiCTR200003180	96 participantes se asignaron aleatoriamente a 1 de 3 grupos de dosis (fase 1), y 224 adultos fueron aleatorizados a recibir la dosis de 5 µg en 2 esquemas (fase 2). Todos eran adultos	<b>Intervención:</b> Vacuna inactivada para SARS-CoV-2: Fase 1: Los participantes recibieron 3 aplicaciones IM de la vacuna al día 0, 28 y 56: Dosis 1 con 2.5 µg (n=24) Dosis 2: 5 µg (n=24) Dosis 3: 10 µg (n=24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los 320 pacientes aleatorizados tenían una media de edad de 42.8 años, 200 fueron mujeres y todos completaron el seguimiento a los 28 días luego del curso completo de vacunación. Este es un análisis interino de la seguridad y eficacia de la vacuna de un ensayo clínico en curso.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En la fase 1, los efectos adversos en los primeros 7 días ocurrieron en 12.5%, 20.8%, 16.7% y 25.0% de los pacientes con placebo, dosis 1, 2 y 3, respectivamente. En la fase 2, se presentaron en 6.0% y 14.3% en el esquema 1 y placebo, y en 19.0% y 17.9% en pacientes que recibieron el esquema 2 y</li> </ul>	Riesgo total de sesgos: <b>MODERADO</b> (algunas preocupaciones)

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
			9	sanos entre los 18 y 59 años.	<p>Fase 2: La dosis de 5 µg fue aleatorizada a recibirse en 2 esquemas: Esquema 1: Día 0 y 14 (n = 84) Esquema 2: Día 0 y 21 (n = 84)</p> <p><b>Comparador:</b> Fase 1: placebo: adyuvante con hidróxido de aluminio (n=24) Fase 2: Placebo: aluminio solo para los 2 esquemas (n = 28 para cada uno)</p>	<p>placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más comúnmente registradas fueron dolor en el sitio de aplicación (hasta en el 20.8% de pacientes), seguida por fiebre (leve y autolimitada). No se observaron reacciones adversas graves.</p> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En fase 1, los TMG de AcN en las dosis 1, 2 y 3 a los 14 días luego de las 3 aplicaciones fueron de 316 (IC 95%, 218-457), 206 (IC95% 123-343), y 297 (IC95% 208-424), respectivamente. En fase 2, fueron de 121 (IC95% 95-154) y 247 (IC95% 176-345) luego de 14 días de recibir el esquema 1 y el esquema 2, respectivamente. No se detectaron AcN en los grupos placebo. La seroconversión se documentó en el 100% de los pacientes recibiendo las dosis 1 y 3 y en 95.8% de los que recibieron la dosis 2 en fase 1 y en 97.8% en los 2 grupos de la fase 2.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> En este reporte interino de ensayos fase 1 y 2 de una vacuna para COVID-19 inactivada, los pacientes tuvieron baja tasa de eventos adversos y demostraron inmunogenicidad, se esperan resultados al terminar el seguimiento del estudio. La eficacia y eventos adversos a largo plazo se deben valorar en un ensayo fase 3.</p>	
Seguridad y respuesta inmune de la vacuna Inactivada BBIBP-CorV (29).	China Oct/2020	Beijing Institute of Biological Products Sinopharm	<p>Ensayo clínico fase 1/ 2, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado</p> <p>Nº de registro: ChiCTR2000032459</p>	<p>Fase 1: 192 personas sanas entre 18 y 80 años, negativos para Ac IgM/IgG para SARS-CoV-2 en suero al momento de tamizaje, separados en 2 grupos por edad (hasta los 59 años grupo 1 y ≥ de 60 años grupo 2)</p> <p>Fase 2: 448 adultos sanos entre 18 y 59 años se aleatorizaron a recibir la vacuna o placebo en una proporción 3:1, negativos para Ac IgM/IgG para SARS-CoV-2 en suero al momento de tamizaje.</p>	<p><b>Intervenciones:</b> BBIBP-CorV es vacuna de la cepa HB02 (19nCoV-CDC-Tan-HB02) de SARS-CoV-2 purificada, la cual se pasó a las células Vero para generar un stock para la producción de la vacuna, mediante el uso de un nuevo portador en un reactor de cesta.</p> <p>Fase 1: se aleatorizaron por cada grupo de edad a recibir la vacuna a diferentes dosis, en los días 0 y 28, vía IM: Dosis 1: 2 µg (n=24 para grupo 1 y 2) Dosis 2: 4 µg (n=24 para grupo 1 y 2) Dosis 3: 8 µg (n=24 para grupo 1 y 2)</p> <p>Fase 2: En una proporción (1:1:1:1) se asignaron a recibir: Grupo A: 8 µg dosis única (n=84) Grupo B: 4 µg al día 0 y 14 (n=84) Grupo C: 4 µg al día 0 y 21 (n=84) Grupo D: 4 µg al día 0 y 28 (n=84)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En la fase 1, la media de edad de los participantes fue de 53.7 ± 15.6 años, 47% fueron hombres y 53% mujeres. En la fase 2, la media de edad fue de 41.7 años ± 9.9 años, 45% fueron hombre y 55% mujeres.</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fase 1: Al menos una reacción adversa se reportó en los 7 días luego de la inmunización en 42 (29%) de los 144 receptores de la vacuna. La reacción adversa sistémica más común fue fiebre (grupo 1: dosis 1 y 2 con 4%, y dosis 3 con 8%; grupo 2: dosis 3 con 4%). La reacción local más común fue el dolor (24% de receptores de la vacuna vs 6% de los que recibieron placebo). Otras reacciones sistémicas que se presentaron en menos del 3% de los casos fueron fatiga, inapetencia, náuseas, estreñimiento, anormalidades mucocutáneas y vómito. No se encontraron cambios significativos en los laboratorios.</li> <li>Fase 2: Al menos una reacción adversa se reportó en los 7 días luego de la inmunización en 76 (23%) de los 336 receptores de la vacuna (39% en el grupo A, 21% en el grupo B, 18% en el grupo C y 12% en el grupo D). Un receptor de placebo en el grupo C reportó fiebre grado 3 autolimitada. Similar a lo encontrado previamente, la reacción local más común fue dolor en el sitio de aplicación (16% de quienes recibieron la vacuna vs 4% en el grupo placebo) y la reacción sistémica más común la fiebre (2% del total: 1% en el grupo A, 1% en el grupo B, 4% en el grupo C y 2% en el grupo D).</li> <li>Todas las otras reacciones adversas fueron leves a moderadas en intensidad. No se reportaron eventos adversos potencialmente fatales en los 28 días posteriores a la vacunación.</li> </ul> <p><b>Inmunogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fase 1: Los TMG de AcN fueron mayores al día 42 en el grupo 1 (87.7, IC95% 64.5- 118.6 con la dosis 1; 211.2, IC95% 158.9-280.6 con la dosis 2; y 228.7, IC95% 186.1-281.1 con la dosis 3) y en el grupo 2 (80.7, IC95% 65.4-99.6 con la dosis 1, 131.5, IC95% 108-159.7 con la dosis 2 y 170.87, IC95% 133-219.5 con la dosis 3, comparados con el placebo (2 con IC95% 2-2).</li> <li>Fase 2: La vacuna estimuló la producción de AcN con títulos al día 28 significativamente más altos en el grupo B (169.5, IC95% 132.2-217.1), grupo C (282.7, IC95% 221.2-361.4) y grupo D (218, IC95% 181.8-261-3, comparados con</li> </ul>	Riego total de sesgos: <b>BAJO</b>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Aspecto abordado	País Fecha	Desarrollador	Características del estudio	Descripción de la muestra	Aspectos clave de la intervención/comparador	Hallazgos clave	Evaluación de calidad (Rob:2*)
Seguridad y respuesta inmune de la vacuna de subpartículas proteicas de SARS-CoV-2 NVX-CoV2373 (30)	Australia Sept/2020	Novavax	Ensayo clínico fase 1/2 controlado con placebo, aleatorizado con cegamiento de los participantes y observadores a los grupos de asignación  Nº de registro: NCT04368988	131 individuos sanos de dos sitios en Australia, entre 18 y 59 años, se excluyeron participantes con historia de infección por SARS-CoV-2, o una tamización positiva (por RT-PCR para SARS-CoV-2 o por pruebas serológicas por ELISA para IgG o IgM) o personas con alto riesgo exposicional a la infección.  6 participantes se aleatorizaron a recibir la 2 dosis con matriz adyuvante M1. El estos de participantes se dividieron en una proporción 1:1:1:1:1	<b>Comparador:</b> Fase 1: Placebo (n=24 para grupo 1 y 2) Fase 2: Placebo (n= 112 para los 4 esquemas mencionados, es decir 28 por grupo)  <b>Intervención:</b> La vacuna NVX-CoV2373 de nanopartículas recombinantes de SARS-CoV-2, compuesta de la longitud completa de las glicoproteínas triméricas de espiga de SARS-CoV-2 y una matriz adyuvante-M1, que se mezclan antes de ser utilizados. Los participantes recibieron 2 inyecciones IM al día 0 y 21, se agruparon en: Grupo B: Dosis de 5µg con M1 (n= 29, incluyendo 3 centinelas) Grupo C: Dosis de 25 µg sin M1 (n= 25) Grupo D: Dosis de 25 µg con M1 (n=28 incluyendo 3 centinelas) Grupo E: Dosis de 25 µg con M1 en una dosis única con una segunda dosis de placebo (n= 26)  <b>Comparador:</b> Placebo (grupo A, n=23)	el grupo A (14.7, IC95% 11.6-18.8, todos p<0.001). <b>Conclusión:</b> La vacuna inactivada contra SARS-CoV-2, BBIBP-CorV, es segura y bien tolerada a todas las dosis evaluadas y en los 2 grupos de edad. La respuesta humoral contra SARS-CoV-2 se indujo al día 42 en todos los receptores de la vacuna. Dos dosis de inmunización de 4 µg al día 0 y 21 o 0 y 28 logra títulos de AcN mayores que una sola dosis de 8 µg o que una dosis de 4 µg al día 0 y 14.  • No se encontraron diferencias en las características basales de los participantes, 50.4% fueron hombres y la media de la edad fue de 30.8±10.20 años. Todos los pacientes recibieron la primera dosis, pero 3 pacientes no recibieron la segunda (2 del grupo placebo que retiraron el consentimiento aclarando que no presento ningún evento adverso y un paciente del grupo D que presento celulitis como evento adverso no solicitado no relacionado con la vacunación) <b>Seguridad:</b> • No se reportaron eventos adversos potencialmente fatales, la reactogenicidad estuvo ausente o fue leve en la mayoría de los pacientes, siendo más común con el adyuvante y de corta duración (media menor de 2 días) (reacciones locales ausentes o leves 100%, 96%, 89%, 84%, y 88% de los participantes en los grupos A, B, C, D, y E, respectivamente; y las sistémicas en 91%, 92%, 96%, 68%, y 89% de esos mismos grupos). Dos participantes en los grupos D y E presentaron eventos adversos graves (cefalea, fatiga y malestar). Luego de la segunda vacunación, el comportamiento fue similar, un paciente del grupo D presento un evento local grave (induración) y entre 1 a 2 participantes de cada grupo presento eventos sistémicos graves como artralgias y fatiga. Un participante del grupo D presento fiebre leve que duró un día. Los eventos adversos no solicitados fueron leves en la mayoría de los participantes. <b>Inmunogenicidad:</b> • La adición del adyuvante aumento la respuesta inmune, independiente de la dosis, e indujo una respuesta de células T CD4+ tipo Th1 (medido por tinción de citoquinas intracelular). Las 3 dosis con adyuvante indujeron media geométrica de unidades ELISA (MGUE) para Ac IgG específicas de la proteína de superficie espical luego de la primera dosis (1984, 2626, y 3317 MGUE para los Grupos C, D y E), que fueron 10 veces mayores que en aquellos sin adyuvante luego de 21 días de la primera dosis. Asimismo, luego de la segunda dosis, al día 35, las MGUE aumentaron a 63,160 y 47,521 en los grupos C y D, llegando a ser 100 veces mayores que en aquellos sin el adyuvante, títulos que superaron también la media geométrica de los sueros de convalciente en 4 a 6 veces. • Los AcN (medidos por ensayo de neutralización en virus vivo) tuvieron un comportamiento similar, siendo más significativo el aumento luego de la segunda dosis de vacunación, al día 35, donde los grupos C y D (con adyuvante) tuvieron TMG mayores de 100 veces los de los grupos sin adyuvante (195 y 165). Al compararlo con los sueros de convalciente, los niveles de TMG de AcN fueron aproximadamente 4 veces más altos (3906 y 3305 para los grupos C y D) que aquellos de los pacientes ambulatorios sintomáticos con COVID (837) y cercanos a los de los pacientes hospitalizados (7457) <b>Conclusiones:</b> Al día 35 posterior a la vacunación, NVX-CoV2373 parece ser segura, y estimula respuestas inmunes que superan aquellas de los sueros de convalciente de COVID-19. La matriz adyuvante M1 indujo respuestas de células T CD4+ con un fenotipo Th1.	Riego total de sesgos: <b>BAJO</b>

\*La herramienta ROB.2 de Cochrane permite valorar 5 dominios en los ensayos clínicos: 1) el proceso de aleatorización; 2) desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo; 3) datos de desenlaces perdidos; 4) medición de los desenlaces; 5) selección de los resultados reportados. Estos dominios se basan en unas preguntas que califican el riesgo de sesgos en bajo, incierto o alto; con esto se promedia una evaluación general de sesgos con la misma calificación.

## Anexo 2. Resumen recursos en línea utilizados para el desarrollo de esta síntesis

Características del recurso	Tipo de recurso	Ente responsable	País Fecha de publicación o actualización	URL para acceso al recurso	Descripción del recurso
COVID-19 Vaccine tracker -RAPS (33)	Página web	Regulatory Affairs Professional Society (RAPS)	Estados Unidos Noviembre 19 de 2020	<a href="https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker">https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de las características de las vacunas para COVID-19: Nombre, tipo de vacuna, patrocinadores y desarrolladores, financiación, fase de desarrollo y estudios publicados que soportan seguridad y efectividad (si los hay).</li> </ul>
COVID-19 vaccine tracker (40)	Página web	Vaccine Centre at the London School of Hygiene & Tropical Medicine	Reino Unido Noviembre 16 de 2020	<a href="https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/">https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de las características de las vacunas para COVID-19: Nombre, tipo de vacuna, patrocinadores y desarrolladores, financiación, fase de desarrollo y estudios publicados que soportan la seguridad y efectividad de las vacunas (si los hay). Además, gráficas para el seguimiento de las fases de desarrollo y como están evolucionando, y disponibilidad de bases de datos.</li> </ul>
Coronavirus Vaccine Tracker -NY times (41)	Página web	New York times	Estados Unidos Noviembre 20 de 2020	<a href="https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html">https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de las características de las vacunas para COVID-19: Nombre, tipo de vacuna, patrocinadores y desarrolladores, financiación, fase de desarrollo y estudios publicados que soportan seguridad y efectividad (si los hay).</li> </ul>
COVID-19 vaccine tracker (42)	Página web	FasterCures, a center of the Milken Institute	Estados Unidos Noviembre 18 de 2020	<a href="https://www.covid-19vaccinetracker.org">https://www.covid-19vaccinetracker.org</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de las características de las vacunas para COVID-19: Nombre, tipo de vacuna, patrocinadores y desarrolladores, financiación, fase de desarrollo y estudios publicados que soportan la seguridad y efectividad de las vacunas (si los hay). Además, gráficas para el seguimiento de las fases de desarrollo y como están evolucionando, y disponibilidad de bases de datos.</li> </ul>
COVE Study: Participate to Make a World of Difference (43)	Página web	Moderna	Estados Unidos Noviembre 22 de 2020	<a href="https://www.modernatx.com/cove-study">https://www.modernatx.com/cove-study</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos sobre la evolución del ensayo fase III de la vacuna mRNA-1273</li> <li>Protocolo del ensayo clínico completo (publicado el 17 de septiembre de 2020)</li> </ul>
Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study (37)	Página web	Moderna	Estados Unidos Noviembre 16 de 2020	<a href="https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy">https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos del primer análisis interino de la fase III de la vacuna mRNA-1273, que incluyó 95 participantes</li> </ul>
DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines (44)	Página web-Reporte en pdf	World Health Organization (WHO)	Global Octubre 29 de 2020	<a href="https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines">https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de las características de las vacunas: Nombre, tipo, dosis, vía de administración, con enlaces directos a los protocolos y artículos publicados en cada una de las fases de desarrollo (si los dispone).</li> </ul>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Características del recurso	Tipo de recurso	Ente responsable	País Fecha de publicación o actualización	URL para acceso al recurso	Descripción del recurso
Página del ensayo clínico de la vacuna BNT160 (45)	Página Web	Pfizer	Global Septiembre 29 de 2020	<a href="https://www.pfizer.com/science/find-a-trial/search/COVID-19%20vaccine/?distance=1000&amp;items_per_page=10">https://www.pfizer.com/science/find-a-trial/search/COVID-19%20vaccine/?distance=1000&amp;items_per_page=10</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos sobre la evolución del ensayo fase III de la vacuna BNT160.</li> <li>Protocolo del ensayo clínico completo</li> </ul>
Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study (38)	Página web	BioNTech	Estados Unidos Noviembre 9 de 2020	<a href="https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against-covid-19">https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against-covid-19</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resultados de análisis interino en 94 pacientes con COVID-19 confirmado sobre eficacia de la vacuna BNT160b2.</li> </ul>
Protocolo de estudio clínico fase III para AZD1222 (46)	Reporte en pdf	AstraZeneca	Global Septiembre 17 de 2020	<a href="https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf">https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolo del ensayo fase III de la vacuna AZD1222</li> </ul>
Protocolo ensayo clínico ENSEMBLE (47)	Reporte en pdf	Johnson & Johnson	Estados Unidos Septiembre 15 de 2020	<a href="https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol">https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolo de ensayo fase III para JNJ-78436735.</li> </ul>
COVID-19 Media Hub (34)	Página web	Johnson & Johnson	Estados Unidos Octubre 23 de 2020	<a href="https://www.jnj.com/coronavirus/media-center">https://www.jnj.com/coronavirus/media-center</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recursos sobre los avances en ensayos clínicos de vacunas y otro tipo de respuestas para COVID-19 realizadas por Johnson &amp; Johnson</li> </ul>
Noticia: J&J says review of illness that led to pause of coronavirus vaccine trial could take days (35).	Noticia en página web	Reuters Staff	Estados Unidos Octubre 12 de 2020	<a href="https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-johnson-johnson/jj-says-review-of-illness-that-led-to-pause-of-coronavirus-vaccine-trial-could-take-days-idUSKBN26Y01Q">https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-johnson-johnson/jj-says-review-of-illness-that-led-to-pause-of-coronavirus-vaccine-trial-could-take-days-idUSKBN26Y01Q</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Noticia que describe la revisión de seguridad de la vacuna JNJ-78436735.</li> </ul>
Noticia: AstraZeneca COVID-19 vaccine trial Brazil volunteer dies, trial to continue (58)	Noticia en página web	Reuters	Brasil Octubre 21 de 2020	<a href="https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-brazil-vaccine-int-idUSKBN2762OV">https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-brazil-vaccine-int-idUSKBN2762OV</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportaje sobre la muerte del voluntario en el ensayo fase 3 de la AZD1222 en Brasil.</li> </ul>

Vacunas para la COVID-19: desarrollo, producción, distribución e implicaciones políticas

Características del recurso	Tipo de recurso	Ente responsable	País Fecha de publicación o actualización	URL para acceso al recurso	Descripción del recurso
Two Companies Restart Virus Trials in U.S. After Safety Pauses (36).	Noticia en página web	New York Times	Estados Unidos Octubre 23 de 2020	<a href="https://www.nytimes.com/2020/10/23/health/covid-vaccine-astrazeneca-johnson-and-johnson.html">https://www.nytimes.com/2020/10/23/health/covid-vaccine-astrazeneca-johnson-and-johnson.html</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos sobre las revisiones de seguridad para las vacunas AZD1222 y JNJ-78436735 y da a conocer el reinicio de los ensayos de estas vacunas en EE. UU</li> </ul>
Russia says its Sputnik V COVID-19 vaccine is 92% effective (39)	Noticia en página Web	Reuters	Rusia Noviembre 11 de 2020	<a href="https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-vaccine/russia-says-its-sputnik-v-covid-19-vaccine-is-92-effective-idUSKBN27R0Z6">https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-vaccine/russia-says-its-sputnik-v-covid-19-vaccine-is-92-effective-idUSKBN27R0Z6</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datos preliminares sobre la seguridad de la vacuna Sputnik V</li> </ul>
What you need to know about the COVID-19 vaccine (13)	Artículo en página web	Bill Gates (GateNotes)	Estados Unidos Abril 30 de 2020	<a href="https://www.gatesnotes.com/Health/What-you-need-to-know-about-the-COVID-19-vaccine">https://www.gatesnotes.com/Health/What-you-need-to-know-about-the-COVID-19-vaccine</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Da información sobre el desarrollo de vacunas, sus fases, las características particulares de la vacuna para COVID-19.</li> </ul>

### Anexo 3. Estrategias y recursos de búsqueda

Se propone la elaboración de la síntesis rápida de evidencia de seguridad e inmunogenicidad de las vacunas en desarrollo para COVID-19, y sobre la capacidad de producción y distribución e implicaciones políticas de estas.

**Tipo de evidencia:** Ensayos clínicos

**Limite cronológico:** Publicaciones en 2020.

**Criterios de selección:** Cualquier ensayo clínico que incluya humanos, desde fase I de desarrolló, que pruebe cualquier vacuna para COVID-19

Fuente	Estrategia	Resultados	Fecha de consulta
PubMed	("Severe Acute Respiratory Distress Syndrome"[Title/Abstract] OR "SARS"[Title] OR "MERS"[Title] OR "sars cov"[Title/Abstract] OR "COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID19"[Title/Abstract] OR "coronavirus disease"[Title] OR "novel coronavirus"[Title] OR "novel 2019 coronavirus"[Title] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept]) AND "vaccine*"[Title]	1.157	Noviembre 23 de 2020

La búsqueda en las bases de datos se complementó con la consulta de las siguientes colecciones y en los portales de seguimiento de desarrollo de vacunas citados en esta síntesis (última revisión el 2 de noviembre de 2020)

**Colecciones especializadas conformadas por publicaciones científicas**

BMJ. British Medical Journal <https://www.bmj.com/coronavirus>

Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/oxford-covid-19/>

Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000039/full>

Elsevier. <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>

JAMA. Journal of American Medical Association. <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert#clinical-management>

The Lancet. <https://www.thelancet.com/coronavirus>

Nature. <https://www.nature.com/>

NEJM. New England Journal of Medicine. [https://www.nejm.org/coronavirus?query=main\\_nav\\_l](https://www.nejm.org/coronavirus?query=main_nav_l)



# UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones

Síntesis Rápida ISSN 2744-8029

**24/11/2020**