

Simposio

SEGUNDA PARTE - SECOND PART

Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19)

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Vacuna contra SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 vaccine

María H. Sjogren, MPH, MD¹

Resumen

La crisis por la infección con el SARS-CoV-2 demandó nuevos métodos de tratamiento y prevención. Inicialmente la prevención se limitó a recomendar máscaras faciales, distanciamiento social y cierre de instituciones. Con la descripción del genoma viral, se pudo elaborar posibles vacunas contra este nuevo virus. Entre las inmunizaciones más promisorias están dos productos mRNA, uno es de Moderna y el Instituto Nacional de Salud en Estados Unidos y otro el de Pfizer y BioNTech. Estas vacunas, usan un análogo sintético de la altamente antigénica espiga viral, quien, al ser inoculado en humanos, ordenan producir proteínas virales, estimuladoras de anticuerpos y funciones inmunológicas que eliminan el virus. Tienen 95% de eficacia en estudios de Fase 3 y se pueden producir en corto tiempo. Ambos laboratorios han aplicado para una autorización de emergencia del Food and Drug Administration en USA y fueron aprobadas para uso en humanos en diciembre de 2020. Otra plataforma es la inserción de análogos sintéticos de la espiga viral en un adenovirus inerte Astra Zeneca y la Universidad de Oxford reportaron una eficacia de aproximadamente 70%, sin embargo, ha habido ciertas irregularidades y el resultado final necesita aclaración. Vectores virales se usaron en Rusia y en China, las vacunas están autorizadas en sus países de origen. Otros productos con virus atenuado, virus inerte y partículas subvirales están en estudio y contribuirán a la prevención de esta enfermedad que ha infectado más de 60 millones de personas y ha ocasionado la muerte de cerca de dos millones.

Palabras clave: COVID-19, Vacunas contra SARS-CoV-2, Pandemia 2020,

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic required development of new methods to treat and prevent the infection. Initially, prevention was limited to facial masks, social distancing and the closure of institutions. The description of the viral genome, allowed the manufacturing of vaccines against the virus. The mRNA vaccines are two are the most promising, one manufactured by Moderna and the National Institutes of Health in the United States and another by Pfizer and BioNTech. These vaccines contain a synthetic analog of a highly immunogenic area of the viral spike, when inoculated in humans; they carry the message to produce viral proteins and stimulate immunologic responses for viral elimination. A 95% effectiveness in Phase 3 studies, was reported for both and they can be manufactured in short time. Both laboratories have applied to the Food and Drug Administration for emergency authorization and were approved for human use in December 2020. Another platform is the insertion of synthetic analogs of the viral spike in an inert adenovirus. Astra Zeneca and Oxford University reported an average 70% effectiveness. However, because of certain irregularities in the Phase 3, final analysis is pending. Viral vectors were used for vaccines prepared in Russia and China; the products were approved for use in their countries of origin. Other products utilizing live attenuated virus, inert virus or viral sub-particles are in progress and may contribute to the prevention of this disease, which has infected more than 60 million people and has caused the death of around 2 million people.

Keywords: COVID-19, Vaccines against SARS-CoV-2, 2020 Pandemic.

¹Director de Estrategia Peruvian American Medical Society (PAMS) Profesor Asociado, Departamento de Medicina Preventiva University of the Health Sciences Bethesda, Maryland. ORCID ID: 0000-0002-3318-3950

Vacuna Contra SARS-CoV-2

Introducción

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) ha afectado al mundo entero, especialmente al Continente Americano y Latinoamérica en particular. De acuerdo a una reciente comunicación de la Organización Mundial de la Salud existen alrededor de 50 millones de casos COVID en el mundo y el virus es responsable por más de un millón de muertes. El agente viral fue reconocido a fines del año 2019, se originó en Wuhan, China y se expandió con increíble rapidez a todo el globo terráqueo. El genoma del virus fue descrito prontamente en enero de 2020⁽¹⁾, y el mundo científico se abocó a descubrir tratamientos y medidas de prevención, entre ellas una vacuna eficaz y con efectos secundarios aceptables. Antes de describir las vacunas que por el momento son experimentales, hemos de revisar ciertos conceptos importantes en cuanto a la respuesta inmunológica al virus.

Inmunidad al SARS Co-V-2

Hay urgencia de entender la epidemiología del SARS-CoV-2, sus manifestaciones clínicas, el tratamiento de la infección y por supuesto entender aún mejor la inmunología de la infección para poder crear vacunas que sean seguras, efectivas y confiables.

La familia de los coronavirus que infectan a los humanos son siete, cuatro de ellos ocasionan el resfriado común, ocurren especialmente en el invierno y tienen morbilidad y mortalidad limitada. Inmunidad a estos virus dura de meses a años y reinfección no es inusual. Los otros tres corona virus son de mayor importancia por los síntomas y mortalidad elevada que ocasionan; ellos son SARS-CoV-1, descrito en el año 2002; MERS (Middle East Respiratory Syndrome), descrito en el año 2012 y el SARS-CoV-2, descrito en diciembre de 2019 y objeto de esta comunicación.

En pacientes infectados con SARS-CoV-1 o MERS, los marcadores de inmunidad en suero estuvieron presentes de dos a tres años después de la infección inicial pero no se encontraron cinco a seis años más tarde^(2,3).

El conocimiento es limitado sobre la inmunidad generada por la infección con SARS-CoV-2, así como no se sabe los factores responsables por las presentaciones clínicas de amplio rango; de portador asintomático a pacientes con alta mortalidad o con síntomas prolongados. Estos conceptos son

importantes para elaborar vacuna(s) protectora(s) contra la infección y sus secuelas.

El virus infecta al ser humano utilizando regiones de la espiga de su superficie viral (spike) y se ancla al receptor Angiotensina Convertidora 2 (ACE2) localizado en superficie de células humanas. El RNA viral se libera dentro de la célula infectada y mediante translación del RNA produce proteínas virales y se multiplica permitiendo ensamblaje de más coronavirus. El virus es reconocido por el receptor de la célula B, quien produce anticuerpos neutralizantes dirigidos a regiones de la espiga viral y áreas de expresión del ACE2. Este es un importante mecanismo de defensa que puede detener o modular la infección.

Otro importante mecanismo de defensa se manifiesta cuando la célula APC (antigen presenting cell) absorbe al virus y presenta antígenos virales a las células T. Las células Th (T helper cells o células auxiliares T) se activan produciendo citoquinas antivirales y permiten eliminación de las células infectadas con SARS-CoV-2. Es decir, hay una doble respuesta: bloquear al virus para que no ingrese a otras células (linfocitos B) y eliminar células ya infectadas (linfocitos T).

Ambas células B y T tienen memoria para proveer inmunidad por algún tiempo, pero aún no sabemos cuánto dura después de la infección con el SARS CoV-2.

Anticuerpo contra SARS-CoV-2 y Función Antiviral Generada por Linfocitos T

Es importante recalcar que el título de anticuerpo contra el virus o su correlación con funciones citotóxicas aún no están completamente determinados, se deduce por los valores observados en suero de convalecientes. Sin embargo, hay progreso en pruebas de laboratorio que a la larga nos permitirán un mejor entendimiento. Los ensayos de ELISA y anticuerpo neutralizante del virus han sido descritos. Igualmente, las funciones antivirales de los linfocitos T contra el SARS-CoV-2 son mencionadas para procurar un mejor entendimiento de los resultados publicados hasta ahora.

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Es un método colorimétrico establecido para identificar anticuerpos IgG, IgM o IgA. Se basa en la formación de un complejo inmunológico entre antígeno viral y anticuerpo contra el virus y detectado utilizando un compuesto fluorescente, usualmente HRP (horseradish peroxidase).

Existen varias pruebas comerciales que tienen una sensibilidad alrededor de 80% y especificidad entre 90 a 100%⁽⁴⁾.

Anticuerpo neutralizante

Dos métodos son los usuales, el PRNT (reducción de placas virales) es el más complejo y utiliza SARS-CoV-2 vivo, necesitando cabinas especiales y extra protección para los laboratoristas por la posibilidad de contagio. Usualmente se lee como título de neutralización. Sueros con altos niveles de anticuerpo darán los títulos mas elevados.

El otro método utiliza un virus sustituto del SARS-CoV-2 es decir un pseudovirus para el test de neutralización. Algunos estudios utilizaron el PsVNA, otros utilizaron Marburg virus y otros. Estos sustitutos eliminan la posibilidad de infección sin comprometer la integridad del test.

Evaluación de las funciones antivirales de los linfocitos T

Es mas complejo y no hay una medida standard, los métodos usuales son extracción de monocitos circulantes en sangre, estimulándolos y luego detectarlos mediante una tinción específica. Además, hay ensayos de producción de citoquinas, ELISpot que enumera las células T antígeno-específicas y otros.

Vacunas contra el SARS-CoV-2

Tradicionalmente las vacunas llevan años en producirse, luego de identificar al producto candidato, se necesita trabajo pre-clínico en células de cultivo, estudio en animales de laboratorio y la formulación del producto en escala suficiente, para ser aprobado por la organización gubernamental apropiada para su uso en ensayos clínicos, en una cantidad apropiada de voluntarios con atención al a toxicidad y a la eficacia, las llamadas Fase 1, Fase 2 y Fase 3.

En Fase 1, se inocular la vacuna en pocos voluntarios para descartar excesiva toxicidad. Luego en Fase 2, se inocular en cientos de voluntarios buscando la dosis apropiada, observando los efectos secundarios y definiendo mejor el producto. En Fase 3, se evalúa principalmente la eficacia en miles de personas, aunque se sigue observando por efectos secundarios y toxicidad. Fase 3 usualmente comprende dos grupos, un grupo que recibe la vacuna y el otro grupo recibe placebo. Si el producto es exitoso en controlar la infección, la vacuna es aprobada y obtiene licencia comercial. Esto conlleva

a producción en gran escala y administración a poblaciones que necesitan esta protección.

En esta pandemia, los pasos para la preparación de una vacuna contra el SARS CoV-2 se han acortado y en vez de años, en pocos meses se han descrito varios candidatos.

En enero de 2020 se publicó la descripción del genoma viral y en marzo de 2020, laboratorios que tenían experiencia trabajando con otros coronavirus y con diferentes plataformas de formulación de vacunas anunciaron varios productos que analizaremos en esta comunicación.

Otra razón para la rapidez es que en varios estudios las fases de estudio se han superpuesto, llevándose a cabo casi al mismo tiempo, con gran ahorro de tiempo. A pesar de la premura, existen evaluaciones intercaladas para asegurar que las vacunas sean aceptables en cuanto a riesgo y eficacia y puedan recibir plena autorización o autorización de emergencia.

La primera publicación fue de una vacuna genética utilizando el RNA mensajero (mRNA) del virus quien estimuló inmunidad en animales experimentales⁽⁵⁾ y ahora esta siendo ensayada en humanos⁽⁶⁾.

Existen en la actualidad mas de 100 vacunas en estudio, incluyendo una vacuna peruana que se expresa en salmonela y parece ser efectiva en un modelo animal. Estudios en humanos será el próximo paso.

De importancia hay alrededor de 50 vacunas en diferentes estadios de estudio, varias en Fase 3 y tres de ellas con autorización provisional en sus países de origen, China y Rusia, a pesar de no haber completado los estadios de la Fase 3. Obviamente no se puede describir a todos los candidatos a vacuna, nos concentraremos en las más avanzadas.

Existen varias plataformas de preparación de la vacuna contra el SARS-CoV-2 descritas en el texto de esta comunicación. Se utiliza parte de la espiga del SARS-CoV-2 para preparar vacunas con ácidos nucleicos (mRNA); expresando antígenos virales en vectores virales viables o inertes como el adenovirus; partículas sub-virales o modelos más tradicionales con un virus íntegro, ya sea atenuado o inactivado.

En el momento actual se entiende que una respuesta inmune balanceada con respecto a anticuerpos protectores y respuesta citotóxica mediada por Th1 sería ideal para proteger contra la infección sin correr el riesgo de enfermedad incrementada por anticuerpos generados por la vacuna

(antibody enhanced disease). Este último es un síndrome que se ha observado con algunas vacunas, donde la persona inmunizada al entrar en contacto con el virus, hace una reacción crítica, inesperada y de importancia clínica. Este tipo de reacción se reportó después de vacunar contra virus como sarampión, dengue y en un modelo animal para el SARS-CoV-1. Las razones para este fenómeno son múltiples y complejas y escapan al propósito de esta comunicación⁽⁷⁾. Hasta el momento no se ha descrito este tipo de reacciones en los estudios de vacunas contra SARS-CoV-2.

Código Genético - Vacunas mRNA

Breve explicación de la producción de vacuna utilizando el RNA mensajero. Conociendo el genoma viral y que la espiga del virus contiene áreas antigénicas poderosas, se produce un análogo sintético de estas áreas antigénicas, en el caso de la vacuna producida por el laboratorio Moderna y el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, el producto es mRNA 1273 rodeado de lípidos para darle mayor estabilidad. En la vacuna producida por BioNtech/Pfizer, el producto es el BNT162b2. Estas vacunas son administradas mediante inyección en el deltoides. La vacuna conteniendo el mRNA viral es tomada por los ribosomas que existen en el citoplasma celular y transmiten el mensaje de producir las proteínas virales especificadas por el RNA mensajero. Estas proteínas virales son leídas por el sistema inmunológico humano (ú animal) y estimulan la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

Es decir, sin haber infección o introducción de virus atenuado o inerte, se presenta al sistema inmunológico epítotos

inmunogénicos que dan la orden de preparar proteínas virales quien a su vez estimularán la producción de anticuerpos para contrarrestar la infección. Es una plataforma muy rápida y teóricamente se pueden producir millones de vacunas en corto tiempo.

Vacuna NIH/Moderna

En julio de 2020 se publicó un estudio de Fase 1⁽⁶⁾, donde 45 adultos de 18 a 55 años de edad fueron inyectados con dos dosis de vacuna, 28 días aparte. Se estudiaron 3 dosis: 25, 100 y 250 microgramos. El principal objetivo era observar la toxicidad, pero también evaluar la producción de anticuerpos por método ELISA, anticuerpos neutralizantes y funciones de la célula T, como se explicó anteriormente.

La figura 1 resume los resultados por ELISA para cada dosis. El gráfico muestra resultados en el día 29, 4 semanas después de la primera inoculación y resultados en el día 56, o sea 4 semanas después de la segunda dosis. El título del anticuerpo corresponde a la dosis y se observa entre 300,000 y más de un millón de unidades. Como comparación se evaluó suero de humanos convalecientes de la infección con SARS-CoV-2 y encontraron estos títulos entre 80,000 y 250,000 unidades. Este resultado se interpretó como una respuesta excelente a la vacuna.

En cuanto a anticuerpos neutralizantes, Moderna publicó que en el día 43 después de la primera dosis y antes de la segunda inmunización se detectó anticuerpo neutralizante por dos métodos el pseudotipo lentivirus y la reducción de placas virales del SAR- CoV-2. Todos los participantes tuvieron test

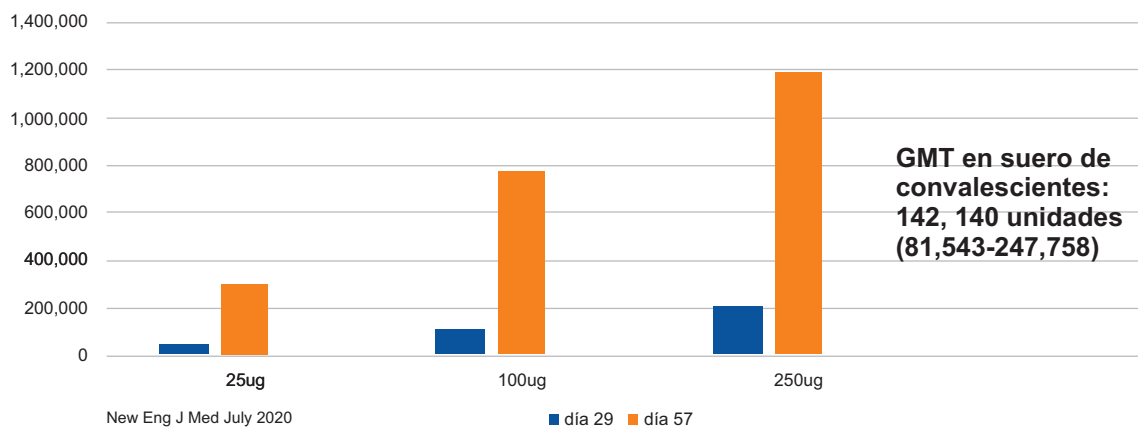


Figura 1. Vacuna mRNA 1273. Anticuerpo GMT elisa anti-s-2p.

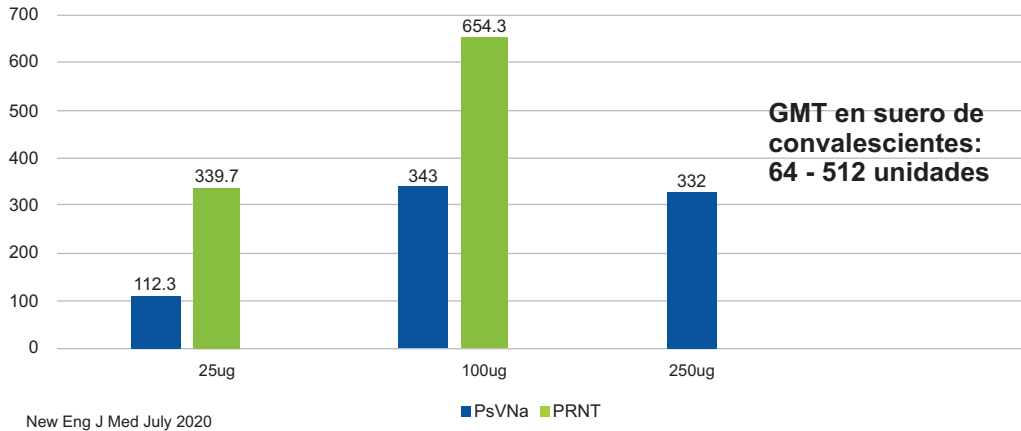


Figura 2. Vacuna mRNA 1273. GMT Anticuerpo neutralizante Psvna, PRnt.

negativo antes de empezar la vacunación. El título geométrico fue por encima de 300 para los grupos de 100 y 250 mcg. Los sueros convalescentes mostraron un título ente 64 y 512. Es decir, la vacuna estimuló niveles adecuados de este importante anticuerpo (Figura 2).

Los efectos secundarios estuvieron presentes en mayor proporción después de la segunda dosis, pero ninguno fue de una toxicidad significativa que hiciera detener el estudio, un voluntario en el grupo de 25mcg fue eliminado después de la primera vacuna porque desarrollo urticaria (Figura 3).

La Fase 3 en 89 centros alrededor del mundo ha completado su evaluación preliminar. Reciente comunicación de prensa indicó que la vacuna tiene 95% de efectividad

comparado a control, con efectos secundarios tolerables. La casa Moderna ha aplicado para una autorización de emergencia del Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos de América.

Vacuna BNT162b2/Pfizer

Es otra vacuna mRNA⁽⁸⁾ que recientemente concluyó la evaluación preliminar de la Fase 3 con una efectividad del 95% comparado a control y ha pedido autorización de emergencia al FDA. Originalmente, dos candidatos fueron estudiados, eligiendo el BNT162b2 por tener menos efectos secundarios, en julio 2020 empezaron su fase 3 con 44,000 voluntarios incluyendo EEUU, Argentina y Brasil.

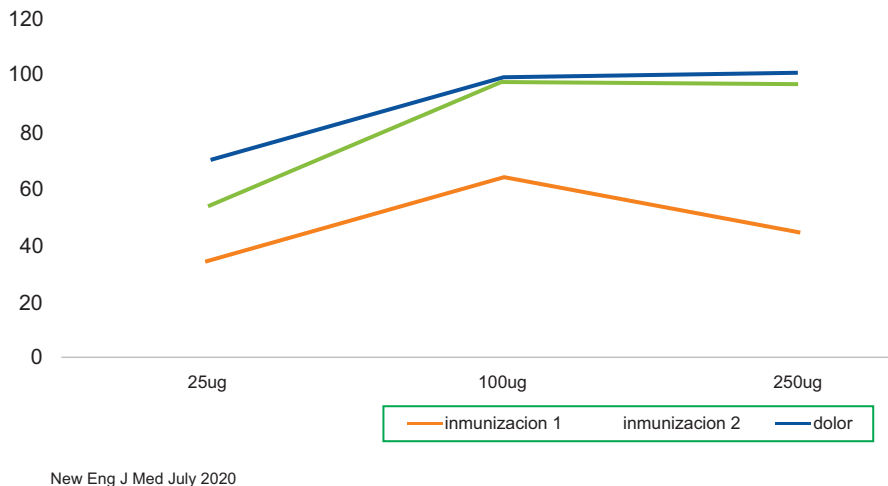


Figura 3. Vacuna mRNA 1273. Efectos Secundarios Sistémicos Comunes.

Vectores Virales - Vacunas contra el SARS-CoV-2

Otra plataforma importante son los vectores virales, solo hay una vacuna aprobada para uso en humanos, utilizando DNA insertada en el virus de la estomatitis (con capacidad de replicación). Esta es la vacuna para evitar infección con el virus de Ebola.

En el mundo Occidental, no existe ninguna vacuna aprobada utilizando vectores virales inertes (sin capacidad de replicación). Hay varios estudios promisorios donde análogos sintéticos de la espiga viral del coronavirus es introducido en un virus inerte, usualmente el adenovirus. Hay cuatro de mayor interés: vacuna Oxford/Astra Zeneca, vacuna rusa Sputnik V, vacuna Johnson & Johnson y vacuna CanSino.

Vacuna Oxford/Astra Zeneca

El producto es designado ChAdOx1nCoV-19, Utilizaron un vector viral inerte, un adenovirus que infecta a chimpancés En el adenovirus inerte, mediante ingeniería biológica se insertó parte del gene de la espiga viral del coronavirus

Los investigadores publicaron estudios preliminares en humanos en julio de 2020⁽⁹⁾, estos comprendieron estudios randomizados donde resultados de la vacuna se compararon a un grupo control que recibió vacuna contra el meningococo.

Estudiaron el producto en 1077 adultos a quienes les inyectaron una sola dosis, a 10 voluntarios se les inyectaron dos dosis, 28 días aparte, los resultados se muestran en la figura 4, en días 28 y 56 después de haber recibido la vacuna. Se observó

que el título del anticuerpo fue mayor cuando se usaron dos dosis. Los anticuerpos neutralizantes se hicieron presentes en un 100% de sueros estudiados.

Efectos secundarios se observaron de 27% a 70% de inmunizados y esto fue estadísticamente mayor que el grupo placebo.

En el momento actual, han concluido la evaluación preliminar de la Fase 3 con dos dosis, 28 días aparte. Hubo una pausa temporal en el estudio por un efecto secundario neurológico importante en un voluntario en el Reino Unido, el comité evaluador levantó la pausa y el estudio continuó

Recientemente, hubo una comunicación de prensa donde los investigadores anunciaron una efectividad del 70%, en algunos grupos hasta el 90%. Sin embargo, ha habido algunas irregularidades en la administración del producto y se espera esclarecimiento del proceso o estudios adicionales.

Vacuna Sputnik V

La vacuna rusa producida por el laboratorio Gamaleya utiliza los vectores adenovirus recombinado 5 (rAd5) y adenovirus recombinado 26 (rAd26). Ambos vectores, tienen insertado el código genético de la espiga del SARS-CoV-2 (rAd5-S y rAd26-S). Los investigadores han publicado los resultados de dos estudios de Fase 1 y 2, donde la vacuna fue inyectada en 38 voluntarios en cada estudio, un grupo recibió rAd5-S o una dosis de rAd26-S y el otro grupo ambos rAd5-S y rAd26-S. El primer estudio utilizó vacuna que fue previamente congelada y el segundo grupo utilizó vacuna previamente liofilizada y reconstituida⁽¹⁰⁾.

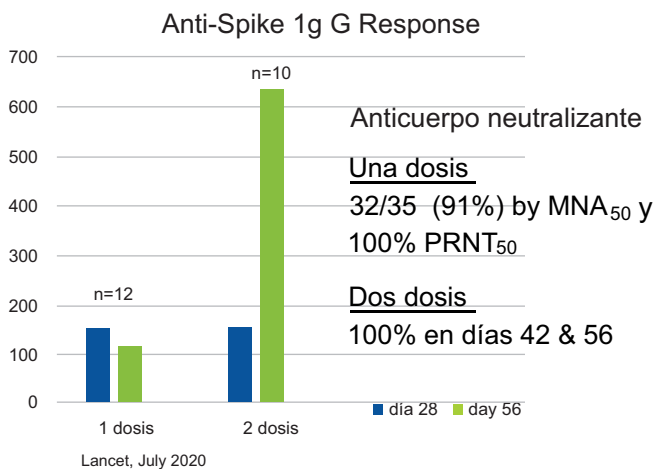


Figura 4. Vacuna Oxford/AztraZeneca. Fase 1/2.

- 5 centros en UK 1:1 randomization
- ChAdOx1nCoV-2 (chimpanzee Adv)
- Una dosis 5×10^{10} en 1077 adultos (18-55), 2 dosis en 10 voluntarios
- Efectos secundarios 27-70% p< compared to placebo
- Eficacia no reportada
- Fase 3: dos dosis, 28 días aparte

Los efectos secundarios observados en 28%-58% fueron bien tolerados. Los anticuerpos tanto por ELISA se observaron en el 100% de voluntarios. Los anticuerpos neutralizantes estuvieron presentes en el día 28 después de vacunación en títulos iguales o mas altos que en sueros de convalecientes. Están en estudio de Fase 3 y tienen autorización provisional de Rusia para utilizarla en poblaciones a mayor riesgo de infección.

Vacuna Johnson & Johnson

La compañía farmacéutica Janssen, perteneciente a Johnson & Johnson ha iniciado un ensayo clínico a doble ciego, con un grupo placebo en 60,000 voluntarios. El producto es un vector adenovirus 26, que no puede replicar y donde se ha insertado el código genético de toda la espiga viral (Ad26.COV2S). En un modelo animal (Rhesus macaco) una inyección intramuscular de la vacuna fue suficiente para inducir una excelente respuesta de anticuerpo neutralizante, aun mas protegió a los animales cuando fueron expuestos a infección con SARS-CoV-2⁽¹¹⁾. Esta vacuna esta ahora en Fases 1 y 2 en mas de mil participantes y la Fase 3 ha empezado en 60,000 voluntarios

Vacuna CanSino

El laboratorio CanSino Biologics de China ha formulado una vacuna utilizando un vector adenovirus recombinado 5, el vector expresa el código genético completo de la espiga del virus. Esta vacuna fue estudiada en 108 voluntarios quienes recibieron una de tres dosis: 5×10^{10} o 1×10^{11} o 1.5×10^{11} partículas virales. Los anticuerpos neutrali-

zantes estuvieron presentes en 75% de los 36 que recibieron la dosis mas alta y en menor escala en dosis mas bajas. Los efectos secundarios fueron observados por pocos días y no hubo toxicidad significativa. En el momento actual, la Fase 3 esta siendo conducida en 40,000 voluntarios en China y Pakistán, La vacuna ha recibido autorización provisional de China para utilizarla en poblaciones en general⁽¹²⁾.

Vacuna Inactivada - Sinopharm

Esta vacuna ha sido preparada por Sinopharm en China. La vacuna es producida con métodos tradicionales, el virus es cultivado en células Vero que son certificadas para elaboración de vacuna. Una vez conseguidos los productos virales, se inactivan con beta propriolactona y se utilizó alum de adyuvante⁽¹³⁾. Tres dosis fueron estudiadas en 96 adultos. Luego en Fase 2, la dosis de 5 microgramos fue administrada a 224 adultos quienes fueron randomizados a recibir vacuna o placebo. Se utilizó dos esquemas de inmunización días 0 y 14 o días 0 y 21. Anticuerpo neutralizante a los 14 días después de la ultima inyección de vacuna se muestra en la figura 5, siendo positivo con ambos esquemas de inmunización, pero talvez 5mcg en días 0 y 21 dio la respuesta mas aceptable. Esta vacuna tiene autorización de emergencia en China. La Fase 3 está llevándose a cabo en 21,000 voluntarios en varios países, incluyendo el Perú.

Resumen

Aún hay mucho que estudiar y conocer acerca de la infección con SARS-CoV-2, en particular la respuesta inmunológica de las vacunas, la duración de la protección y los

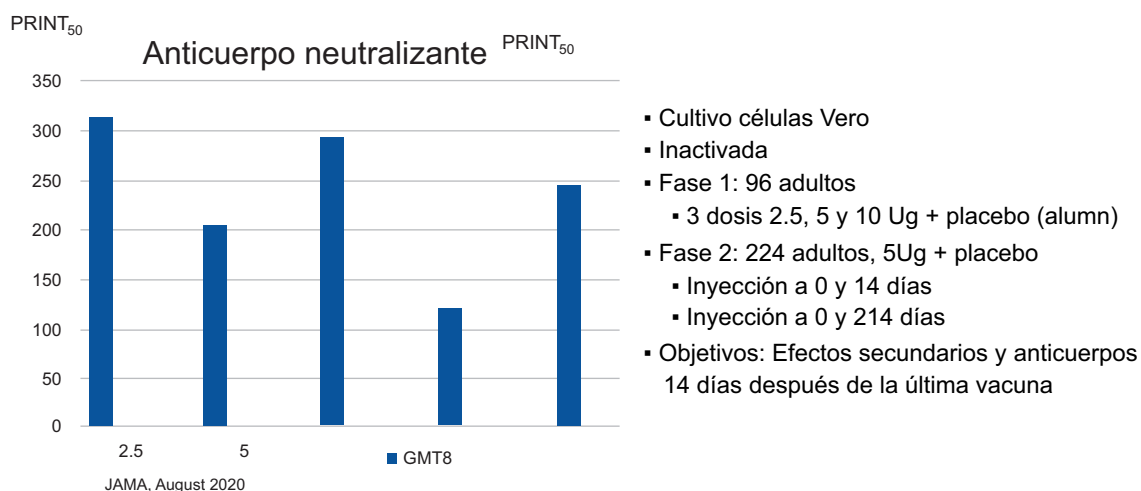


Figura 5. Sinovac. Vacuna viral inactivada.

efectos secundarios a largo plazo. En el momento actual hay estudios con otras plataformas como vacuna con virus atenuado y sub-partículas virales. Igualmente se estudia si puede haber protección cruzada de otras vacunas como la del bacilo Calmette-Guerin (BCG), sarampión y otras. Se necesita estudiar el efecto de la vacuna en múltiples grupos, como son niños, mujeres embarazadas, individuos inmunosuprimidos y otros.

Es innegable que en tiempo record, prácticamente 10 meses desde el inicio de la pandemia, estemos a las puertas de una(s) vacuna(s) que permita(n) el control de la infección en el mundo y por ende el término de la alta mortalidad y morbilidad en ciertas poblaciones.

Referencias bibliográficas

1. **Lu R, Zhao X, Li J, et al.** Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origin and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-574.
2. **Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al.** Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1562-1564.
3. **Payne DC, Iblan I, Rha B, et al.** Persistence of antibodies against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1824-1826.
4. **Kruttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, et al.** Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol*; published on line July 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104394>
5. **Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al.** Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. *N Engl J Med* 2020; published on line July 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
6. **Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al.** An mRNA vaccine against SARS-CoV-2- a preliminary report. *N Engl J Med* 2020; published on line July 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
7. **Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al.** Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2020;38:4783-4791.
8. **Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al.** Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b in adults. *Nature* 2020; published on line August 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>
9. **Falegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al.** Safety and immunogenicity of the ChAdOx1nCoV-19 vaccine against SRS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; published on line July 20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
10. **Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, 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* 2020;396:887-897.
11. **Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al.** Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in Rhesus macaques. *Nature* 2020. published on line July 30. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
12. **Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al.** Safety, tolerability and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose escalation, open label non-randomised first in human trial. *Lancet* 2020;395:1845-54.
13. **Xia S, Duan K, Zhang Y, et al.** Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324:951-960.

Contribución de autoría: María H. Sjogren ha sido autora del estudio, contribuyendo con su concepción, organización de las presentaciones científicas, búsqueda electrónica, revisión inicial, redacción y revisión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflictos de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Sjogren MH. Vacuna contra SARS-CoV-2. *Diagnóstico*(Lima). 2020;59(4):179-186.

DOI: 10.33734/diagnostico.v59i4.253

Correspondencia: María H. Sjogren. **Correo electrónico:** sjogren10@gmail.com