

Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021

Pablo Soldevilla¹, Pere-Joan Cardona^{2,3,4}, Joan A. Caylà⁴, Anna Hernández⁵, David Palma^{5,6}, Cristina Rius^{5,6,7}

¹Institut Germans Trias I Pujol (IGTP), Badalona. ²Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE), IGTP, Badalona. ³CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). ⁴Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona (fuiTB). ⁵Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). ⁶CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). ⁷Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Resumen

Desde diciembre del 2019 hemos sido testigos en primera persona de una de las pandemias víricas con más impacto a nivel sanitario, social y económico a escala mundial en los últimos 100 años: la pandemia de la infección por SARS-CoV-2, la pandemia de la COVID-19. Desde entonces, han sido muchos los equipos de investigación y empresas las que han destinado sus esfuerzos y recursos a desarrollar vacunas y tratamientos contra esta enfermedad. En esta revisión se muestran algunos de los modelos vacunales más avanzados a día de hoy, desde los modelos convencionales hasta las nuevas tecnologías de mRNA, pasando también por los modelos que se basan en estimular la *Trained Innate Immunity*. También se incluyen algunas observaciones acerca de la inmunidad de grupo, de cuando sería factible obtenerla, de cómo puede influir en ello la vacuna, la incidencia acumulada de infectados y otros factores. Por último, se quiere dejar constancia que esta revisión abarca desde el inicio de la pandemia hasta el 31 de enero de 2021, conscientes de que habrá muchas novedades a corto y medio plazo.

Palabras clave:

SARS-CoV-2. COVID-19.
Vacunas. Inmunidad de grupo.

Review about vaccines against SARS-CoV-2. Updated January 31, 2021

Summary

Since december of 2019, we have been witnesses of one of the viral pandemics with most world wide sanitary, social and economic impact in the last 100 years: the SARS-CoV-2 pandemic, the COVID-19 pandemic. Since then, a lot of research groups and companies have destinated all of their efforts and resources to develop vaccines and treatments against this disease. In this review, some of the most advanced vaccine models are shown, from the conventional models to the new mRNA technology models, also including models that are based on stimulating the Trained Innate Immunity. Observations about the herd group, when would be possible to achieve it, how can vaccines influence in it, the cumulative incidence of infected and other factors are commented too. Finally, it is intended to record that this review covers from the beginning of the pandemic until January 31, 2021, aware that there will be many new developments short/medium-term.

Key words:

SARS-CoV-2. COVID-19.
Vaccines. Herd immunity.

Introducción

El origen de la pandemia fue un brote ocurrido en Wuhan (China) de neumonía de causa desconocida notificado el 31 de diciembre de 2019. A los pocos días, el 7 de enero, se aisló el agente causal, un virus denominado "2019 novel coronavirus (2019-nCoV)" o SARS-CoV-2, causante de la COVID-19. A pesar de las medidas tomadas por las autoridades chinas, el virus se expandió internacionalmente¹. Otras fechas clave son: a) el 12 de enero, en que se publicó la secuenciación genómica de este coronavirus, inicio de la carrera por desarrollar una vacuna específica; b) el 30 de enero, en que la OMS declaró la emergencia de salud pública internacional; y c) el 11 de marzo, cuando la propia OMS declaró la pandemia de COVID-19.

El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los coronavirus (familia *Coronaviridae*; Orden *Nidovirales*) con las siguientes características: es un virus ssRNA (+), envuelto por una nucleocápside compuesta por la proteína N y en forma de espiral. Esta nucleocápside a su vez está envuelta por una cubierta vírica compuesta por las proteínas S, M y E, siendo la proteína S (de *spike* o espícula) la encargada de facilitar la entrada del virus en la célula mediante el reconocimiento del receptor ACE2². El virus comienza infectando las células epiteliales del tracto respiratorio y migra por las vías aéreas hasta las células epiteliales alveolares. La respuesta inmune inflamatoria desencadena una tormenta de citoquinas que causa daños severos en el sistema respiratorio, afectando en gran medida a los pulmones. Estas lesiones son la causa más común de muerte en los pacientes con COVID-19³. Es una enfermedad que afecta a cualquier edad, pero las personas de edad avanzada y/o con otras patologías desarrollan una forma más severa con mayor letalidad. Los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza, cansancio, falta de aliento y tos, mientras que los vómitos o la diarrea son menos frecuentes. La pérdida de los sentidos del gusto y olfato son casi patognomónicos⁴. Es un virus con alta transmisibilidad entre individuos debido a sus características endógenas y a que hay un porcentaje significativo de individuos asintomáticos que lo transmiten sin saberse infectados⁵. Esto, y la severidad de los daños que puede causar, convierte el desarrollo de la vacuna en prioritario.

Impacto sanitario y económico de la COVID-19

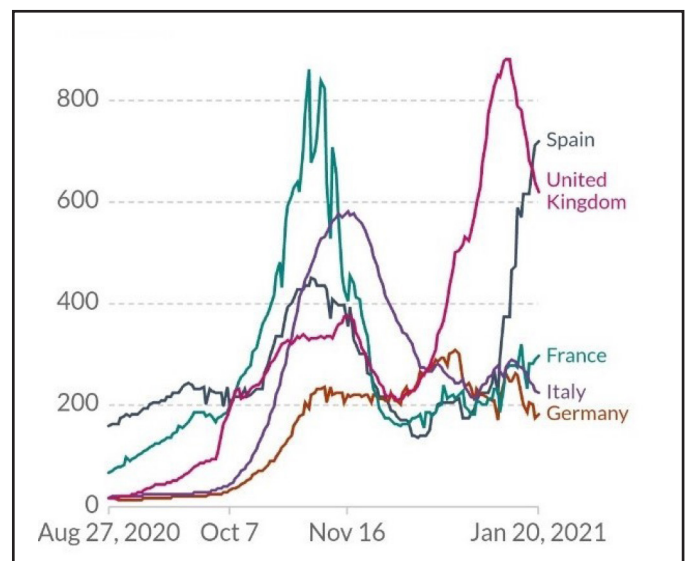
A 31 de enero, había más de 100 millones de casos y más de 2 millones de fallecidos a nivel mundial. En España, 2 millones de infectados y 53 mil fallecidos, según cifras del Ministerio de

Sanidad. A nivel económico, algunos sectores, como farmacéuticas o empresas biotecnológicas, han mejorado; otros, como el comercio local, el turismo o la hostelería, presentaron grandes pérdidas que, a menudo, supusieron cierres de negocios. Otro de los grupos más castigado son los jóvenes, con una tasa de paro del 40,5%. Esta crisis también incide en la sanidad, ya que el mantenimiento de los equipos y recursos ya existentes (UCIs, profesionales sanitarios, etc.) así como la inversión para atender a la población infectada supone un gasto enorme. Al inicio de 2021, ni la mejoría económica ni la sanitaria eran evidentes. La incidencia de COVID-19 en España aumentó, casi triplicando las incidencias de Francia, Alemania e Italia, que poco antes presentaban incidencias superiores. Esta evolución (Figura 1) puede deberse a la diferencia de estrictez entre las medidas tomadas por estos países y las tomadas por el nuestro en los meses de diciembre y enero.

Vacunas frente a SARS-CoV-2

Pretenden fomentar, de modo seguro, el desarrollo de una respuesta inmune de memoria frente a un patógeno, de forma que en contactos posteriores la respuesta inmune evite el desarrollo de la enfermedad. Las vacunas frente a virus han erradicado algunas enfermedades, como la viruela en humanos, o la peste bovina (o peste del ganado) en especies animales⁶. Estos ejemplos muestran sus beneficios de manera directa, como en el caso

Figura 1. Representación gráfica de la incidencia de casos de COVID-19 en España, Reino Unido, Francia, Italia y Alemania durante los últimos meses.



Fuente: <https://ourworldindata.org/grapher/daily-new-confirmed-cases-of-covid-19-positive-rate>

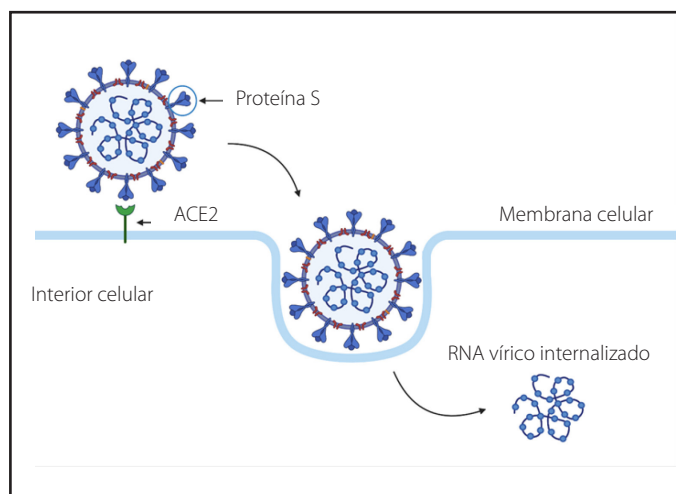
de la viruela, o indirecta, como en el caso de la peste bovina y el sector ganadero. Las vacunas además de eficaces han de ser seguras. La seguridad, para juzgar si el modelo es adecuado⁷, se evalúa según tres puntos clave: uno, la respuesta inmune, que debe ser idónea para combatir al patógeno; dos, la calidad de la producción, que garantiza que cada lote contiene únicamente los componentes de la vacuna y ningún contaminante peligroso; y tres, el seguimiento o monitorización de los vacunados en ensayos clínicos y post-comercialización, que detecta posibles efectos adversos.

A 31 de enero, había en fase pre-clínica 173 vacunas frente al SARS-CoV-2 y 63 en fase clínica⁸. Muchas tienen como objetivo principal generar una respuesta inmune de memoria frente a la proteína *Spike* (S), ya que, además de ser clave en el ciclo infeccioso del virus, presenta una alta inmunogenicidad⁹. Esta proteína está compuesta por las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 se encarga de reconocer el receptor ACE2 mediante el *Receptor Binding Domain* (RBD), mientras que la S2 se encarga de la fusión con la membrana celular^{10,11} (Figura 2). En este artículo se revisan los tipos y modelos de vacunas en fases muy avanzadas de desarrollo (fase III).

Vacunas basadas en virus inactivados

Utilizan virus incapaces de provocar la enfermedad, pero que mantienen sus propiedades inmunogénicas. Tienen el inconveniente de requerir más dosis (entre dos y tres) para alcanzar la cantidad de antígeno adecuada que estimule la creación de una

Figura 2. Ilustración del SARS-CoV 2 y de cómo emplea la proteína S para introducir su material genético en el interior celular, mediante el receptor ACE2.



Elaboración propia. Figura adaptada de Huang *et al.*, 2020¹¹ y realizada con Biorender.com.

respuesta inmune competente. Dependiendo del método de inactivación del agente vírico, puede reducirse la inmunogenicidad del agente. A menudo requieren la presencia de adyuvantes, como estabilizantes o como potenciadores inmunogénicos¹².

CoronaVac

Desarrollada por Sinovac Research and Development Co, Ltd (China) y conocida como "SARS-CoV-2 vaccine". Se obtiene a partir de la incubación de SARS-CoV-2 (cepa CN02) en células Vero, se inactiva con β -propiolactona, y se le añade hidróxido de aluminio, que actúa como adyuvante. Se encuentra en fase III, pero los datos disponibles corresponden a la fase II. Se reportaron efectos adversos en el 19-35% de los vacunados; el más común, leve dolor en el lugar de inyección que desaparecía a las 48 horas. Se han registrado porcentajes de anticuerpos neutralizantes en el 92-100% de los vacunados. La producción de IgGs anti RBD se generó en el 97-100%. En el análisis *post-hoc* se observó que la titulación de anticuerpos neutralizantes era inferior a la producida en los convalecientes de COVID-19¹³. Está aprobada por el gobierno chino para uso de emergencia dentro del programa de vacunación de grupos de alto riesgo. En octubre del 2020 comenzaron los trámites burocráticos de registro de la vacuna en el organismo brasileño ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) y países como Brasil, Chile o Indonesia han firmado contratos con Sinovac para garantizar el suministro de millones de dosis de esta vacuna.

BBIBP-CorV

Desarrollada por Sinopharm y el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan y conocida como "*Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cells)*". Tiene similar proceso de obtención e inactivación que la anterior, pero difiere en la cepa utilizada (HB02). Los datos disponibles son de la fase II. Hubo efectos adversos en el 23% de vacunados; los más comunes, el dolor en la zona de inyección y la fiebre leve. El 100% de los participantes generaron anticuerpos neutralizantes. Las titulaciones más altas se obtuvieron en el grupo que recibió una dosis el día 0 y otra el 21 y en el grupo que recibió una dosis en el día 0 y otra en el 28. No hay datos respecto a las IgGs¹⁴. A principios del 2021, China aprobó el uso y comercialización de esta vacuna para la población general. También ha sido aprobada en Egipto, Emiratos Árabes Unidos, o Bahréin.

BBV152

Desarrollada por Bharat Biotech International Limited (India) y conocida como "Covaxin" o "*Whole-virion Inactivated SARS-CoV-2 vaccine*". La cepa utilizada es NIV-2020-770. Lleva

como adyuvantes moléculas del grupo de las imidazoquinolas, agonistas de los receptores TLR7/TLR8, adsorbidas a hidróxido de aluminio. La única referencia científica disponible es el ensayo de seguridad e inmunogenicidad de fase I, en el que se observaron efectos adversos leves (el más común, dolor pasajero en la zona de inyección) y se generaban anticuerpos neutralizantes en el 86,6-93,4% de vacunados. Se observó capacidad de producir IgGs anti-RBD. También se aportaron datos de la respuesta celular, ya que induce o fomenta una respuesta Th1 frente al virus que los autores sugieren puede ser debida al uso de las imidazoquinolas como adyuvantes¹⁵. Las autoridades indias han aprobado esta vacuna para uso de emergencia en población general.

“QazCovid-in®

La “QazCovid-in®-COVID-19 inactivated vaccine” es desarrollada por el Instituto de Investigación de Problemas de Seguridad Biológica de la República de Kazajistán y está en fase III, aunque no hay información sobre composición, seguridad e inmunogenicidad. Número de ensayo clínico: NCT0469190.

Vacunas basadas en vectores virales

Pretenden conseguir mediante edición génica un virus carrier diseñado para transportar la secuencia que codifica la proteína S del SARS-CoV-2¹⁶. Estas vacunas no suelen requerir adyuvantes para alcanzar el potencial inmunológico deseado, pero deben hacer frente a la inmunidad pre-existente. En muchos casos, se desarrolla en el hospedador una inmunidad en forma de anticuerpos neutralizantes frente al carrier, que puede reducir la eficacia de la vacuna¹⁷. Se ha relacionado la respuesta inmune generada contra estos vectores (adenovirus de tipo 5, principalmente) con un incremento en el riesgo de infección por VIH tipo I¹⁸.

ChAdOx1 nCoV-19

Desarrollada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford y conocida como AZD1222 o como ChAdOx1-nCoV19. El vector viral es el adenovirus ChAdOx1 de chimpancé. Aprobada por la MHRA (*Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency*) para su uso en personas de 18 o más años, aunque España no la recomienda en mayores de 55 años por falta de datos concluyentes en ese grupo de edad. También ha sido aprobada en la India, como vacuna de uso de emergencia, y en países como Argentina, República Dominicana y El Salvador. En cuanto a seguridad, se reportó un caso de mielitis transversa en la rama de vacunados con ChAdOx1 nCoV19 y un caso de fiebre superior a los 40° C, que se resolvió sin complicaciones. Respecto a eficacia, hay variaciones entre los grupos, pero se ha estimado del 70,4%

tras dos dosis. Hubo una eficacia del 90% en los participantes que recibieron una dosis a baja concentración como primera dosis y una dosis a concentración estándar como segunda¹⁹, pero este efecto no ha sido explicado. Se especula que pudo deberse a la menor inducción de anticuerpos neutralizantes contra el carrier (adenovirus). Por ello, se ha planteado combinar la primera administración con el boosting, utilizando otras vacunas de adenovirus con otros serotipos para la segunda administración, al objeto de reducir el fenómeno de interferencia.

Ad5-nCoV

Desarrollada por CanSino Biological Inc y el Instituto de Biotecnología de Pekín y conocida como “Recombinant Novel Coronavirus Vaccine”. El vector adenoviral es del serotipo 5. Los resultados disponibles son de fase II. Aprobada por el gobierno chino con uso limitado exclusivamente al programa de vacunación militar. Hay acuerdos con Malasia, Indonesia o México para la venta de varias decenas de millones de dosis en 2021. El efecto adverso local común fue el dolor en la zona de inyección, mientras que los efectos sistémicos más frecuentes fueron cansancio, fiebre y dolor de cabeza. La mayoría fueron leves o moderados, pero hubo algunos severos. El porcentaje de los que sufrieron efectos adversos graves fue muy bajo y los efectos desaparecieron a las 72-96 horas sin necesidad de medicación. El 96-97% de los participantes desarrollaron IgGs anti-RBD, pero sólo el 47-59% desarrollaron anticuerpos neutralizantes. Los participantes que presentaban baja inmunidad pre-existente contra el vector alcanzaron dos veces más IgGs anti-RBD y anticuerpos neutralizantes que los participantes con alta inmunidad pre-existente. El 88-90% mostraron incrementos de células T productoras de IFN γ , sin verse influenciado en ningún grupo por la inmunidad preexistente²⁰.

Sputnik-V

Desarrollada por el Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa y conocida como “Gam-COVID-Vac Adeno-based (rAd26-S + rAd5-S)”. Utiliza un carrier de diferente serotipo en cada administración, concretamente el 26 y el 5. Está aprobada por las agencias del medicamento de Rusia, Argentina, Bolivia y Argelia. Recientemente se han publicado los datos de fase III realizados en Rusia. Los efectos adversos más comunes fueron dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, cansancio o debilidad y sensación de gripe (sudores, fiebre, escalofríos). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados, siendo el 0,38% de grado severo. Todos se resolvieron espontáneamente sin atención médica. Se reportaron ratios de seroconversión para IgGs anti-RBD y para anticuerpos

neutralizantes del 98% y 95,83%, respectivamente. También el 100% presentaban altos niveles de células productoras de IFN γ . Se estimó que la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 moderada era del 91,6% y del 100% frente a la COVID-19 severa²¹.

Ad26.COV2.S

Desarrollada por Janssen Farmacéutica. Se compone de un vector adenoviral del serotipo 26, pero a diferencia de las anteriores este modelo implementa la proteína S en su conformación 'pre-fusión' al receptor ACE2. Es decir, la proteína S que se expresa en la superficie de la célula diana del hospedador adopta la misma conformación que cuando está presente en la superficie del SARS-CoV-2 antes de unirse al receptor celular ACE2 y entrar a la célula hospedadora. Esto se consigue gracias a la incorporación de mutaciones en la secuencia de la proteína (R682S, R685G, K986P, V987P)²². Se encuentra en fase III, pero los datos disponibles sobre seguridad e inmunogenicidad corresponden a la fase I/II. La mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados, siendo el más común dolor en el sitio de inyección, aunque hubo algún caso de hipersensibilidad severa en la zona de inyección. Los efectos adversos sistémicos más frecuentes fueron cansancio, dolor de cabeza, mialgia y fiebre. La mayoría fueron leves o moderados, a excepción de algún caso de fiebre severa, resuelta tras 24-48 horas. Se obtuvo el 99% de seroconversión de anticuerpos anti-proteína S y el 83%-100% de seroconversión para anticuerpos neutralizantes. No obstante, las titulaciones de ambos no consiguieron superar las titulaciones de anticuerpos en sueros de convalecientes. El 67-100% de los vacunados mostraron respuesta Th1 detectable. Uno de los participantes desarrolló también respuesta Th2, pero el ratio Th1/Th2 fue de 28.9, que indica preeminencia de la respuesta Th1²³. Recientemente, la compañía ha publicado en su página web resultados de la fase III con eficacias protectoras frente a la COVID-19 moderada del 57-72% (dependiendo de la región en la que se ha realizado el ensayo) y una eficacia protectora global frente a la COVID-19 severa del 85%²⁴.

Vacunas basadas en subunidades proteicas

Estos modelos no introducen en el receptor de la vacuna ningún agente viral (ya sea el propio agente infeccioso inactivado o atenuado, o un carrier con antígeno de superficie), sino que utilizan componentes antigénicos, normalmente proteínas del patógeno, desencadenantes de la respuesta inmune de memoria. Muchas veces se precisa introducir adyuvantes en la formulación de la vacuna para incrementar su eficacia. Se consideran vacunas más seguras que las convencionales, pero la reducción

de la complejidad antigénica puede derivar en una capacidad protectora limitada^{25,26}.

NVX-CoV2373

Desarrollada por Novavax (USA). Está compuesta por la proteína S completa y presenta una serie de mutaciones (R682Q, R683Q, R685Q, K986P, V987P) que mantienen a la proteína en su conformación pre-fusión²⁷. La proteína S se obtiene a partir de un sistema de expresión en células de insecto (*Spodopterafrugiperda*). En este modelo, la proteína S está acompañada por el adyuvante del tipo saponina Matrix-M1, con gran capacidad inmunomoduladora²⁸. Los datos disponibles son de fase I/II. La mayoría de efectos adversos reportados fueron leves o moderados, pero hubo casos severos: un caso con dolor intenso en la zona de inyección y algunos con dolor de articulaciones y fatiga, que se recuperaron pronto (dos días o menos). Hubo incrementos de IgGs anti-proteína S en los sueros de vacunados, que superaban los niveles de IgGs presentes en sueros de convalecientes de COVID-19. Estos resultados también ocurrieron con los niveles de anticuerpos neutralizantes. La vacuna también estimula la producción de células TCD4 productoras de IFN γ ²⁹. En una nota de prensa de la compañía, de 28 de enero, refieren una eficacia protectora del 89,3%³⁰. El gobierno de Filipinas ha adquirido 30 millones de dosis de esta vacuna y Canadá firmó en agosto un acuerdo para obtener otros 76 millones.

ZF2001

Desarrollada por Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical y la Academia de las Ciencias de China y conocida como "Recombinant SARS-CoV-2 Vaccine (CHO cell)". No contiene la proteína S entera, sino un dímero de RBD formado por dos copias del polipéptido que comprende desde el aminoácido 319 hasta el 537 de la secuencia aminoacídica de la proteína S³¹. Añade además hidróxido de aluminio como adyuvante. Los datos disponibles son de fase II. No hay datos referentes al aspecto económico ni al de comercialización. La aparición de efectos adversos (locales y/o sistémicos) fue del 1%-20%. El más común, dolor en la zona de inyección. También, se reportó fiebre. La mayoría leves o moderados, aunque hubo alguno severo. Se consiguieron ratios de seroconversión para IgGs anti-RBD en el 94%-97% de los vacunados y del 99% en el grupo que recibió 3 dosis. También en este grupo se observaron los porcentajes de seroconversión para anticuerpos neutralizantes más altos, superando a las de sueros de convalecientes. Los vacunados presentaron respuestas Th1 y Th2 moderadas y equilibradas³².

Vacunas basadas en ácidos nucleicos

No contienen el agente patógeno entero ni un carrier, sino DNA o RNA del patógeno contra el que se quiere generar inmunidad. Se pretende que sean las propias células del hospedador las que produzcan, a partir del material genético introducido con la vacuna, polipéptidos o proteínas presentes en el agente patógeno y que estas moléculas se presenten al sistema inmune. Normalmente, son vacunas seguras y fáciles de producir, pero es complicado hacer llegar el material genético al interior de las células del hospedador sin que se desintegre³³. Respecto a las vacunas de mRNA, es necesario conservarlas a temperaturas muy bajas para mantenerlas estables y, por tanto, funcionales. Por ello, es necesario establecer una cadena de frío desde el centro de producción hasta el centro de administración.

mRNA-1273

Desarrollada por Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID). Contiene el mRNA codificante para la proteína S en su conformación pre-fusión gracias a la incorporación de mutaciones en su secuencia aminoacídica (K986P, V987P)³⁴ envuelto por nanopartículas lipídicas, que facilitan el transporte y la protección del mRNA hasta el interior celular. Ha sido aprobada por la FDA y por la EMA y está siendo utilizada en muchos países. La mayoría de los efectos adversos locales son de grado leve o moderado, siendo el más común el dolor en la zona de inyección, que desaparece a los 2-3 días. Los efectos adversos sistémicos fueron más frecuentes, sobre todo tras la segunda dosis. Los más comunes: cansancio, mialgia y dolor articular, que también desaparecían a los 2-3 días. Hubo un 0,3% de participantes que por la severidad de los efectos adversos no pudieron recibir la segunda dosis después de la primera. La eficacia protectora fue del 93,6%. También se reportó un 100% de protección frente a COVID-19 severa³⁵.

BNT162b2

Desarrollada por BioNTech y Pfizer. También se basa en partículas nanolipídicas que contienen el mRNA codificante de la proteína S en su conformación pre-fusión, igual que el modelo anterior (K986P, V987P)³⁶. Ha sido aprobada por la FDA, la MHRA y la EMA y está comercializada. En cuanto a efectos adversos, el más común fue dolor en la zona de inyección, que en el 1% se estimó severo, y que se resolvieron sin complicaciones en 48 horas. Los efectos sistémicos (dolor de cabeza y cansancio moderado o leve) aumentaron tras la segunda dosis y en algunos fueron más severos, aunque se resolvieron en pocos días. La eficacia de la

vacuna tras la segunda dosis fue del 95%. Tras la primera dosis, la eficacia es del 52%. Los autores destacaron que hubo un caso de COVID-19 severa en los vacunados³⁷.

CVnCoV

Desarrollada por CureVac AG (Alemania). Compuesta por nanopartículas lipídicas y el mRNA de la proteína S en su conformación prefusión (K986P, V987P)³⁸. Datos disponibles de fase I. En agosto se acordó la compra por parte de la Comisión Europea de 225 millones de dosis una vez se demostrará la seguridad de la vacuna. La mayoría de los efectos adversos locales (dolor en la zona de inyección) fueron leves o moderados (desaparición a las 48 h), aunque también se registró alguno severo. Los efectos sistémicos (dolor de cabeza y cansancio que se resolvieron mayoritariamente en 24 h) aumentaban con la segunda dosis. Los grupos con dosis más altas alcanzaron mayores ratios de seroconversión de IgGs anti-proteína S, de IgGs anti-RBD y de anticuerpos neutralizantes, así como titulaciones más altas para estos anticuerpos, comparables con las de sueros de convalecientes³⁹.

“nCoVvaccine”, AGO301-COVID19” y “INO-4800”

Desarrolladas por Zydus Cadila, Anges e Inovio, respectivamente. Son vacunas basadas en DNA. Sus correspondientes ensayos clínicos son: CTRI/2020/07/026352, NCT04655625 y NCT04642638. Las tres en fase III, pero sin información sobre composición, seguridad e inmunogenicidad.

Vacunas que inducen *Trained Innate Immunity*

La *Trained Innate Immunity* (Inmunidad Innata Entrenada) se describe como la reorganización genética que presentan las células de la inmunidad innata, como pueden ser monocitos, macrófagos o células NK, como respuesta a un estímulo antigénico inespecífico. Esta reorganización permite al hospedador defenderse de un segundo ataque del patógeno o agente antigénico que ha propiciado la reorganización epigenética y también confiere protección frente a otros patógenos diferentes al primero. Este fenómeno se ha observado en invertebrados y hay indicios de su presencia en vertebrados, incluidos los seres humanos^{40,41}. La vacunación también puede propiciar estas reorganizaciones, habiendo casos documentados de efectos de las vacunas sobre la morbimortalidad de otras enfermedades para las que no fueron diseñadas⁴². Un ejemplo es el de la BCG, ideada como vacuna contra la tuberculosis⁴³, que ha mostrado posibles beneficios contra la fiebre amarilla⁴⁴ e infecciones virales respiratorias⁴⁵. Podría pensarse en la inmunidad innata entrenada obtenida con vacunas como la BCG como una vía adicional en la

lucha frente a la COVID-19, pero se precisan ensayos clínicos que demuestren su capacidad protectora frente al virus^{46,47}.

Existen otros prototipos de vacunas originados para combatir la tuberculosis que, por sus propiedades estimulantes de la inmunidad innata, podrían considerarse posibles vacunas para prevenir la COVID-19 o, cuando menos, herramientas de control hasta que la vacuna específica pueda ser distribuida a nivel global de manera eficiente. Uno de estos modelos es la vacuna MTBVAC, diseñada por la Universidad de Zaragoza. Es una vacuna viva atenuada de *Mycobacterium tuberculosis* que presenta inactivados los genes *phoPy fad26*, ambos involucrados en la virulencia de la micobacteria⁴⁸. En ensayos *in vitro* esta vacuna indujo cambios epigenéticos en monocitos humanos similares a los producidos por la BCG; además, mostró que podía ofrecer protección en modelo murino frente a *Streptococcus pneumoniae*, sugiriendo así que podría ofrecer similares efectos protectores no específicos que la BCG⁴⁹.

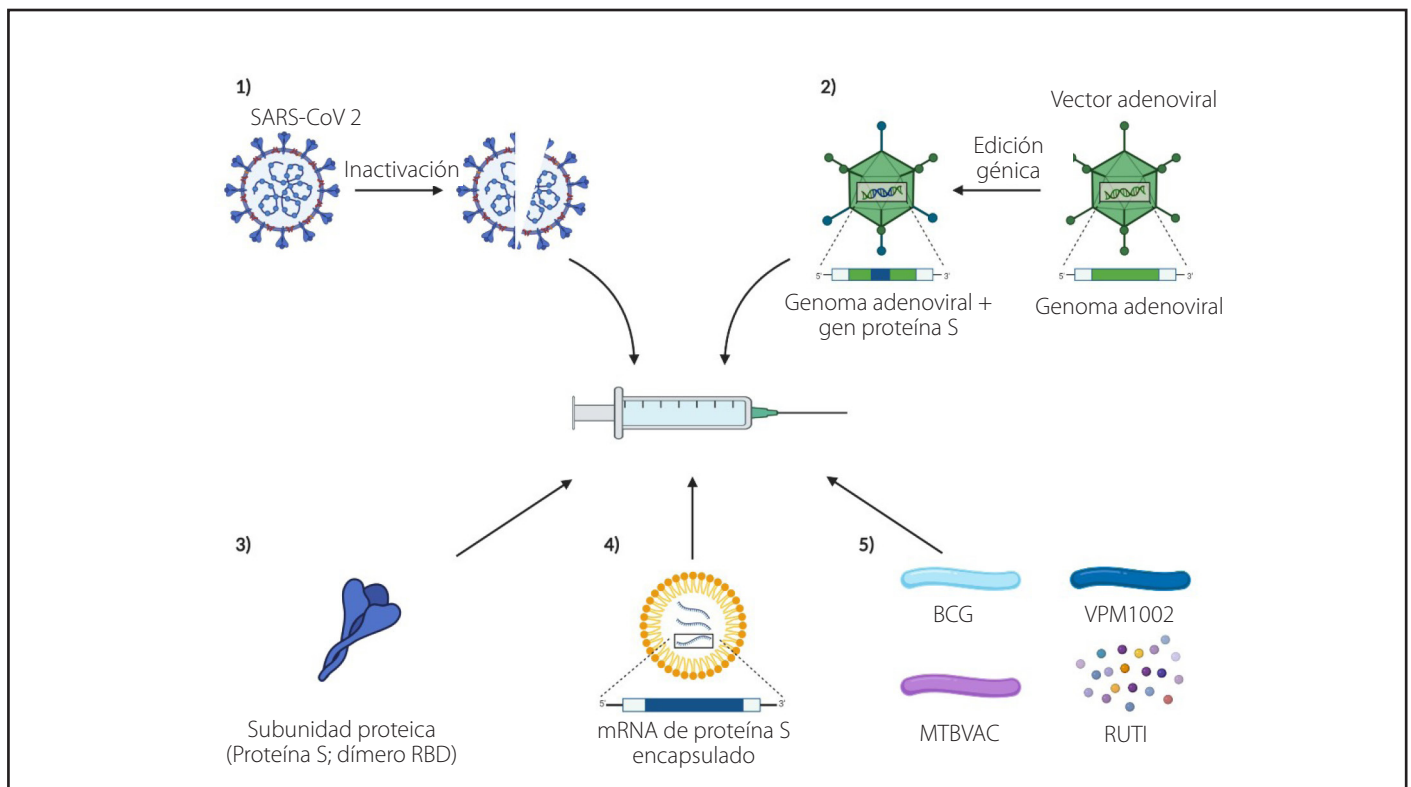
La vacuna RUTI, del Institut Germans Trias i Pujol de Badalona, es una vacuna terapéutica frente a la infección tuberculosa latente. Está compuesta por fragmentos de *M. tuberculosis*

obtenidos de cultivos crecidos bajo condiciones de estrés que simulan el entorno ambiental de la micobacteria cuando está en el granuloma⁵⁰. También en este caso hay indicios de que podría inducir inmunidad innata entrenada⁵¹ y ser una opción contra la COVID-19. De hecho, está siendo probada en Argentina en ensayos de eficacia en fase exploratoria contra esta enfermedad.

El último ejemplo es la VPM1002, diseñada por el Instituto Max Planck. Es una vacuna viva atenuada BCG recombinante, en la que se añade el gen de la Listeriolisina O de *Listeria monocytogenes* para potenciar el efecto inmunológico⁵². Por su semejanza con la BCG original, podría estimular la inmunidad innata entrenada. También se encuentra en ensayos de fase III para comprobar su eficacia frente al SARS-CoV-2⁵³.

Un recopilatorio de las vacunas comentadas se presenta en la Tabla 1. Asimismo, se muestra en la Figura 3 una representación gráfica simplificada de las diferentes estrategias comentadas en esta revisión para obtener una vacuna contra el SARS-CoV-2.

Figura 3. Representación esquematizada de las diferentes estrategias que se han comentado en la revisión para obtener una vacuna contra el SARS-CoV 2.



1. Inactivación del SARS-CoV 2; 2. Modificación genética de un vector adenoviral para que sea capaz de expresar en superficie la proteína S del SARS-CoV 2; 3. Obtención de subunidades proteicas del SARS-CoV 2 a partir de cultivos celulares; 4. Diseño de moléculas liposomales contenedoras de mRNA que codifique la proteína S; 5. Vacunas que estimulen la Inmunidad Innata Entrenada. Figura creada con Biorender.com.

Tabla 1. Recopilatorio de las vacunas comentadas con algunas de sus características.

Nombre	Tipo	Objetivo	Desarrollador	Ensayo clínico*
Corona Vac	Virus inactivado	Generar respuesta contra el virus entero	Sinovac Research and Development Co., Ltd	NCT04651790
BBIBP-CorV	Virus inactivado	Generar respuesta contra el virus entero	Sinopharm y el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan	NCT04612972
BBV152	Virus inactivado	Generar respuesta contra el virus entero + imidazoquinolinas	Baharat Biotech International Limited	NCT04641481
ChAdOx1 nCoV-19	Vector viral (ChAdOx1) + proteína S	Generar respuesta contra proteína S	AstraZeneca y la Universidad de Oxford	NCT04536051
Ad5-nCoV	Vector viral (Adenovirus tipo 5) + proteína S	Generar respuesta contra proteína S	CanSinoBiological Inc. y el Instituto de Biotecnología de Pekín	NCT04540419
Sputnik-V	Vectores virales (Adenovirus tipo 26 y adenovirus tipo 5) + proteína S	Generar respuesta contra proteína S	Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa	NCR04656613
Ad26.COV2.S	Vector viral (Adenovirus tipo 26) + proteína S modificada	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	Farmacéuticas Janssen	NCT04614948
NVX-CoV2373	Subunidad proteica (proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	Novavax	NCT04583995
ZF2001	Subunidad proteica (dímeros de RBD; residuos 319-537)	Generar respuesta contra dominio RBD	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical y la Academia de las Ciencias de China	NCT04646590
mRNA-1273	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID)	NCT04470427
BNT162b2	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	BioNTech y Pfizer	NCT04368728
CVnCoV	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	CureVac AG	NCT04652102
BCG	Viva atenuada	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Instituto Pasteur	NCT04534803
MTBVAC	Viva atenuada	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Universidad de Zaragoza-Biofabri	COV20/00820
RUTI	Fragmentos de <i>M. tuberculosis</i>	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Institut Germans TriasiPujol-RUTI Immune	100470002000692203
VPM1002	Viva atenuada	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Instituto Max Planck-Statens Serum India	NCT04439045

*Se ha añadido al final el ensayo clínico más reciente por si se desea hacer un seguimiento de algún candidato en concreto.

Inmunidad de grupo

Es el fenómeno por el que una población alcanza un grado de protección que dificulta la transmisión e imposibilita la aparición de brotes epidémicos⁵⁴. Esta inmunidad grupal puede alcanzarse de forma natural, tras padecer la enfermedad y con consecuencias en morbilidad y/o mediante la vacunación sistemática. El nivel de inmunidad necesario para alcanzar la grupal varía entre infecciones⁵⁵. En el SARS-CoV-2 está entre el 50% y el 67%⁵⁶. El cálculo se basa en el número básico de reproducción (R_0), es decir en el número de casos que puede generar un caso índice.

Es conocido que si $R_0 = 1$, hay una situación endémica, que si es < 1 hay una tendencia a la eliminación de la infección y que si es > 1 hay una situación de epidemia.

En la COVID-19, la R_0 se ha estimado en 2,6 en Corea del Sur y en 3,3 en Italia⁵⁷. Para calcular la proporción crítica de inmunizados (P%) que bloquee la transmisión de una infección: R_0 efectiva = R_0 básica x (1-P%) < 1 , o sea

$$(1-P\%) < 1/R_0, \text{ y por lo tanto } P\% > 1-(1/R_0).$$

$$\text{Si la } R_0 \text{ vale 3, la P\% será } 1-(1/3) \Rightarrow 66,7\%.$$

Ya que la nueva variante detectada en Inglaterra es más transmisible, estudios iniciales sugieren que la R_0 podría aumen-

Tabla 2. Cobertura vacunal necesaria en función del número básico de reproducción o de la proporción crítica de inmunizados estimada y la efectividad vacunal. Se han supuesto valores de R_0 de 3 y 3,7 y eficacias vacunales de entre el 85% y el 95%.

R_0 supuesta	P(%) estimada supuesta	Efectividad vacunal(%) necesaria(%)	Cobertura vacunal
3	66,6	95	70
3	66,6	90	73
3	66,6	85	78
3	66,6	80	83
3,7	73	95	76
3,7	73	90	81
3,7	73	85	85
3,7	73	80	91

R_0 : número básico de reproducción. P%: proporción crítica de inmunizados estimada.

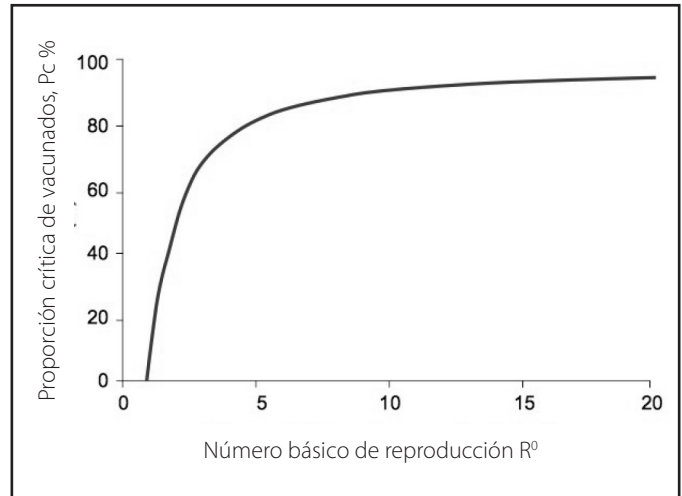
tar entre 0,4 y 0,7. Por lo tanto, para una R_0 de 3,7 la población inmunizada debería ser: $1-(1/3,7) \Rightarrow 73\%$.

La Figura 4 muestra la relación entre la R_0 y la P%.

Por otra parte, si la eficacia vacunal se sitúa en torno al 90%, la cobertura debería incrementarse al asumir que hay un porcentaje de vacunados (en torno al 10%) que no quedan inmunizados. Por consiguiente, las coberturas deberían ser de 73% para una R_0 de 3 y de 81 % si la R_0 fuera de 3,7. En la Tabla 2 se presenta la cobertura vacunal necesaria en función de la efectividad vacunal.

Otro factor que influye en la inmunidad grupal es la duración de la inmunidad, si se produce una inmunidad duradera es más sencillo alcanzar la inmunidad de grupo⁵⁸. En sentido contrario, mientras se procede a la vacunación, van surgiendo nuevas variantes del virus, algunas de las cuales pueden ser más transmisibles o letales o hacen que la vacuna sea menos eficaz. Un ejemplo es la variante 20A. EU1, que presenta una sustitución aminoacídica en la proteína S, que se aisló en Aragón y Cataluña en junio de 2020 y se expandió luego por toda España y por otros países europeos⁵⁹. Otro caso es el de la cepa SARS-CoV-2 VUI 202012/01, variante aislada en el Reino Unido en septiembre de 2020. Presenta 9 mutaciones en la secuencia de la proteína S (delección de las posiciones 69-70; delección de la posición 140; N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H) estando una de ellas (N501Y) en la zona del RBD. Más del 50% de los casos de las últimas semanas en Reino Unido se deben a esta variante, que presenta tantas mutaciones en la proteína S que podría haber supuesto menor capacidad de generar titulaciones de anticuerpos neutralizantes, aunque afortunadamente no ha sido así. Sin embargo, en la variante sudafricana si se ha constatado

Figura 4. Representación gráfica de la relación entre el número básico de reproducción (en el eje de las X) y la proporción crítica de individuos inmunizados para bloquear la transmisión de una infección (en el eje de las Y).



Como se puede ver, a mayor R_0 , mayor tendrá que ser la P% para evitar la transmisión de la infección. Figura de elaboración propia.

una disminución de la capacidad de neutralización en los anticuerpos generados por la vacuna de “Moderna”, aunque es cierto que esta disminución se debe relativizar porque estas vacunas generan una concentración de anticuerpos muy importante. Este es un aspecto que justifica una buena monitorización para tener información rápida. No se ha observado de momento un aumento significativo en la severidad de la COVID-19 provocada por estas nuevas variantes del virus⁶⁰⁻⁶².

Las mutaciones genómicas también pueden afectar indirectamente a la transmisibilidad del virus, ya que puede afectar a los métodos de diagnóstico como las PCR. Si se producen mutaciones en las dianas de amplificación que emplean los kits de PCR para determinar si el individuo está infectado o no, podría reducirse la eficacia de estos kits, lo que implicaría tener mayor número de falsos negativos, que realmente están infectados y son transmisores del virus⁶³, influyendo de nuevo en el umbral de la inmunidad de grupo. La aparición de mutaciones también puede conllevar la aparición de resistencias a vacunas, entendiéndose por “resistencia a vacuna” la habilidad de un patógeno para llevar a cabo su ciclo infeccioso y de replicación en un individuo vacunado contra ese patógeno, que es teóricamente inmune a la infección⁶⁴. Aunque la aparición de resistencias a vacunas es más lenta y menos frecuente que la aparición de resistencias a antimicrobianos⁶⁵, sigue siendo una posibilidad que hay que tener muy presente en el desarrollo de una vacuna.

Por último, no hay que olvidar la supervisión post-vacunación como etapa final del proceso de desarrollo de la vacuna y del proceso de control de una enfermedad infecciosa. Tiene como objetivo confirmar que la vacuna empleada es realmente segura y eficaz. Para ello, es necesario definir los marcadores utilizables para distinguir entre individuos realmente infectados y los que no lo están, teniendo en cuenta que la sintomatología de la COVID-19 es muy inespecífica⁶⁶. También deben recogerse datos de posibles efectos adversos, de cobertura de vacunación, detallar los planes de comunicación utilizados y utilizables para informar dónde y cuándo vacunarse, determinar quiénes forman los grupos de riesgo prioritarios para vacunar, y monitorizar los comportamientos de la población ante la vacunación, enfocado sobre todo a si hay rechazo a vacunarse y cuáles son las causas. Dentro de la Unión Europea se pueden ver las estrategias utilizadas por los países miembros para poder llevar a cabo una supervisión eficaz⁶⁷.

Conclusiones y recomendaciones

La pandemia de COVID-19 tiene un impacto brutal en la salud, en la economía, en la sociedad y en el bienestar físico y mental de las personas. Gracias a una financiación y logística sin precedentes en la historia de la humanidad, se han podido desarrollar vacunas basadas en diferentes estrategias, que han demostrado ser seguras y eficaces frente la COVID-19. En menos de un año, un tiempo record, están disponibles varias vacunas, y actualmente, en España ya se administran las de Pfizer, de Moderna y de Astra Zeneca y ya se han aplicado 1.500.000 dosis, según datos del Ministerio.

La baja frecuencia de efectos adversos de las vacunas comentadas, y sobre todo la levedad de éstos, debe ser motivo suficiente para que la población confíe en la seguridad de estas vacunas. Además, y como ya se ha comentado, algunos modelos han sido aprobados por la FDA y la EMA, garantía máxima de seguridad.

El abanico de temperaturas de conservación de las vacunas es amplio: desde los -70°C que requiere la de Pfizer, hasta mantenerse una semana a temperatura ambiente en la de Covaxin. Es necesario que el transporte garantice la temperatura necesaria y que el centro receptor cuente con infraestructura y equipos que le permitan un buen mantenimiento de las vacunas. La Administración debe facilitar los equipos necesarios en las zonas rurales o despobladas o facilitar el traslado de los residentes de estas zonas a lugares capaces de mantener las vacunas bien conservadas hasta su administración.

En cuanto a la aplicación masiva de las vacunas, es recomendable priorizar a las personas de grupos de riesgo como primeros

receptores. Es necesario además garantizar que la vacuna sea de administración universal, sin restricciones por nivel socioeconómico dentro de un país o entre países. Si se quiere eliminar la infección a escala mundial es imprescindible controlarla en todas partes.

Lo ideal sería alcanzar inmunidad de grupo para principios del verano de 2021, lo que permitiría un verano más saludable y con turistas, todo ello imprescindible para mejorar la economía. Para conseguirlo, debemos alcanzar una cobertura vacunal del 70-75% aproximadamente, lo que supone vacunar a 32 millones de personas en España. Esta cifra es alcanzable si se consigue disponer de las vacunas necesarias y de una buena organización que permita su rápida aplicación.

Bibliografía

1. Wang C, Horby P W, Hayden F G, Gao G F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
2. Yang Y, Xiao Z, Ye K, He X, Sun B, Qin Z, et al. SARS-CoV-2: Characteristics and current advances in research. *Virology*. 2020; 17: 117. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01369-z>.
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19:141-51. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou J, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(22):20200604c. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.20200604c.
6. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol*. 2020;11:1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.
7. Knipe DM, Levy O, Fitzgerald KA, Mühlberger E. Ensuring vaccine safety. *Science*. 2020;370:1274-5. <https://doi.org/10.1126/science.abf0357>.
8. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> Acceso: 27 de diciembre de 2020.
9. Salvatori G, Luberto L, Maffei M, Aurisicchio L, Roscilli G, Palombo F, et al. SARS-CoV-2 SPIKE PROTEIN: An optimal immunological target for vaccines. *J Transl Med*. 2020;18:222. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02392-y>.
10. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:73-82. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>.
11. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9): 1141-9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>

12. Burrell ChJ, Howard CR, Murphy FA. *Vaccines and Vaccination*. Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00011-4>.
13. 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*. 2021;21:181-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
14. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, *et al*. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
15. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, *et al*. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021/10.1016/S1473-3099(20)30942-7.
16. Vrba SM, Kirk NM, Brisse ME, Liang Y, Ly H. Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. *Vaccines*. 2020;8(4):680. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040680>
17. Ura, T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*. 2014;2:624-41. <https://doi.org/10.3390/vaccines2030624>.
18. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: A cautionary tale. *Lancet*. 2020;396(10260),e68-e69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32156-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32156-5).
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al*. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397:99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
20. 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*. 2020;396:479-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6).
21. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, *et al*. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
22. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkens MJG, Hardenberg G, Wegmann F, *et al*. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *Npj Vaccines*. 2020; 5:91. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>.
23. Sadoff J, Gars M L, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Groot AM, *et al*. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: Interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604>.
24. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. Disponible en: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
25. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Chapter Eight - Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. In: *Advances in Virus Research* (Vol. 96, pp. 245-286). Academic Press, 2016. J. Ziebuhr (Ed.), <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.003>.
26. Tan M, Jiang X. Recent advancements in combination subunit vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:180-5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1229719>.
27. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, *et al*. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice. *BioRxiv*. 2020.06.29.178509. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178509>.
28. Reimer JM, Karlsson KH, Lövgren-Bengtsson K, Magnusson SE, Fuentes A, Stertman L. Matrix-MTM Adjuvant Induces Local Recruitment, Activation and Maturation of Central Immune Cells in Absence of Antigen. *PLoS One*. 2012;7: e41451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041451>.
29. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al*. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New Eng J Med*. 2020;383: 2320-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>.
30. NOVAVAX. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Jan 28, 2021. Disponible en: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
31. Dai L, Zheng T, Xu K, Han Y, Xu L, Huang E, *et al*. A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*. 2020;182:722-33.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035>.
32. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, *et al*. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: Pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *MedRxiv*. 2020.12.20.20248602. <https://doi.org/10.1101/2020.12.20.20248602>.
33. Restifo NP, Ying H, Hwang L, Leitner WW. *Gene Ther*. 2020;7:89-92. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301117>.
34. 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;586:567-71. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>.
35. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al*. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARSCoV-2 Vaccine. *New Eng J Med*. 2021;384:403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
36. Walsh EE, Robert W, Frenck J, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, *et al*. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New Eng J Med*. 2020;383:2439-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
37. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al*. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.

- New Eng J Med.* 2020; 383: 2603-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa203457>.
38. Rauch S., Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. *BioRxiv.* 2020.10.23.351775. <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>.
 39. Kreamsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. *MedRxiv.* 2020.11.09.20228551. <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551>.
 40. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352(6284): aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>.
 41. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020; 0:375-88. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
 42. Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: Public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat Immunol.* 214;15:895-9. <https://doi.org/10.1038/ni.2961>.
 43. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)* 2013; 8:53.
 44. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe.* 2018;23:89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>.
 45. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell.* 2020;183: 315-23.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>.
 46. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. *New Eng J Med.* 2020;383:1078-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMci2011679>.
 47. Safar HA, Mustafa AS, McHugh TD. COVID-19 vaccine development: What lessons can we learn from TB? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:56. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00402-x>.
 48. Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Martin C, Aguilo N. MTBVAC: Attenuating the Human Pathogen of Tuberculosis (TB) Toward a Promising Vaccine against the TB Epidemic. *Front Immunol.* 2017; 8:1803. eCollection 2017.
 49. Tarancón R, Domínguez-Andrés J, Uranga S, Ferreira AV, Groh LA, Domenech M, et al. New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. *PLoS Pathog.* 2020; 16(4):e1008404. doi:10.1371/journal.ppat.1008404.
 50. Cardona PJ. RUTI: A new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)* 2006;86:273-89. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.01.024>.
 51. Prabowo SA, Painter H, Zelmer A, Smith SG, Seifert K, Amat, M, et al. RUTI Vaccination Enhances Inhibition of Mycobacterial Growth ex vivo and Induces a Shift of Monocyte Phenotype in Mice. *Front Immunol.* 2019; 10:894. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00894>.
 52. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, Cotton M F, Rentsch CA, Eisele B, et al. The Recombinant Bacille Calmette–Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Front Immunol.* 2017; 8: 1147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01147>.
 53. University Health Network, Toronto. Efficacy and Safety of VPM1002 in Reducing SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection Rate and Severity (COBRA). Clinical trial registration NCT04439045. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04439045>. Acceso: 22 de febrero, 2021.
 54. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. *JAMA.* 2020;324:2095-96. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20892>.
 55. Sisay T, Tolessa T. COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review on Gender, Herd Immunity, and Physiological Mechanisms. *Risk Management and Healthcare Policy* 2020. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S276342>.
 56. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: Where are we? *Nat Rev Immunol.* 2020;20:583-4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00451-5>.
 57. Zhuang Z, Zhao S, Lin Q, Cao P, Lou Y, Yang L, et al. Preliminary estimates of the reproduction number of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Republic of Korea and Italy by 5 March 2020. *Int J Infect Dis.* 2020;95:308-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.044>.
 58. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020;52:737-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>.
 59. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, Crawford KHD, Bloom JD, Veerler D, et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *MedRxiv.* 2020.10.25.20219063. <https://doi.org/10.1101/2020.10.25.20219063>.
 60. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *MedRxiv.* 2020.12.21.20248640. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>.
 61. European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. Risk assessment 20 Dec 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
 62. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv.* 2021.01.18.427166. <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>.
 63. Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Mutations on COVID-19 diagnostic targets. *Genomics.* 2020;112:5204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.028>

64. Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(51):12878-86. doi: 10.1073/pnas.1717159115.
65. Kennedy DA, Read AF. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not?. *Proc Biol Sci*. 2017;284(1851):20162562. <https://doi.org/10.1098/rspb.2016.2562>.
66. Sampath Kumar NS, Chintagunta AD, Jeevan Kumar SP, Roy S, Kumar M. Immunotherapeutics for Covid-19 and post vaccination surveillance. 3 *Biotech*. 2020;10(12):527. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02522-9>.
67. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA and the UK. Technical report 2 Dec 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-current-eu-eea-uk-plans-covid-19-vaccines>. Acceso: 23 de febrero de 2021.