

Vacunas SARS-CoV-2

Andrea Bretón I., Alejandro Afani S.

Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY

Vaccines are biological products that stimulate the immune system to generate specific responses and immune memory. Faced with the magnitude of the problem caused by the Covid-19 pandemic, there is an urgent need to find an effective and safe preventive intervention. The race to find the ideal vaccine against this new coronavirus has required optimizing research times on this topic. Currently, more than 200 SARS-CoV-2 vaccine candidates are in development, 177 in preclinical evaluation, 63 in clinical evaluation and 16 of them in phase 3 of clinical trials. In our country, 3 SARS-CoV-2 vaccines are already authorized for administration, which have demonstrated safety and efficacy in clinical trials.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son productos biológicos que estimulan el sistema inmunitario para generar respuestas antigénicas específicas y de memoria inmunológica. La vacunación aplicada a la prevención de enfermedades infectocontagiosas es entendida como la utilización de un microorganismo o partes de él para generar inmunización activa protectora contra ese patógeno⁽¹⁾.

La respuesta inmune a vacunas depende principalmente de la capacidad de éstas para estimular el desarrollo de células plasmáticas de vida larga que producen anticuerpos de alta afinidad, así como

linfocitos B de memoria. Esta respuesta adaptativa antigénica específica ocurre con mayor eficiencia en los centros germinales de los linfonodos, como respuesta T dependiente (linfocitos T cooperadores foliculares) frente a antígenos proteicos⁽²⁾. La mayoría de las vacunas protegen, induciendo anticuerpos que pueden actuar neutralizando microorganismos extracelulares, sus toxinas o impidiendo su unión a receptores celulares, junto con la opsonización que facilita la fagocitosis. La función protectora se puede medir cuantificando anticuerpos, observando una curva de correlación de protección a la enfermedad v/s títulos de anticuerpos.

La inmunidad de mucosas dada por IgA secretora local o IgG que ingresa a las mucosas puede proteger contra microorganismos que colonizan epitelios previo a la invasión sistémica, por ejemplo, virus respiratorios (como el caso de SARS-CoV-2). De esta manera, la respuesta inmune frente a las vacunas puede ser capaz de prevenir colonización de superficies mucosas generando “inmunidad estéril”, como lo que ocurre con las vacunas para polio, sarampión y meningococo, entre otras⁽³⁾. Por otro lado, la respuesta inmune celular es fundamental para la protección contra infecciones intracelulares. Como ejemplo, la producción de citoquinas y la proliferación de linfocitos T en presencia de antígeno de influenza, se correlacionan con protección frente a la enfermedad en adultos mayores. A grandes rasgos, se asume que los anticuerpos se correlacionan con protección frente a la infección, mientras que la inmunidad celular se relaciona con protección frente a la enfermedad cuando ya existe infección establecida⁽³⁾.

Se sabe que en SARS-CoV-2, los anticuerpos neutralizantes se unen a la proteína espiga (S), específicamente al RBD (o dominio de unión al receptor), previniendo de esta forma la unión a la célula hospedera y logrando neutralizar el virus. Por esta razón, y dado los resultados de estudios preclínicos en SARS-CoV y MERS-CoV, la proteína S ha sido identificada como blanco antigénico principal en el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2 desde etapas tempranas de investigación. La proteína S también es blanco potente de linfocitos CD4+, mientras que en la infección natural por SARS-CoV-2 se inducen pocos CD8+. Las vacunas experimentales en primates no humanos han evidenciado que la respuesta de anticuerpos neutralizantes, no así respuestas de células T, se correlacionan con protección⁽⁴⁾.

La respuesta inmune natural induce IgA secretora a nivel de mucosas e IgG a nivel sistémico. Las va-

vacunas administradas en forma intramuscular (i.m) o intradérmica inducen predominantemente IgG, no así IgA secretora, por lo que es posible que la mayoría de las vacunas en desarrollo actual para SARS-CoV-2 generen prevención de enfermedad o enfermedad atenuada, pero no necesariamente inmunidad estéril⁽⁴⁾.

DESARROLLO DE VACUNAS

La historia de la investigación en vacunas para otras enfermedades infecto-contagiosas demuestra que este proceso puede tomar años, demorando en promedio entre 5 y 10 años⁽⁵⁾. Frente a la premura relativa a esta pandemia, han surgido esfuerzos colaborativos para reducir los tiempos en el desarrollo de vacuna SARS-CoV-2, involucrando distintas autoridades gubernamentales, industria farmacéutica e instituciones públicas y privadas, como por ejemplo el Centro para el Control y Prevención de Enfermedad (CDC) de EE.UU, la FDA (Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁽⁶⁾. Actualmente se encuentran en desarrollo más de 200 candidatos a vacuna SARS-CoV-2: 177 en evaluación preclínica, 63 en evaluación clínica y 16 de ellos en fase 3 de ensayos clínicos⁽⁶⁻⁸⁾.

El proceso de desarrollo de una vacuna requiere de distintas fases de investigación para determinar su seguridad y eficacia. En una primera etapa, se selecciona el tipo de candidato, el diseño del vehículo vaccinal, la formulación y se realizan ensayos de fase preclínica *in vitro* (cultivos celulares) e *in vivo* en modelos animales. La investigación previa para los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV permitió acortar los tiempos de evaluaciones preclínicas en SARS-CoV-2⁽⁴⁾. En esta etapa, la vacuna debe demostrar una apropiada respuesta humoral y celular en ausencia de toxicidad, entonces se avanza a la etapa del desafío o exposición al agente infeccioso en animales. Si en esta etapa se demuestra eficacia,

entonces es posible avanzar a la segunda etapa clínica en seres humanos. Los estudios clínicos se realizan en 3 fases secuenciales, que incluyen números crecientes de voluntarios humanos con distintos objetivos de seguridad y eficacia^(5,6). En el caso particular del desarrollo de candidatos a vacunas para Covid-19, estas fases se han ido desarrollando en forma paralela para poder disminuir los tiempos de respuesta de las distintas investigaciones.

La respuesta clínica a vacunas se evalúa mediante la eficacia o grado de protección conferida por la vacuna en una población determinada. Se determina como el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en los sujetos vacunados respecto de los no vacunados en ensayos clínicos controlados aleatorizados (ERC)⁽⁹⁾. Por otro lado, la efectividad corresponde al porcentaje de la población protegida por la vacuna entre los sujetos vacunados respecto de la población general no vacunada, medido en las condiciones reales de vacunación.

Posterior a los ensayos clínicos, ocurre la última etapa que incluye operaciones logísticas para asegurar la distribución a nivel mundial, donde se requiere la aprobación por organismos reguladores internacionales, como la FDA o EMA, y nacionales. Habitualmente, el proceso de obtención de licencia para productos biológicos puede tardar entre 1-2 años. En el caso de la pandemia actual, estos organismos han acortado estos plazos, contribuyendo a la rapidez en el desarrollo de vacunas SARS-CoV-2. La FDA en un documento sobre el desarrollo y licencia de vacunas SARS-CoV-2 estipula que se requerirá una eficacia de al menos 50% para su aprobación de uso durante la pandemia, al igual que la OMS^(4,6,10,11). Posteriormente se prosigue con la manufactura, distribución, almacenamiento y aplicación en programas locales de vacunación. Es importante considerar que posterior a la obtención de licencia y aplicación de vacunas a nivel masivo, éstas siguen en continua evalua-

ción de efectividad y seguridad con programas de notificación de eventos relacionados a las vacunas regulados a nivel local⁽⁹⁾.

VACUNA SARS-COV-2 IDEAL

Al menos tres principales factores son cruciales para generar una vacuna efectiva para Covid-19⁽⁶⁾:

- Generar una respuesta inmune robusta y duradera con anticuerpos neutralizantes para antígenos del SARS-CoV-2 que son capaces de neutralizar las partículas virales, evitando su unión al receptor ACE2 del epitelio respiratorio y previniendo de esta forma la infección.
- Inducir inmunidad linfocito T dependiente potente que genere linfocitos T cooperadores y citotóxicos que reconozcan células infectadas por SARS-CoV-2 y las destruyan para bloquear la replicación viral.
- Además, se requiere la adquisición de células B y T de memoria para prevenir las reinfecciones.

Los candidatos a vacuna deben limitar cualquier evento adverso severo local o sistémico. En el caso de virus causantes de patología respiratoria, es esencial que la vacuna no cause enfermedad respiratoria facilitada asociada a vacuna (VAERD), facilitación dependiente de anticuerpos (ADE), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento, incluidos los efectos inductores de tormenta de citoquinas.

Con respecto a los aspectos prácticos, según recomendaciones de la OMS⁽¹¹⁾, se describe un perfil mínimo aceptable de la vacuna SARS-CoV-2 para uso durante brotes, generando una rápida respuesta inmune que debiera considerar:

- Población objetivo: de preferencia todas las edades, pero al menos incluir a los adultos mayores y personal de salud.

- Eficacia: idealmente un 70% de eficacia en prevenir enfermedad, enfermedad severa y/o transmisión viral; como mínimo, un 50%.
- Dosis: idealmente administración como dosis única o no más de dos (permite refuerzos).
- Duración de protección: al menos 1 año o como mínimo 6 meses.
- Ruta: de preferencia no parenteral, pero se acepta cualquiera que genere respuesta inmune eficaz y segura.
- Estabilidad y almacenamiento: debe ser altamente termoestable; sin embargo, durante brote se acepta que tenga al menos una duración de 6-12 meses a T -60 a -70°C y estabilidad de 2 semanas a 2-8°C.

PLATAFORMAS DE CANDIDATOS A VACUNA SARS-COV-2

Existen distintas plataformas de candidatos a vacunas que pueden ser clasificadas en: aproximaciones tradicionales (virus vivo atenuado o inactivadas), plataformas que han resultado recientemente en vacunas licenciadas (vacunas de proteínas recombinantes y basadas en vectores) y plataformas de última generación, como las vacunas de ácidos nucleicos tanto RNA como DNA, que hasta antes de la pandemia se encontraban en investigación sin licencia para uso en humanos⁽⁴⁾.

VACUNA VIRUS INACTIVADO

Son basadas en virus inactivados no infecciosos que se generan de manera física o química^(4,6). Habitualmente se administran en forma i.m y pueden contener hidróxido de aluminio (Al) u otros adyuvantes. Dado que el virus se presenta en forma completa al sistema inmune, las respuestas inmunológicas podrían dirigirse contra distintas proteínas antigénicas del SARS-CoV-2, además de la proteína S (matriz, envoltura, nucleoproteína)⁽⁴⁾. Su principal ventaja es que presentan múltiples

proteínas virales para el reconocimiento inmune y tienen expresión estable de los epítopes antigénicos dependientes de conformación. Además son relativamente fáciles de producir en grandes cantidades, aunque requieren nivel de bioseguridad 3 para manejo de productos biológicos. Existen en desarrollo actualmente 9 plataformas de vacuna SARS-CoV-2 inactivadas, seis de ellas en fase 3 de ensayos clínicos⁽⁷⁾. Una ya ha sido autorizada para uso en nuestro país: CoronaVac de Sinovac (China), basada en antígeno de virus completo, siendo el principal inmunógeno el RBD⁽⁶⁾. El virus del SARS-CoV-2 purificado se cultivó múltiples veces en células Vero antes de la inactivación con b-propiolactona, siendo asociado a un adyuvante de Al. Estudios preclínicos mostraron respuestas robustas de NAbS en macacos Rhesus que recibieron tres dosis del virus inactivado, lo que proporcionó protección parcial o total contra los signos clínicos de lesión pulmonar después de la exposición viral. No hubo signos de ADE. En estudios de fase 1/2 randomizados doble ciego placebo controlados en adultos sanos voluntarios de 18-59 años (144 fase 1 y 600 fase 2), se administraron dos dosis en dos esquemas a los días 0 y 14 o 0 y 28, probando dosis media, alta o placebo (solución diluyente con hidróxido de Al) en 0.5ml i.m. Se midió inmunogenicidad y seguridad a los 28 y 56 días^(6,12). En fase 2 demostró que dos dosis de 6ug/0.5ml o 3ug/0.5ml de la vacuna fueron bien tolerados e inmunogénicos en adultos sanos, con una dosis de 3 µg que provocó una seroconversión de NAbS del 92,4% en el programa de 0-14 días y 97,4%, en el programa de 0- 28 días. No se observaron efectos adversos severos^(12,13). ECR de fase 1/2 en adultos sanos mayores de 60 años que recibieron 2 dosis en esquema de 0-28 días, evidenciaron 98% y 99% de seroconversión con 3 ug y 6 ug respectivamente. En ambos grupos etarios, los efectos adversos en su mayoría fueron leves o moderados, siendo el más frecuente dolor en sitio de inyección, con reporte de 8 eventos severos no relacionados a la

vacunación (7 sujetos) en >60 años. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos fase 3 en Indonesia, Brasil, Chile y Turquía.

VACUNA VIRUS ATENUADO

Las vacunas de virus vivo atenuado corresponden a una versión genética debilitada que tiene capacidad replicativa limitada, logrando inducir respuestas inmunes similares a la infección natural. Este tipo de vacunas pueden ser administradas en forma intranasal tras lo cual inducen respuestas inmunes de mucosa que pueden proteger el tracto respiratorio superior. También generarían respuesta inmune humoral y celular dirigida contra proteínas estructurales y no estructurales del virus. Han sido exitosas para prevenir infecciones como varicela y poliomielitis (oral). La principal desventaja es que pueden revertir a formas virulentas, por lo que están contraindicadas en sujetos inmunocomprometidos, y por la preocupación sobre inclusión de epítopes antigénicos que no induzcan la producción de NAb, lo que podría desviar la respuesta inmune⁽⁴⁾. Actualmente hay sólo 1 candidato a vacuna SARS-CoV-2 viva atenuada en evaluación clínica (fase 1) que corresponde a COVI-VAC de Codagenix/Serum Institute of India. Otras dos se encuentran aún en estudios preclínicos: Mehmet Ali Aydinlar University y de Indian Immunologicals Ltd⁽⁷⁾.

VACUNA DE VECTORES VIRALES

Existen actualmente en estudios clínicos tres candidatos a vacuna SARS-CoV-2 basadas en vectores virales replicantes y diez, en no replicantes⁽⁷⁾.

Estas plataformas habitualmente se generan a partir de un virus transportador como adeno o poxvirus que lleva algún gen viral relevante, en este caso el gen que codifica para la proteína S. La gran ventaja es que activan la respuesta inmune en

contexto de una infección viral heteróloga, lo que induciría la respuesta innata requerida para una respuesta adaptativa robusta. El problema es que se podría generar inmunidad contra el vector (o preexistente), ocasionando la pérdida de antígenos del SARS-CoV-2 y menor presentación antigénica al sistema inmune.

Las vacunas de vectores con replicación competente típicamente derivan de cepas virales atenuadas modificadas para expresar un transgen (en este caso la proteína S). Algunos se pueden administrar por vía mucosa, induciendo inmunidad de mucosas. Las vacunas de vectores con replicación incompetente son modificadas genéticamente para expresar la proteína S y se les inhabilita para replicarse *in vivo*. La mayoría están basadas en vectores adenovirus (AdV) y se administran por vía i.m⁽⁴⁾. De estas plataformas actualmente se encuentran cuatro candidatos en ensayos de fase 3⁽⁷⁾. Una de ellas ha sido autorizada en Chile por el Instituto de Salud Pública (ISP)⁽¹⁴⁾, ChAdOx1-S de la Universidad de Oxford y colaboradores Astra Zeneca (UK). Está basada en vector AdV de chimpancé (ChAd) incapaz de propagarse en humanos, que transporta un codón optimizado de la proteína S (ChAdOx1). Por su origen chimpancé se evita el problema de la eventual inmunidad preexistente. Estudios de fase preclínica en macacos Rhesus mostraron inmunogenicidad, eficacia y seguridad. No hubo diferencias en la carga viral entre los hisopados nasales entre vacunados con ChAdOx1 v/s animales controles, pero sí se observó disminución significativa de la carga viral pulmonar y ausencia de neumonía clínica, a diferencia de los controles. En etapa clínica los ensayos de fase I/II se reportaron respuestas de NAb en el 91% de los participantes tras recibir una sola dosis y de 100% tras una segunda dosis. Las reacciones locales y sistémicas, incluyendo dolor, fiebre y mialgias disminuyeron con uso de paracetamol⁽¹³⁾. Con respecto a la seguri-

dad, los reportes de fase 2/3 en 560 adultos sanos con rango etario desde 18 a mayores de 70 años, compararon la administración de ChadOx1 v/s vacuna meningitis ACWY. Las reacciones locales y sistémicas fueron más frecuentes con ChadOx1 que MenACWY (dolor en sitio de inyección, sensación febril, mialgias, cefalea), siendo menos comunes en los adultos mayores de 55 años. Al 26 de octubre 2020 sólo trece efectos adversos serios fueron reportados, pero ninguno se consideró relacionado a vacuna⁽¹⁵⁾.

VACUNA PROTEINAS RECOMBINANTES

Las vacunas basadas en proteínas recombinantes o subunidades incluyen una amplia variedad de tecnologías para obtener antígenos proteicos virales inmunoestimulantes. Para SARS-CoV-2 pueden ser basadas en la proteína S, en la porción RBD o en partículas similar a virus (VLP)⁽⁶⁾. Estas vacunas pueden ser producidas sin manipulación de virus vivo y ya existen algunas con licencia como Flublok para influenza, por lo que hay experiencia previa en su producción. Así como las vacunas inactivadas, las subunidades proteicas generalmente son inyectables, por lo que no se esperan respuestas inmunitarias de mucosas robustas. El candidato a vacuna “SARS-CoV-2 rS with Matrix-M1™ Adjuvant” de Novavax (EE. UU) se encuentra actualmente en ensayos fase 3 en EE.UU y México en adultos mayores de 18 años y UK entre 18-84 años⁽⁷⁾. Consiste en vacuna de nanopartículas compuestas de la glicoproteína S de SARS-CoV-2 recombinante de longitud completa con adyuvante de Matrix-M1. En los estudios de fase 1/2 en 131 adultos sanos, se administró en forma i.m en dos dosis a los 0 y 21 días. No se observaron efectos adversos severos y presentó adecuada respuesta humoral con niveles de NAb tras la segunda dosis mayores que en los pacientes sintomáticos Covid-19 convalecientes⁽¹⁶⁾.

VACUNAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Las vacunas de DNA se basan en plásmidos de DNA que codifican para la proteína S. Pueden ser producidas a gran escala en bacterias, como E. Coli, además de ser estables. Para aumentar su inmunogenicidad deben ser administradas por vía intradérmica con dispositivos que aumenten la permeabilidad de la membrana celular (electropermeabilización)⁽⁶⁾. Las vacunas de SARS-CoV-2 basadas en DNA tienen la habilidad de inducir respuestas celulares Th1 y producción de NAb sin generar ADE en macacos Rhesus. Los plásmidos de DNA tienen excelente biocompatibilidad, bajos costos de manufactura y larga vida útil. La principal desventaja es que las moléculas de DNA deben atravesar la membrana nuclear para ser transcritas. Un reporte de vacuna de DNA para MERS-CoV observó NAb en sólo la mitad de los sujetos, con títulos que decayeron durante el seguimiento del estudio⁽¹³⁾. Actualmente ocho candidatos a vacuna DNA se encuentran en ensayos clínicos y otros siete, basados en RNA⁽⁷⁾. Los candidatos a vacuna de RNA también se basan en la entrega de material genético que codifica el antígeno de interés, que será expresado en las células del individuo vacunado. Se administran mediante nanopartículas lipídicas por vía inyectable, por lo que es poco probable que induzcan inmunidad de mucosas. Las vacunas basadas en RNA parecen una alternativa prometedora, ya que tendrían una elevada potencia asociada a una producción costo-eficiente. Una desventaja importante radica en que la mayoría de las formulaciones requieren cadena de frío para mantener la estabilidad y duración a largo plazo. Tal es el caso de BNT162b2 de Pfizer (EE.UU) y BioNTech SE (Alemania), basadas en RNA con modificaciones nucleosídicas y formuladas en nanopartículas lipídicas (LNP) que codifica la proteína S prefusión estabilizada de longitud completa. Requiere condiciones de almacenamiento a -70°C. El reporte de fase 1/2 evidencia generación de títulos mayores de

anticuerpos posterior a la segunda dosis en comparación al panel de suero de convalecientes⁽¹⁷⁾. Un ERC multinacional de fase 2/3 reclutó a 43.548 participantes mayores de 16 años randomizados a recibir dos dosis (0-21 días) de BNT162b2 o placebo. Demostró un 95% de protección en prevenir Covid-19 con eficacia similar en los distintos grupos etarios. La mayoría de los efectos adversos fueron leves-moderados como dolor en sitio de inyección, fatiga y cefalea. Los eventos sistémicos fueron más frecuentes en los menores de 55 años, siendo más comunes tras la segunda dosis. Eventos adversos severos se reportaron en <2% tras cualquier dosis, similar entre el grupo experimental y los controles (placebo)⁽¹⁸⁾. Los estudios fase 1/2/3 se están llevando a cabo en EEUU, Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica y Turquía⁽⁷⁾.

Al 3 de enero 2021, en la CDC de EEUU se reportaban 21 casos de anafilaxia post administración de esta vacuna, provenientes de distintos lotes, ocurridos a los 13 min tras su administración en promedio (tasa de 11.1 por millón de dosis administrada). De estos sujetos, diecisiete (86%) tenían historia previa de reacciones alérgicas (a drogas, alimentos o picaduras de insectos) y siete, de anafilaxia (uno de ellos tras la vacuna antirábica y otro tras vacuna influenza A H1N1). No se reportaron muertes por anafilaxia. En este caso, se recomienda realizar la vacunación en un centro preparado para

manejar reacciones alérgicas severas, contando con personal entrenado y adrenalina, identificar a sujetos que pudieran tener contraindicaciones para su administración, implementar períodos de observación de 15-30 min tras vacunación junto al reconocimiento y tratamiento precoz de anafilaxia⁽¹⁹⁾. Su administración estaría contraindicada en sujetos que hayan presentado reacción alérgica grave a dosis previa de BNT162b2 de Pfizer o en casos de hipersensibilidad comprobada por un especialista a cualquiera de los componentes de esta vacuna⁽²⁰⁾.

VACUNAS EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3

La OMS en su sitio web presenta una actualización en el estado del desarrollo e investigación de los candidatos a vacunas SARS-CoV-2⁽⁷⁾. Actualmente se encuentran licenciadas para uso en humanos en Chile, autorizadas por el ISP, tres vacunas SARS-CoV-2: BNT162b2 de Pfizer y BioNTech para mayores de 16 años, Coronavac de Sinovac para mayores de 18 años y ChAdOx1-S de Oxford y colaboradores Astra Zeneca a partir de los 18 años⁽¹⁴⁾.

Es de esperar que frente a los esfuerzos internacionales por agilizar la investigación en vacunas para Covid-19, se obtengan resultados seguros, eficaces y que contribuyan a controlar la pandemia mundial actual.

REFERENCIAS

1. Plotkin SA. Vaccines: Past, present and future. *Nat Med* 2005;11(4S):S5.
2. Abbas AK *et al.* *Inmunología Celular y Molecular*. Novena. Edición D, editor. Elsevier Inc.; 2018: 369.
3. Plotkin SA. Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis* 2008;47:401–9.
4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* [Internet] 2020;586:516–27.
5. Sociedad Chilena de Infectología. Vacunas para SARS-CoV-2 ¿Qué podemos esperar? 2020;1–3. Disponible en: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/Vacuna_Sars_Cov.pdf
6. Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. A Snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the Covid-19 pandemic. *Front Pharmacol* 2020;11:1–17.
7. WHO Covid-19. Draft landscape of Covid-19 candidate vaccines [Internet]. Who. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782–93.
9. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for Covid-19. *Front Immunol* 2020;11:1–17.
10. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity* [Internet] 2020;52:583–9.
11. WHO target product profiles for Covid-19 vaccines [Internet]. 9 April 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf?sfvrsn=1d5da7ca_5
12. 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] 2021;21:181–92.
13. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther* [Internet] 2020;5(1).
14. Instituto de Salud Pública de Chile. Vacunas Covid-19 [Internet]. Consultado el 6 febrero 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/>
15. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396:1979–93.
16. 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;383:2320–32.
17. 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;586:594–9.

18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15.
19. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:46–51.
20. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S *et al.* EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy* 2021 Jan 16. Epub ahead of print.

CORRESPONDENCIA



Dra. Andrea Bretón Iribarne
Sección de Inmunología, Alergias y VIH
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: andreabretoni@gmail.com
Fono: 562 2978 8567