



Boletín N°14

COVID-19: Vacunas, su desarrollo y resultados

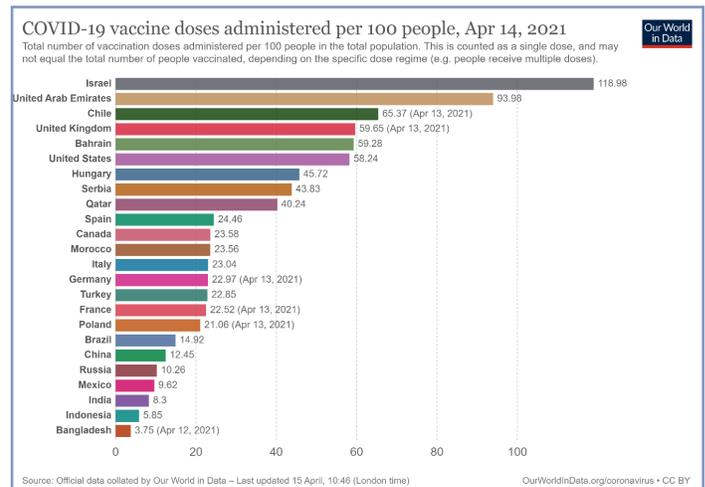
Introducción

A 14 meses de iniciada la pandemia mundial, las estrategias (basadas en el conocimiento científico y social) son acumulativas: las medidas de higiene y autocuidado siguen siendo tan importantes como al principio, pero se han agregado el "testeo, trazabilidad y aislamiento", los sistemas de diagnóstico y alerta temprana, y actualmente, las vacunas y la vigilancia genómica de nuevas variantes.

En este marco, podría pasar desapercibido el logro de contar con vacunas contra el actual coronavirus causante del COVID-19. Sin embargo, es la primera vez en la historia que se logra desarrollar una vacuna durante una pandemia, y este es quizá el principal hito positivo de los esfuerzos mundiales contra el Covid-19. Múltiples equipos desarrollando cientos de candidatas a vacunas que, gracias una coordinación sin precedentes y al conocimiento previo sobre coronavirus, han logrado resultados en menos de un año, lo que ha llevado a que Chile y otras naciones puedan estar, actualmente, con un grupo relevante de su población vacunada.

Sin embargo, el conocimiento obtenido se enfrenta a un escenario cambiante donde el cansancio de la población y los avatares de la economía, se suman al aumento de contagios. En Chile, además, la pandemia es el escenario de fondo de un año de elecciones, donde las políticas públicas podrían enfrentar frentes múltiples: no sólo las directrices de salud pública, sino también las campañas electorarias.

En el siguiente documento, se describen los avances en el proceso de vacunación, así como las diferentes vacunas que se están desarrollando en el mundo, con especial énfasis en las que se están utilizando en nuestro país.



Fuente: Our World in Data³⁸

Chile comenzó su campaña de vacunación en febrero 2021 y es uno de los países que lidera el proceso a nivel mundial: más de 7.600.000 chilenos con al menos una dosis y más de 5.000.000 con ambas (99,1% Coronavac y 9,9% BioNTech/Pfizer³⁹). Sin embargo, aunque la vacunación no es suficiente para frenar el número de contagios, si disminuye los efectos graves de la enfermedad⁴⁰.

La estrategia desarrollada por Chile y la mayoría de países que cuentan con vacunas, apunta a la protección de grupos vulnerables, disminuyendo los síntomas graves, la internación en UCI/UTI y finalmente, la mortalidad. Por eso, esta comenzó con los trabajadores de la salud y las personas mayores, más propensas a presentar casos graves, frente a otras estrategias como la vacunación de personas jóvenes, con mayor movilidad y más probabilidades de contagio⁴¹, lo que podría haber disminuido el número de casos, pero no así la mortalidad en los grupos de riesgo.

Según la OMS, debemos seguir cumpliendo con el distanciamiento físico, lavado de manos y mascarillas, reforzar el sistema de testeo y trazabilidad e incluso medidas más extremas como cuarentenas: la vacuna por sí sola no garantiza la erradicación del virus.

Finalmente, su director subrayó "la importancia de aumentar la capacidad de hacer análisis genéticos en todo el mundo", ya que "solo si los países están buscando y haciendo pruebas con eficacia serán capaces de encontrar variantes y ajustar las estrategias para responder"⁴² a la pandemia de COVID-19.

Disclaimer: Este documento fue preparado por la Asesoría Técnica Parlamentaria de la Biblioteca del Congreso Nacional, con la información disponible a la fecha de emisión. Asesoría Técnica Parlamentaria está enfocada en apoyar preferentemente el trabajo de las Comisiones Legislativas de ambas Cámaras, con especial atención al seguimiento de los proyectos de ley. Con lo cual se pretende contribuir a la certeza legislativa y a disminuir la brecha de disponibilidad de información y análisis entre Legislativo y Ejecutivo.

Creative Commons Atribución 3.0 (CC BY 3.0 CL)

Antecedentes

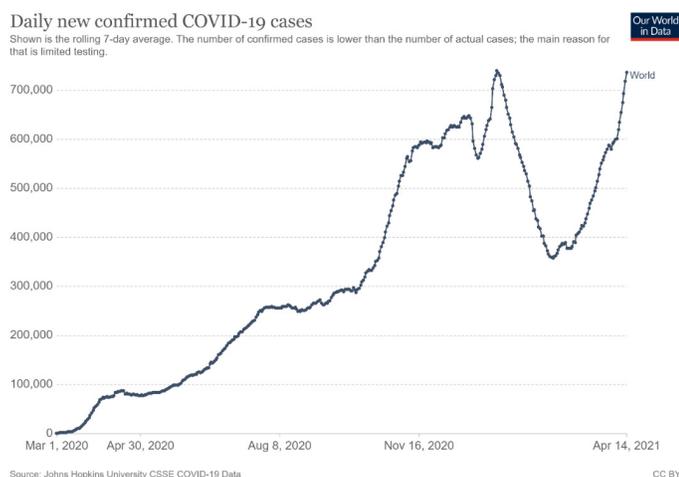
A más de un año del anuncio del Director General de la OMS, donde diera cuenta que el mundo enfrentaba una pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, la enfermedad COVID-19 no remite. Actualmente el virus ha sido detectado en 192 países, con casi 140 millones de casos en el mundo, concentrando más de 30 millones de casos en Estados Unidos, alrededor de 14 millones en Brasil e India, y alrededor de 5 millones en Francia, Rusia y Reino Unido¹.

Poco después de la aparición del virus, en enero de 2020², grupos de investigadores comenzaron a secuenciar el ADN del virus e, igual de importante, a compartir información.

En febrero del mismo año, recién identificado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como SARS-CoV-2³, ya habían comenzado los estudios preclínicos para encontrar una vacuna⁴. Basándose en estudios previos sobre otros coronavirus y con el desarrollo de nuevas tecnologías para el desarrollo de vacunas, así como con un financiamiento sin precedentes, comenzaba una carrera por encontrar la información para una respuesta inmune que fuese segura y efectiva.

Mientras tanto, la "primera ola" de COVID-19 fue enfrentada con medidas de salud pública. La mayoría de los países europeos lograron controlar la pandemia reduciendo el número de casos y muertes diarias radicalmente, pero durante la primavera boreal se comenzaron a relajar las medidas de contención más extremas de la pandemia, por lo que países como Francia, República Checa o Bélgica, comenzaron a vivir una segunda ola de casos de COVID-19, con cifras más altas incluso de las que se daban al inicio de la pandemia⁵. Desde finales de febrero de 2021, los reportes muestran un aumento progresivo de casos diarios a nivel mundial, tal como lo muestra la siguiente imagen:

Imagen 1. Casos globales de COVID-19 marzo 2020 a abril 2021



Según un informe del grupo de investigación de Biología Computacional y Sistemas Complejos (BIOCOMSC) de la Universitat Politècnica de Catalunya "las nuevas variantes (más contagiosas) parecen claves en la evolución negativa de Europa"⁶.

En la misma línea, la canciller alemana Ángela Merkel el pasado 25 de marzo alertó de la "nueva pandemia" del coronavirus por la extensión de las mutaciones, especialmente la británica. "Estamos en la tercera ola", constató la jefa del Gobierno alemán, quien dijo ante los diputados que entiende las preocupaciones de los ciudadanos, llamados a cumplir con estrictas medidas de restricción de la vida pública, mientras daba cuenta de la extensión del proceso de vacunación y el refuerzo y extensión de los test para localizar cómo y dónde se propaga el COVID-19, los que en su opinión contribuirán a que Alemania y la Unión Europea superen la pandemia⁷.

Tipos de vacunas, efectos esperados y programas de vacunación

1. Etapas del desarrollo de las vacunas

A diciembre del 2020, laboratorios de todo el mundo habían desarrollado en tiempo récord aproximadamente 252 vacunas⁸ (70 de ellas en etapa de desarrollo clínico) con múltiples aproximaciones, algunas tan novedosas como las vacunas de ARNm y otras con métodos más tradicionales como el uso de virus inactivados⁹.

Normalmente, el desarrollo de las vacunas sigue un conjunto estandarizado de pasos, de una duración de alrededor de 10 años, donde las primeras etapas son de naturaleza exploratoria que dura entre 2 a 4 años y que involucra investigación de laboratorio para entender el comportamiento del microorganismo que causa la infección.

Posteriormente, viene la etapa pre-clínica, con una duración de 1 a 2 años, donde se usan sistemas de cultivos de tejidos o células para evaluar la seguridad de la vacuna candidata y su capacidad de provocar una respuesta inmunológica. Finalmente, viene la etapa clínica, donde se estudia su efectividad y seguridad en humanos. La etapa clínica implica 3 fases: Fase I, que evalúa la vacuna candidata en humanos e involucra a un pequeño grupo de adultos, para evaluar seguridad y tolerabilidad a nivel local y sistémico. Fase II, donde se administra la vacuna en un grupo mayor de personas para estudiar la inmunogenicidad de los compuestos activos relevantes, el perfil de seguridad de la vacuna y la dosis. Finalmente, la Fase III, donde se utiliza un tamaño poblacional

que va desde 1.000 participantes, siendo el objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la o las formulaciones de los componentes inmunológicamente activos y donde además se pueden identificar eventos adversos comunes.

Si la Fase III es exitosa, se solicita el registro sanitario a la autoridad regulatoria nacional, ya que todas las vacunas antes de ser utilizadas deben contar con autorización de una autoridad reguladora¹⁰. Los ensayos de la Fase IV se realizan después de que el organismo nacional de registro de medicamentos haya aprobado un medicamento para su distribución o comercialización.

Estos ensayos pueden incluir desde investigación destinada a explorar un efecto farmacológico específico, hasta establecer la frecuencia de reacciones adversas o a determinar los efectos de la administración a largo plazo de un medicamento¹¹.

Pasar por todas las etapas es fundamental para el desarrollo de una vacuna, así como también mantener la investigación en el tiempo, ya que el virus SARS-CoV-2, como todo virus, muta con cierta facilidad (ya que en su proceso de replicación copian su material genético en las células del huésped y en este proceso se producen mutaciones). En este marco, también es importante mantener las medidas de contención y mitigación: mientras menos personas estén infectadas, menor es la posibilidad que aparezca una mutación que vuelva al virus más resistente o contagioso por lo que detener el contagio, según la OMS, es la clave¹².

Es importante destacar que, si bien muchas de las mutaciones del SARS-CoV-2 lo hacen inviable para replicarse o no cambian esencialmente su comportamiento, también se da el caso que algunas de ellas pueden aumentar su velocidad de contagio e incluso aumentar los síntomas graves de Covid-19.

Ya en enero de 2021 se detectaron tres variantes (una en Reino Unido, otra en Brasil y una tercera en Sudáfrica) que están cambiando lo que hemos aprendido del virus, generando preocupación en la comunidad internacional¹³.

2. Vacunas aprobadas para su uso en emergencia

Debido a la urgencia global de la pandemia, el proceso de desarrollo de la vacuna se ha comprimido. Así, desde que se publicó la secuencia genética del virus que causa COVID-19, se estimaba que el proceso de tener una vacuna aprobada para su uso sería de entre 12 a 18 meses a partir de enero de 2020. Sin embargo, después de completar ensayos clínicos a gran escala, la vacuna BioNTech / Pfizer fue la primera en ser autorizada para "uso de emergencia"¹⁴ después de 11

meses¹⁵, a lo que se le han unido otras 13¹⁶ más, desarrolladas por diversos laboratorios en el mundo. El siguiente cuadro muestra a las 10 líderes en el nivel de desarrollo alcanzado:

Cuadro 1: Vacunas líderes, etapa de desarrollo y tipo de vacuna

Vacunas líderes	Etapas de desarrollo	Tipo de vacuna
BioNTech/ Pfizer	Autorizada	Basado en ARN
Moderna	Autorizada	Basado en ARN
Oxford/ AstraZeneca	Autorizada	Vacuna de vectores ^{17, 18} virales no replicantes
Janssen Pharma	Autorizada	Vacuna de vectores virales no replicantes
Sinovac/Ins. Butantan	Fase III	Virus inactivado
Wuhan Inst./ Sinopharm	Fase III	Virus inactivado
Beijing Inst./ Sinopharm	Fase III	Virus inactivado
Sputnik V/ Gamaleya Research Inst.	Fase III	Vacuna de vectores virales no replicantes
CanSino Biologics	Fase III	Vacuna de vectores virales no replicantes
Novavax	Fase III	Basada en proteínas

Fuente: Elaboración propia de información disponible en COVID-19 vaccine tracker. OPS. Disponible en: <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>

La autorización de las vacunas es un proceso complejo en el que la OMS, a través del Grupo Asesor Experto en Inmunización (SAGE)¹⁹ está actualizando la información de los estudios que se realizan en distintos países del mundo, incluido Chile.

Todas las vacunas antes mencionadas están diseñadas para enseñar al sistema inmunitario del organismo a reconocer y bloquear de manera segura el virus causante de la COVID-19²⁰. Sin embargo actúan de manera distinta y por tanto tienen ventajas y desventajas, tal como se ve en el siguiente cuadro elaborado a partir de información de la OMS y del estudio de Kyriakidis y otros:

Cuadro 2: Vacunas líderes, sus características, ventajas y desventajas

	Vacunas COVID con virus inactivados	Vacunas COVID basadas en proteínas	Vacunas COVID con vectores virales	Vacunas COVID con ARN y ADN
Características	Utilizan un virus previamente inactivado o atenuado, de modo que no provoca la enfermedad, pero aun así genera una respuesta inmunitaria.	Utilizan fragmentos inocuos de proteínas o estructuras proteínicas que imitan el virus causante de la Covid-19, con el fin de generar una respuesta inmunitaria.	Utilizan un virus genéticamente modificado que no puede provocar la enfermedad, pero sí puede producir proteínas de coronavirus para generar una respuesta inmunitaria segura.	Un enfoque pionero que utiliza ARN o ADN genéticamente modificados para generar una proteína que por sí sola desencadena una respuesta inmunitaria.
Ventajas	Seguridad, ya que el patógeno está muerto. Fácil Transporte y almacenamiento.	Seguridad durante la producción. Puede administrarse de forma segura a personas inmunodeprimidas. No se requiere manipulación de agentes infecciosos.	Puede inducir fuertes respuestas humorales y celulares con un ⁴³ a sola dosis ⁴⁴ . Buen perfil de seguridad.	Escalabilidad. Diseño y desarrollo rápidos. Extremadamente seguro. No se requiere manipulación de agentes infecciosos. Puede inducir respuestas humorales y celulares.
Desventajas	Es necesario procesar grandes cantidades del patógeno. El proceso de inactivación puede afectar la inmunogenicidad del antígeno. El nivel (títulos) de anticuerpos se reduce con el tiempo. Necesita varias dosis de refuerzo.	El tamaño pequeño de los antígenos disminuye su captación por APCsa. Baja inmunogenicidad ⁴⁵ . Necesita varias ⁴⁶ dosis de refuerzo y adyuvantes. No provoca respuestas celulares. Es necesario confirmar la integridad del antígeno. Producción limitada por la escalabilidad de la producción de antígenos.	La inmunidad preexistente contra un vector viral humano puede atenuar las respuestas inmunitarias. Algunos vacunas requieren almacenamiento a <-20 ° C.	Actualmente, no existe una vacuna de ácido nucleico aprobada, usada con anterioridad. Estas vacunas requieren una plataforma de entrega especial. Las vacunas de ARNm exhiben inestabilidad y requieren almacenamiento a <-20°C.

Fuente: SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates⁴⁷.

3. Eficacia y efectividad de las vacunas

El concepto de eficacia es algo complejo, y por eso es fundamental explicar cómo la eficacia de la vacuna en los ensayos clínicos se traduce en proteger individuos y poblaciones. Así, en síntesis, la eficacia es la reducción de nuevos casos de enfermedad en el grupo vacunado comparado con el grupo placebo (sin vacuna)^{21, 22}.

Por su parte la efectividad mide qué tan bien funciona una vacuna cuando se administra a personas de la comunidad. Muchos factores pueden influir en el rendimiento de una vacuna fuera de los ensayos clínicos, como son la edad de las personas o las condiciones de salud en la población, ya que en los estudios generalmente no se incluyen personas con patologías, niños o mujeres embarazadas. Otro factor es cómo el patógeno causante de la enfermedad cambia con el tiempo por cuanto los virus son propensos a mutaciones, y por ello las vacunas son menos efectivas.

Todas las vacunas líderes que se están aplicando actualmente, han dado cuenta del desarrollo de estudios en diversas fases de su etapa clínica, mostrando en sus resultados una eficacia de la vacuna que va de entre 62% a un 100%²³, siendo siempre su mayor efecto el relativo a la disminución de los casos graves y las hospitalizaciones.

En el corto plazo que ha entregado el desarrollo de la pandemia, algunos de estos estudios son resultados preliminares y requieren aun de la revisión de pares²⁴, sin embargo, los estudios de fase III van confirmando hallazgos encontrados en fases anteriores y los estudios siguen en marcha para ir actualizando los resultados contantemente. Algunos de estos estudios son los siguientes:

- Estudio COVE fase III presentado el 30 de noviembre 2020 para la vacuna Moderna que incluía 30.000 participantes en Estados Unidos, donde daban cuenta de que la eficacia de la vacuna dos semanas después de puesta la segunda dosis contra el COVID-19 era de un 94,1% y de un 100% para casos severos²⁵. El estudio sigue luego a su siguiente etapa, que es la revisión de pares²⁶.
 - Novavax, presentó en enero del año 2021, un estudio llevado a cabo en el Reino Unido con una muestra total 15. 000 personas, que da cuenta de que la vacuna tiene una efectividad de entre un 89, 3% y 95,6% frente a la cepa COVID-19 original y del 85,6% frente a la cepa variante del Reino Unido. Del mismo modo, ofrece aproximadamente 90% de efectividad para la variante de Sudáfrica. La investigación continúa y será pasada a la etapa de revisión de pares.
 - El 20 de marzo, AstraZeneca/Oxford presentó los resultados de su estudio en fase III, que dan cuenta de que la vacuna es bien tolerada y altamente efectiva contra todos los grados de COVID-19 y en todos los grupos de edad. El estudio que contó con 32.449 voluntarios de Estados Unidos, Perú y Chile²⁷, muestra una eficacia de un 79% previniendo los síntomas y un 100% de eficacia en prevenir un desarrollo grave de la enfermedad y la hospitalización²⁸.
 - En Chile, el 17 de marzo del 2021 fueron presentados los resultados preliminares del estudio de fase III para la vacuna Sinovac, liderado por la UC y coordinado por un equipo académico de las Facultades de Ciencias Biológicas y de Medicina y Química, donde participa también el Consorcio Científico para Evaluar Vacunas COVID-19²⁹. Dicho estudio que comenzó en noviembre 2020 y contó con la participación de 2000 voluntarios, dió cuenta que, a dos semanas de la segunda dosis, se observa presencia de anticuerpos en el 90% de los vacunados³⁰. Se suma a los resultados lo declarado por Susan Bueno - académica de la UC, investigadora del Instituto Milenio de Inmunoterapia e Inmunología, IMI, y responsable científica de los estudios clínicos fase III de la vacuna del laboratorio chino Sinovac- quien da cuenta de que si bien no se han publicado estudios concluyentes³¹, ya existe información de que la vacuna actuaría ante la variante P.1, surgida en Brasil, aunque posiblemente en una proporción menor³².
- Además de los mencionados estudios, en Chile se están llevando a cabo un estudio de fase III para la vacuna de Janssen. El ensayo clínico del laboratorio belga, en alianza con la empresa estadounidense Johnson & Johnson, cuenta con la participación de países como Colombia, Francia, Alemania, España, Reino Unido y Estados Unidos. En nuestro país el estudio es liderado por la Universidad de Chile que trabaja de manera coordinada con el Hospital Exequiel González Cortés y Centros de Salud Familiar (Cesfam) de Colina y San Bernardo. También el consorcio canadiense-chino CanSino Biologics está ejecutando su estudio de fase III en China, Chile, Canadá, Rusia, México y Argentina, entre otros países. En nuestro país, el ensayo clínico es liderado por investigadores de la Universidad de la Frontera junto a otros equipos clínicos y académicos en Santiago, Valdivia, Osorno, Temuco y Puerto Montt³³.
- El 16 de abril del 2021, el Ministerio de Salud presentó resultados preliminares de estudios que comparan desenlaces entre personas expuestas y no expuestas a CoronaVac-

Sinovac (02/02/2021 - 01/04/2021) ajustando por edad, sexo, región de residencia, tramo de ingreso y nacionalidad. El estudio compara población de no inmunizados, parcialmente inmunizados (≥ 14 días desde la primera dosis) y completamente inmunizados (≥ 14 días desde la segunda dosis), buscando medir la **efectividad** en la población de la aplicación de la vacuna a 14 días de su segunda dosis, obteniendo los siguientes resultados:

- 67% (65%-69%) COVID -19 sintomático.
- 85% (83%-87%) Hospitalización.
- 89% (84%-92%) Ingreso a UCI.
- 80% (73%-86%) Muerte.

El estudio concluye que “en un escenario de alta actividad epidémica y en grupos susceptibles (edad avanzada y con comorbilidades), la vacuna estudiada protege contra la infección sintomática por SARS-CoV-2, así como contra las formas más graves de la enfermedad”. Sin embargo, “como no tenemos vacunas 100% efectivas, es fundamental que **todos** nos vacunemos”. En este escenario es importante destacar que, como señala el doctor Fernando Lanús, director científico de los ensayos clínicos de Cansino, las vacunas tienen muchos menos efectos adversos que los medicamentos habituales³⁴.

Tal como indica el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, es esperable (como en todo medicamento) que una pequeña parte de la población tenga alguna reacción adversa. Todas las vacunas, que como ya se dijo, han pasado por una serie de pruebas de seguridad para ser aprobadas, pueden producir hinchazón o enrojecimiento donde se recibió la vacuna, o sensaciones de cansancio, dolor de cabeza o muscular, entre otros efectos temporales³⁵, que son compensados por beneficios tales como: disminuir las posibilidades de contagio, minimizar los síntomas y proteger a familiares y a las personas que nos rodean.

4. Duración de los efectos de las vacunas

Para la OMS, en la actualidad, una de las preguntas más importantes sobre las vacunas COVID-19 es por cuánto tiempo evitarán la enfermedad y / o infección. Debido a que los ensayos clínicos solo pueden hacer un seguimiento de los participantes durante unos meses para determinar la eficacia de sus resultados³⁶. En este marco, muchos de estos estudios se irán realizando en la fase de post aprobación, para medir lo que la OMS define como el “fracaso secundario de la vacuna”, la que se entiende como una disminución de la protección en el tiempo.

Por la situación de pandemia en que nos encontramos, la comunidad científica se ha abocado al proceso de desarrollo de las vacunas efectivas para el uso en la población. Sin embargo, ya es posible observar el inicio de investigación dedicada a dilucidar la duración de la inmunidad protectora. Ese es el caso de la investigación llevada a cabo por profesionales de distintas universidades en Australia³⁷, cuyos resultados preliminares y que todavía esperan revisión de pares en una revista especializada, busca estimar la robustez y la duración de la protección inmunitaria conferida por siete vacunas diferentes para COVID, como son Pfizer-BioNTech, de Estados Unidos y Alemania respectivamente; Moderna, de EE.UU.; Sputnik-V, de Rusia; Bharat Biotech, de la India; Johnson & Johnson, de los Estados Unidos; AstraZeneca de Inglaterra; y Coronavac de Sinovac Biotech, de China.

En sus resultados preliminares, se pudo delinear el estado de los niveles de los anticuerpos neutralizantes generados por cada una de las vacunas a lo largo de 250 días. Se suma a esta investigación el uso de plasma convaleciente como modo de contener la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2. Así, las conclusiones del estudio dan cuenta de que la protección frente al Covid-19 grave se mantenía en gran medida, pero la protección frente a la infección por SARS-CoV-2, disminuía de manera significativa a partir de los seis meses.

A pesar de la importancia que tiene dilucidar la duración de la inmunidad protectora, en la actualidad aún no se tiene información científica fiable sobre este tema, a lo que se suman la transmisión continua de variantes virales y el surgimiento de nuevas variantes que escapan al control inmunológico.

Autores:

M. Pilar Lampert – Área de Políticas Sociales, ATP, Biblioteca del Congreso Nacional,

Raimundo Roberts – Área de Recursos Naturales, Ciencia y Tecnología, ATP, Biblioteca del Congreso Nacional.

Diagramación: David Manríquez - Unidad de Arquitectura de Información, Biblioteca del Congreso Nacional

Referencias

- 1 Datos actualizados al 15 de abril de 2021. Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) Covid-19. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Abril, 2021).
- 2 Wang, H., Li, X., Li, T., Zhang, S., Wang, L., Wu, X., & Liu, J. (2020). The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(9), 1629–1635. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4> (Abril, 2021).
- 3 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Gorbalenya, A.E., Baker, S.C. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z> (Abril, 2021).
- 4 Nature News Feature, 18 dec 2020: “The lightning-fast quest for COVID vaccines – and what it means for other diseases” *Nature*, 589, 16-18 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03626-1> (Abril, 2021).
- 5 “Covid-19: Is a second wave hitting Europe?”, *BMJ* 2020;371:m4113, October 2020. Disponibles en: <http://bcn.cl/2oj4i> (Abril, 2021).
- 6 “Europa, al ‘rojo vivo’ de coronavirus: los grandes países europeos sufren ahora la tercera ola que padeció España en enero”, 23 de marzo de 2021, diario 20 Minutos, España. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj4e> (Abril, 2021).
- 7 “Merkel alerta de una “nueva pandemia” por la extensión de las mutaciones”, marzo 2021, DW. Disponible en: <https://p.dw.com/p/3r66M> (Abril, 2021).
- 8 COVID-19 vaccine tracker”, Milken Institute, First Person. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixe> (Abril, 2021).
- 9 “Los distintos tipos de vacunas que existen”, 12 de enero, 2021. OMS. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixh> (Abril, 2021).
- 10 “Fases de desarrollo de las vacunas”. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixk> (Abril, 2021).
- 11 “Las fases de los ensayos clínicos de vacunas y medicamentos”, Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética, Universidad de Chile. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixq> (Abril, 2021).
- 12 “How can we prevent future new variants of the COVID-19 virus? The effects of virus variants on COVID-19 vaccines”, 1 de marzo, 2021, WHO. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixu> (Abril, 2021).
- 13 “A Guide to Emerging SARS-CoV-2 Variants”, *The Scientist*, 26 de enero, 2021. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixz> (Abril, 2021).
- 14 Según la FDA “uso de emergencia”, es un mecanismo para facilitar la disponibilidad y el uso de contramedidas médicas, incluidas las vacunas, durante las emergencias de salud pública, en virtud de la cual se puede permitir el uso de productos médicos no aprobados, o los usos no aprobados de productos médicos aprobados en una emergencia para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades o afecciones graves o que pongan en peligro la vida, cuando se hayan cumplido ciertos criterios regulatorios, entre ellos que no existan alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles”, Explicación de la Autorización de Uso de Emergencia para las Vacunas, diciembre 2020, FDA, Estados Unidos. Disponible en: <http://bcn.cl/2oiyb> (Abril, 2021).
- 15 “COVID-19 Vaccine Tracker”, Milken Institute, First Person. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixe> (Abril, 2021).
- 16 Se suman a las 10 vacunas líderes, dos que están siendo desarrolladas en Rusia: CoviVac/Chumakov y EpiVacCorona/Vector, registradas sólo para el uso en Rusia. Además, la desarrollada por Bharat Biotech, con solo uso de emergencia en India y la desarrollada por Research Institute for Biological Safety Problems, con registro temporal en Kazakhstan. Información extraída de “COVID-19 Vaccine Tracker”, op. cit.
- 17 La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) británica aprobó el 30 de diciembre de 2020 la vacuna de Oxford y AstraZeneca para su uso en personas de 18 o más años de edad en una pauta de 2 dosis, con un intervalo de 4-12 semanas entre ellas. “Oxford University/ AstraZeneca COVID-19 vaccine approved” Press release, Government of UK. Disponible en: <http://bcn.cl/2oiz1> (Abril, 2021).
- 18 “Vacunas contra la covid de vectores virales: chadox1 de la Universidad de Oxford y AstraZeneca”, 4 de diciembre, 2020. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://bcn.cl/2oiz2> (Abril, 2021).
- 19 COVID-19 vaccines technical documents. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), WHO. Disponible en: <http://bcn.cl/2oiz3> (Abril, 2021).
- 20 “Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas”, 28 de octubre, 2020. OMS. Disponible en: <http://bcn.cl/2oiz8> (Abril, 2021).
- 21 “What is vaccine efficacy?”, 4 de enero, 2021, Medial News Today. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj07>
- 22 Correspondence: “What does 95% COVID-19 vaccine efficacy really mean?”, *Lancet Infect Dis* 2021, February 17, 2021. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00075-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00075-X)
- 23 “Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness”, Interim Guidance, 17 Marzo, 2021, WHO. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj09> (Abril, 2021).
- 24 “Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial”, información de prensa empresarial, 28 de enero, 2021, NOVAVAX. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0b> (Abril, 2021).
- 25 “Moderna Announces Primary Efficacy Analysis in Phase 3 COVE Study for Its COVID-19 Vaccine Candidate and Filing Today with U.S. FDA for

- Emergency Use Authorization”, información de prensa empresarial, 30 de noviembre, 2020, MODERNA. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0c> (Abril, 2021).
- 26 Los revisores juegan un papel fundamental en la publicación académica. El sistema de revisión por pares existe para validar el trabajo académico, ayuda a mejorar la calidad de la investigación publicada y aumenta las posibilidades de establecer contactos dentro de las comunidades de investigación. Más información en: Área de revisores, Elsevier. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-mx/reviewers> (Abril, 2021).
- 27 En nuestro país, el ensayo clínico es liderado por el Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.
- 28 “ZD1222 US Phase III trial met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 at interim analysis”, información de prensa empresarial, 22 de marzo, 2021, AstraZeneca. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0h> (Abril, 2021).
- 29 Que incluye a centros como el Hospital Clínico y la Clínica San Carlos de Apoquindo de la Red de Salud UC-Christus, el Hospital Félix Bulnes con la Universidad San Sebastián, el Hospital Sótero del Río, Clínica los Andes y Clínica Alemana, así como el Hospital Gustavo Fricke y el Hospital Carlos Van Buren en la Quinta Región.
- 30 “Investigadores presentan primeros resultados del estudio de la vacuna CoronaVac en Chile”, Prensa, Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación, Chile. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0k> (Abril, 2021).
- 31 “Este viernes ministerio de Salud presenta resultados de estudio sobre efectividad de la vacuna CoronoVac en Chile”, prensa, 15 de abril, 2021, Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0o> (Abril, 2021).
- 32 Susan Bueno, científica a cargo de los ensayos clínicos de Sinovac: “Aunque no existen estudios concluyentes esta vacuna podría provocar respuesta inmune ante la P.1”. Op.cit.
- 33 “Cómo participar en uno de los cuatro ensayos clínicos para una vacuna Covid-19”, prensa, 7 de diciembre, 2020, Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación, Chile. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0p> (Abril, 2021).
- 34 Director de ensayos clínicos de CanSino en Chile: “Comparado con medicamentos habituales, las vacunas tienen muchos menos efectos adversos”, La Tercera, 15 abril 2021. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0q> (Abril, 2021).
- 35 “Posibles efectos secundarios después de vacunarse contra el COVID-19”. Actualizado el 16 de mar. del 2021, CDC, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj0r> (Abril, 2021).
- 36 “Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness”, Interim Guidance, 17 Marzo, 2021, WHO. Op.cit.
- 37 David S Khoury, et.al “What level of neutralising antibody protects from COVID-19?” (Este artículo es una preimpresión y no ha sido revisado por pares. Informa de una nueva investigación médica que aún no ha sido evaluada, por lo que no debe utilizarse para orientar la práctica clínica). 11 de marzo, 2021, medRxiv. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641> (Abril, 2021).
- 38 Statistics and Research, Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Our world in Data. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (Abril, 2021).
- 39 Efectividad de la vacuna CoronaVac con virus inactivo contra SARS-CoV-2 en Chile. Reporte preliminar. Dr. Rafael Araos, Asesor Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud, 16 de abril 2021. Disponible en: <http://bcn.cl/2oix4> (Abril, 2021).
- 40 “Susan Bueno, científica a cargo de los ensayos clínicos de Sinovac: “Aunque no existen estudios concluyentes esta vacuna podría provocar respuesta inmune ante la P.1””, 7 de abril, 2021, El Mostrador TV. Disponible en: <http://bcn.cl/2oix9> (Abril, 2021).
- 41 “Deploying vaccines globally to save lives – and end the pandemic”, OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19). Access to COVID-19 vaccines: Global approaches in a global crisis. 18 March 2021, OECD. Disponible en: <http://bcn.cl/2oixb> (Abril, 2021).
- 42 “COVID-19: Las vacunas no garantizan la erradicación de un virus, advierte la OMS”, 28 de diciembre, 2020, Noticias ONU. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/12/1486062> (Abril, 2021).
- 43 “La inmunidad humoral actúa contra patógenos extracelulares a través de moléculas que circulan en la sangre y en secreciones de las mucosas, como son los anticuerpos”. “Inmunidad adaptativa: celular y humoral”, blog “Mi sistema inmune”, 6 de abril, 2021. Labo´Life España. disponible en: <http://bcn.cl/2oizh> (Abril, 2021).
- 44 “La inmunidad celular está principalmente especializada en luchar contra patógenos intracelulares, como pueden ser los virus, parásitos o patógenos que han sido fagocitados”. “Inmunidad adaptativa: celular y humoral”, blog “Mi sistema inmune”, 6 de abril, 2021. Labo´Life España. Op. cit.
- 45 Células presentadoras de antígenos. Más información en J. Monserrat Sanz, M. Martín, E. Reyes, A. Prieto Martín, “Células presentadoras de antígeno”, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 11, Issue 28, 2013, Pages 1720-1727, ISSN 0304-5412. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70548-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70548-1) (Abril, 2021).
- 46 “La inmunogenicidad se define como la capacidad de una determinada sustancia, en este caso los medicamentos biológicos, para generar respuestas inmunes, por ejemplo eventos adversos o problemas en la efectividad del medicamento”. ABC-inmunogenicidad, Ministerio de Salud, Gobierno de Colombia. Disponible en: <http://bcn.cl/2oj05> (Abril, 2021).
- 47 Kyriakidis, N.C., López-Cortés, A., González, E.V. et al. “SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates”. NPJ Vaccines 6, 28 (2021). Disponible en: <http://bcn.cl/2oj06> (Abril, 2021).