

Y A FINAL DE AÑO LLEGÓ LA ESPERANZA...

AT THE END OF THE YEAR HOPE CAME...

Mercedes Salaiques Sánchez¹ y José Carlos Menéndez Ramos²

¹Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Editora Jefe de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia

²Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Editor Científico de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia

*corresponding author: anales@ranf.com

Editorial

Acaba un año en el que han sucedido acontecimientos que jamás pudimos imaginar. Ni siquiera percibimos el peligro que corríamos aquel 31 de diciembre del 2019 cuando las autoridades sanitarias de Wuhan (China) comunicaron la existencia de unas decenas de casos de neumonía de etiología desconocida, ni tampoco cuando en enero de 2020 se confinó a toda esa población de 11 millones de habitantes. Estábamos muy lejos de China y eso no nos iba a pasar en Europa, al menos eso es lo que pensábamos muchos.

¡Qué equivocados estábamos! Desde esa primera notificación, los casos no dejaron de multiplicarse, lo que hizo que el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara esta infección como pandemia mundial. Lo que ocurrió después lo sabemos todos, la saturación de los sistemas sanitarios, el confinamiento, la paralización social y económica a nivel mundial, las curvas, la desescalada, las fases, los rebotes, las tasas, las cuarentenas, las sucesivas olas, las restricciones de movilidad, el teletrabajo, las PCR, las mascarillas, el lavado de manos, la distancia social, la ventilación,... A fecha de 31 de diciembre de 2020 nos encontramos inmersos en lo que se puede decir ya que es la tercera ola; se han notificado más de 84.000.000 de casos y, lo que es peor, más de 1.800.000 muertos en todo el mundo, como causa directa de esta infección.

Nada ha sido fácil en este año tan insólito y sobre todo tan doloroso. Sin embargo, la comunidad científica se puso de inmediato en marcha y, tanto a nivel público como privado, se han invertido cantidades ingentes de dinero en la investigación de esta infección; nunca se ha publicado tanto y en tan poco tiempo acerca de una enfermedad. El agente causal fue identificado rápidamente como un virus de la familia Coronaviridae, desconocido hasta entonces, y al que se denominó SARS-CoV-2 y el cuadro clínico asociado se denominó COVID-19. En enero no sabíamos casi nada de este virus, pero se tenían muchos conocimientos previos que posibilitaron que enseguida se avanzara en la investigación del mismo. Así, ya a en enero, se publicó la secuencia completa de 29.903 ribonucleótidos del ARN del coronavirus SARS-CoV-2 (1) y la secuen-

cia de aminoácidos de la glicoproteína S (del inglés spike, de la espícula de la corona del virus), responsable de la infectividad de éste. También rápidamente estuvieron disponibles los test para diagnosticar la infección, que posteriormente se fueron ampliando y sofisticando. Además, durante el tiempo que llevamos de pandemia los investigadores han conocido numerosos aspectos del virus y de su infectividad y los clínicos han aprendido mucho de la enfermedad; saben ahora como tratarla mejor y se han desarrollado numerosos ensayos clínicos para probar la eficacia de numerosos fármacos, ya conocidos por ser utilizados para otras enfermedades. Desgraciadamente, los ensayos no han dado los resultados esperados, por lo que todavía no disponemos de fármacos suficientemente eficaces para controlar los síntomas más graves de esta enfermedad. Afortunadamente, no ha ocurrido lo mismo con las vacunas.

Los rápidos esfuerzos mundiales para desarrollar y probar vacunas contra el SARS-CoV-2 han llevado a que un número sin precedentes de vacunas candidatas hayan comenzado los ensayos clínicos durante 2020. Entre los diferentes prototipos de vacunas que se están desarrollando para desarrollar inmunidad frente al coronavirus SARS-CoV-2 se incluyen: 1) Vacunas de virus inactivados o debilitados. 2) Vacunas que utilizan fragmentos inofensivos de proteínas o capas proteicas que imitan al virus. 3) Vacunas de vectores virales, que utilizan virus que ha sido modificado genéticamente para producir proteínas de coronavirus. 4) Vacunas de ARN o ADN, un enfoque nuevo que utiliza ARN o ADN del virus, genéticamente modificado para generar proteínas del virus que provocan la respuesta inmune. A finales de diciembre, la OMS ha contabilizado 172 prototipos de vacunas en investigación preclínica y 60 que se encuentran ya en evaluación clínica (2). Varios de los ensayos clínicos han demostrado una buena respuesta inmunitaria en humanos, algunas vacunas han demostrado ya su eficacia clínica y seguridad en ensayos de fase 3 y una de ellas se ha empezado ya a administrar antes de finalizar el año 2020 en España y en el resto de Europa, entre otros países. Las Agencias reguladoras de todo el mundo están autorizando estas vacunas en "un plazo de



tiempo acelerado", debido a la emergencia sanitaria, aunque han remarcado que solo se dará la autorización condicional si los datos presentados son suficientemente sólidos para demostrar la seguridad y eficacia de la vacuna.

A continuación se comentan algunos aspectos y resultados de los ensayos clínicos de las vacunas, desarrolladas por Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca/Universidad de Oxford, que ya han recibido o recibirán en breve la autorización de la EMA (European Medicines Agency), para ser administradas a los ciudadanos europeos. Además, la Unión Europea (UE) tiene también comprometida la compra de vacunas con otras cuatro empresas (Sanofi/GSK, Curevac, Janssen/Johnson & Johnson, y Novavax), si reciben la pertinente autorización, previsible a lo largo de 2021. Con estas vacunas se pretende vacunar a unos 900 millones de personas, más del doble de la población de la UE.

VACUNA DE PFIZER/BIONTECH

El pasado 9 de noviembre la farmacéutica Pfizer y la biotecnológica alemana BioNTech anunciaron en un comunicado de prensa (3), los resultados del ensayo clínico en fase 3 de su vacuna, que indicaban que tenía una eficacia de más del 90% para prevenir la enfermedad COVID-19 y un buen nivel de seguridad. Una semana después comunicaron un aumento de la eficacia hasta el 95%, coincidiendo con el anuncio de la misma eficacia por parte de vacuna de Moderna. Solo el primer comunicado de Pfizer, sin aun poder ver los resultados, que todavía tardarían un mes en ser publicados en una revista científica (4), hizo que el entusiasmo fuera general, lo que se tradujo en un incremento desmesurado de las cotizaciones en bolsa y, por desgracia, una confianza excesiva con un descuido de parte de la población en las medidas de protección.

Tras el anuncio, Reino Unido se convirtió el primer país occidental en aprobar (2 de diciembre) y en empezar a utilizar (8 de diciembre) esta vacuna para inmunizar a su población contra este coronavirus; seguirían Estados Unidos, tras la aprobación por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, en inglés) y otros países. El 21 de diciembre esta vacuna fue aprobada por la EMA y el domingo 27 de diciembre de 2020 se empezó a administrar en España y en el resto de los países de la UE, empezando por la población mas vulnerable. Fue realmente emocionante ver a Araceli, una mujer de 96 años, residente en un centro de mayores de Guadalajara, y a Mónica, una trabajadora de 40 años de la misma residencia, recibir la primera dosis de la vacuna en España; la segunda la recibirán 21 días después.

La vacuna desarrollada por las empresas Pfizer/BioNTech tiene como nombre técnico BNT162b2, la denominación común internacional es Tozinameran y el nombre comercial Comirnaty. Se

trata de la primera vacuna autorizada que utiliza una tecnología basada en ARN, cuya ciencia básica llevaba investigándose desde hace años, pero que ha necesitado una situación de emergencia, como en la que nos encontramos, y que se inviertan enormes recursos económicos para desarrollarlas adecuadamente y reducir el tiempo de evaluación de los ensayos clínicos. El mismo día 27 de diciembre en que se iniciaba la vacunación en nuestro país, el Dr. Lluís Monteliu explicaba muy bien en un artículo, publicado en su blog "Gen-ética", las características principales de esta vacuna (5). En resumen, se trata de una molécula modificada del ARN mensajero, que porta la información de una de las proteínas del coronavirus SARS-CoV-2, la glicoproteína S. Este ARN mensajero se combina con una mezcla de lípidos para darle la forma de nanopartícula lipídica, que envuelve a la molécula de ARN, permitiéndole así penetrar en el interior celular, donde la información genética que transporta se traduce en glicoproteína S, utilizando la maquinaria ribosomal. La proteína S así fabricada, y fragmentos de esta, formados tras su procesamiento por proteasas celulares, son los que acaban exponiéndose en la superficie celular, nuestro sistema inmunitario las reconoce como extrañas, y se desencadena la producción de anticuerpos y de linfocitos contra estas proteínas. Una vez activado el sistema inmunitario, la próxima vez que la persona vacunada se vea expuesta al coronavirus SARS-CoV-2 el sistema inmunitario recordará que tiene anticuerpos y linfocitos contra la proteína S, conseguirá inactivar al coronavirus y se impedirá así que la infección progrese. Al producirse anticuerpos contra diferentes partes de la proteína S, se garantiza que, aunque aparezcan nuevas mutaciones en ella, siempre habrá otras partes de la proteína que seguirán siendo diana de la respuesta inmunitaria. Así, la variante del virus conocida como B.1.1.7, aparecida en el Reino Unido y que se está expandiendo por Europa, se caracteriza por una mayor infectividad y por la presencia de ocho mutaciones en la proteína S. Aunque estos estudios están todavía sin completar, parece haberse demostrado que la mutación N501Y, la primera en investigarse, no parece afectar significativamente a la respuesta inmune causada por la vacuna de Pfizer/BioNTech (6).

Aunque es teóricamente muy simple, el Dr. Monteliu nos recuerda en su artículo la gran cantidad de ciencia básica que hay detrás de esta vacuna. Ciencia desarrollada por muchos grupos, incluidos los investigadores de BioNTech y muchos otros estudios previos desarrollados por otros grupos, que finalmente en 2020 han servido para completar con rapidez los ensayos pre-clínicos y clínicos, que han demostrado la seguridad y la eficacia de la misma. Por otro lado, las tecnologías de vacunas basadas en ARNm ya habían sido desarrolladas previamente como estrategias frente al cáncer, lo que ha permitido el "reciclaje" y la readaptación de desarrollos tecnológicos ya existentes.



En el ensayo clínico (7), que ha demostrado la eficacia y seguridad de la vacuna BNT162b2 han participado 43.448 voluntarios de 16 años o más de seis países (Estados Unidos, Argentina, Brasil, Sudáfrica, Alemania y Turquía), reclutados entre el 27 de julio y el 14 de noviembre de 2020. Los voluntarios se dividieron aleatoriamente en dos grupos, 21.720 participantes recibieron dos dosis de BNT162b2 (30 µg por dosis), separadas por 21 días, y 21.728 participantes recibieron dos dosis de placebo. Los resultados del ensayo muestran que hubo solo 8 casos de COVID-19 entre los participantes que recibieron la vacuna BNT162b2, frente a los 162 casos que ocurrieron entre los asignados a placebo, resultado que les ha permitido concluir que esta vacuna tiene un 95% de eficacia. Se observó una eficacia similar de la vacuna (del 90 al 100%) en los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, origen étnico, índice de masa corporal y la presencia de patologías coexistentes. Por otra parte, entre los 10 casos de Covid-19 grave que ocurrieron después de la primera dosis, 9 ocurrieron en los participantes que recibieron el placebo y 1 en los que recibieron BNT162b2. En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos que aparecieron han sido leves (dolor a corto plazo de leve a moderado en el lugar de la inyección, fatiga y dolor de cabeza) siendo la incidencia de eventos adversos graves baja y similar en los grupos de vacuna y placebo. Por tanto, en este ensayo se demuestra que la administración de dos dosis de BNT162b2 confiere una protección del 95% contra COVID-19 en personas de 16 años o más, con un nivel de seguridad similar al de otras vacunas virales, al menos en el tiempo que han tenido para hacer el seguimiento. Tras el comienzo de su administración, se han observado algunas reacciones alérgicas a la vacuna; por ejemplo, en Estados Unidos se han producido 21 casos de anafilaxis en las 1.893.360 dosis administradas en el período 14-23 de diciembre, lo que supone 11,1 casos por cada millón de dosis (8).

VACUNA DE MODERNA

La vacuna denominada mRNA-1273, que ha desarrollado la empresa biotecnológica Moderna, utiliza la misma tecnología que la de Pfizer, consistente en una molécula modificada del ARN mensajero que porta la información de la glicoproteína S y que se rodea de lípidos para formar una nanopartícula lipídica, que permite hacerla llegar al interior celular. Las diferencias en la formulación de esta vacuna con respecto a la de Pfizer hacen que sea más estable, necesiéndose solo temperaturas de -20 °C para almacenarla, lo que sin duda puede facilitar su distribución. Esta vacuna recibió la autorización de la FDA para su uso en Estados Unidos el 18 de diciembre de 2020 y el 6 de enero de 2021 también se espera que la autorice la EMA.

Si bien los resultados de eficacia y seguridad del ensayo

clínico que se está realizando con esta vacuna fueron comunicados por la empresa a mediados de noviembre (9), no fue hasta el 30 de diciembre de 2020 cuando se publicó el artículo, en la revista *New England Journal of Medicine* (10), con dichos resultados y las características del ensayo clínico (11). El ensayo se ha desarrollado en 99 centros de Estados Unidos con más de 30.420 voluntarios de 18 años o más, que se dividieron de forma aleatoria en dos grupos del mismo tamaño, que recibieron la vacuna o el placebo. El proceso de selección de voluntarios se ajustó con el fin de incluir un número representativo de personas de minorías raciales y personas que por sus circunstancias tuvieran riesgo de contraer la infección. Hasta el 50% de los participantes se consideraban en riesgo de enfermedad grave y el 24,8% tenía 65 años o más. Se utilizaron dos dosis de 100 µg de la vacuna ARNm-1273 o placebo separadas por 28 días, que se inyectaron entre el 27 de julio y el 23 de octubre de 2020. Los resultados publicados muestran que, tras la segunda inyección, la enfermedad sintomática por COVID-19 ocurrió en 185 voluntarios del grupo placebo y en 11 del grupo de ARNm-1273, lo que les ha permitido concluir que esta vacuna tiene una eficacia del 94,1%. Realmente impresiona ver la Figura 3 de este ensayo clínico, así como la también Figura 3 del ensayo de la vacuna de Pfizer. En ambas se puede apreciar cómo, desde las primeras semanas, se separan las curvas de incidencia de casos en los grupos tratados con las vacunas y los grupos placebo. Otro resultado importante de este ensayo fue que ningún voluntario que recibió la vacuna desarrolló COVID-19 grave mientras que, entre los del grupo control, se dieron 30 casos graves, uno de los cuales murió. En cuanto a la seguridad, la mayoría de los efectos adversos de la vacuna detectados en este ensayo fueron leves o moderados y comunes a otras vacunas, incluyendo reacciones locales (dolor, hinchazón, eritema), dolor de cabeza, fatiga y mialgia que desaparecieron en 1 a 3 días.

VACUNA DE OXFORD-ASTRAZENECA

El 8 de diciembre se publicaron en la revista *Lancet* los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), desarrollada por la empresa farmacéutica AstraZeneca y la Universidad de Oxford (12). La Agencia Reguladora de Medicinas y Productos Sanitarios del Reino Unido autorizó esta vacuna el 30 de diciembre y a partir del 4 de enero de 2021 se empezará a administrar en este país. Se espera que esta primera aprobación abrirá el paso a la aprobación de esta vacuna también en la UE y en otros países.

La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) fue desarrollada en la Universidad de Oxford en los primeros meses de 2020, probada en los primeros voluntarios en abril, y desde entonces ha estado sometida a sucesivos ensayos clínicos con miles de personas de



18 años o más. Utiliza una tecnología diferente a la de las vacunas Pfizer y Moderna. Mientras que esas dos vacunas usan ARNm del coronavirus, la de Oxford-AstraZeneca utiliza un "vector viral", en este caso un adenovirus que causa el resfriado común en los chimpancés (ChAdOx1), modificado con el gen de la proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 (spike protein; nCoV-19) para así estimular la respuesta inmune.

En el artículo publicado en Lancet se muestran los resultados de eficacia deducidos de los ensayos realizados con 11.636 voluntarios de Reino Unido y Brasil y los datos de seguridad de más de 23.745 participantes en cuatro ensayos clínicos llevados a cabo en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica (13,14,15,16). En los estudios de eficacia, la mitad de los participantes recibieron dos dosis estándar de ChAdOx1 nCoV-19, conteniendo 5×10^{10} partículas virales, separadas por un periodo de 28 días, y la otra mitad recibieron dos dosis de placebo. Probablemente por equivocación, un subgrupo de los participantes británicos recibió solo la mitad de la dosis de vacuna en su primera administración y la dosis estándar en la segunda. La eficacia de esta vacuna fue del 62,1 % en los participantes que recibieron las dos dosis estándar y, curiosamente, del 90% en los participantes que recibieron una primera administración con la mitad de la dosis seguida de la dosis estándar. Otro resultado interesante fue que 21 días después de la primera administración hubo diez casos de hospitalizaciones por COVID-19, todos en el grupo control, dos de las cuales fueron graves con fallecimiento de uno de los pacientes. En cuanto a la seguridad, se observaron efectos adversos leves similares a los de las otras dos vacunas; solo un paciente al que se le administró esta vacuna tuvo un efecto indeseable grave (mielitis transversa), susceptible de estar relacionado con la vacuna, lo que motivó la interrupción temporal del ensayo a comienzos de septiembre. Una limitación a este estudio es que menos del 4% de los participantes era mayor de 70 años, solo una minoría de los participantes presentaba comorbilidades y no hubo participantes mayores de 55 años que recibieran el régimen de administración mixto que fue más eficaz.

A pesar de que esta vacuna puede ser algo menos eficaz que las dos vacunas de ARNm, tienen dos ventajas importantes. En primer lugar, su bajo coste (2-3 euros por dosis), en comparación con el alto coste de las dos vacunas de ARNm (entre 17 y 30 euros por dosis), lo cual es muy prometedor para que pueda ser administrada en países de ingresos bajos y medianos. En segundo lugar, es más fácil de transportar y almacenar. A diferencia de la vacuna de Pfizer, que debe almacenarse en ultracongeladores a -80°C o la de Moderna, que requiere almacenarse a -20°C , la vacuna de Oxford-AstraZeneca puede ser almacenada y distribuida a temperaturas entre 2 y 8°C . Por tanto, la aprobación de esta vacuna puede constituir un punto de inflexión para controlar la pandemia, ya que con

ella es más fácil que se pueda llegar a las personas que viven en las regiones más pobres del mundo. Sin embargo, existirán otros problemas a solucionar en muchos de los países de ingresos bajos y medianos, donde faltan medios para identificar, ubicar y llegar (dos veces) fácilmente a los adultos que han de ser vacunados.

Una de las limitaciones de los estudios con las tres vacunas es el corto periodo que se ha tenido para obtener los datos de eficacia y seguridad. Así, todavía se necesita tiempo y experiencia para estar seguros de que estas tres vacunas, y las que vendrán, son realmente eficaces para controlar esta pandemia y quedan preguntas sin responder, como la duración de la protección, si se necesitarán dosis de refuerzo, si van a prevenir las formas más graves de la enfermedad, si funcionan bien en todas las edades, si realmente son tan seguras como parece, . . . Con el seguimiento que se hará de los participantes en los distintos ensayos clínicos, al menos durante dos años, y con la vacunación a la población, tendremos muchos más datos para confirmar y ampliar los datos obtenidos hasta ahora de estas vacunas.

En resumen, estamos viviendo una situación de desarrollo de vacunas impensable hace tan solo un año y la población en general estamos siendo testigos de cada paso que se va dando. Nunca se había dado tanta importancia a los científicos y a la ciencia en general como este año 2020. Es difícil no entusiasmarse con los hallazgos realizados y, concretamente, con la existencia de estas tres vacunas COVID-19 seguras y eficaces, así como con las que se están utilizando en Rusia (Sputnik V), en China (Sinopharm y otras cuatro) y otros países, así como con muchas otras que ya están en ensayos clínicos o cerca de iniciarlos. Entre ellas, algunas vacunas españolas, como son las que están desarrollando los grupos del Dr. Mariano Esteban, basada en vectores virales modificados de Vaccinia, un virus inactivado de viruela, a los que se le han insertado el gen de la glicoproteína S, la del grupo del Dr. Luis Enjuanes y la Dra. Isabel Sola, que consiste en replicones de ARN derivados del genoma del virus SARS-CoV-2, que obtienen mediante ingeniería genética para eliminar las partes que causan propagación y virulencia del virus y conservar aquellas que ayudan a inmunizarse (como la proteína de la espícula), o la del grupo del Dr. Vicente Larraga, basada en ADN recombinante, que contiene genes de las proteínas de la superficie del virus. Algunas de estas vacunas españolas van a empezar los ensayos clínicos y si todo va bien, a finales del año 2021 o en 2022 podrían estar también listas para su comercialización, aunque para ello, como estos investigadores han manifestado varias veces, se necesita que las grandes empresas apuesten también por ellas.

Con esta variedad de vacunas, que previsiblemente vamos a tener, y si hay una inversión global grande en la producción, adquisición, distribución y cooperación, parece probable que en 2021



las vacunas puedan estén disponibles para llegar a todos los países del mundo, al menos para vacunar a los grupos prioritarios. El haber conseguido desarrollar, evaluar y aprobar vacunas COVID-19 en menos de un año es un triunfo rotundo de la ciencia y esperamos que ésto haga ver a los gobernantes la importancia de la invertir en ciencia para resolver los problemas tanto sanitarios como no sanitarios de la población.

Hace unos días oíamos a una enfermera decir “Este año nos ha tocado ser fuertes, el próximo año nos tiene que tocar ser felices”. Gracias a las vacunas desarrolladas en un tiempo record, esperamos que estos deseos se cumplan y vayamos recuperando la normalidad perdida. Para que ello sea posible, las autoridades sanitarias de los distintos países se enfrentan ahora a un plan de vacunación de unas dimensiones jamás conocidas; la ciencia ha cumplido, ahora les toca a ellos organizar, también en un tiempo récord, la logística de la vacunación. Solo si lo hacen bien y si son capaces de que llegue a la mayoría de la población mundial, quizás para finales del próximo año podamos celebrar el control global del SARS-CoV-2. ¡Ojalá en 2021 podamos decir adiós a esta pandemia y nos volvamos a quejar solo de las cosas “poco importantes” de la vida!

REFERENCIAS

1. GenBank: MN908947.3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>
2. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Actualizado a 28 de diciembre).
3. Pfizer and Biontech announce vaccine candidate against COVID-19 achieved success in first interim analysis from phase 3 study. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>
4. Polack FP, Thomas SJ., Kitchin N *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. Epub 2020 Dec 10.
5. Montoliu Ll. La ciencia que hay detrás de la primera vacuna contra la COVID-19- Gen-Ética. <https://montoliu.naukas.com/2020/12/27/la-ciencia-que-hay-detras-de-la-primera-vacuna-contra-la-covid-19/>
6. Callaway E. Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00031-0/>.
7. ClinicalTrials.gov number, NCT04368728. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>.
8. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine — United States, December 14–23, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>
9. Moderna’s COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
10. Baden LR, El Sahly HM, Essink B *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Online ahead of print
11. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04470427. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>
12. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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* 2020; published online Dec 8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
13. ISRCTN89951424. A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN89951424>
14. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04324606. A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324606>
15. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04400838. Investigating a Vaccine Against COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400838>
16. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04444674. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) Trial in South African Adults With and Without HIV-infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04444674>

Si desea citar nuestro artículo:

Mercedes Salaices y José Carlos Menéndez

Y al final de año llegó la esperanza...

An Real Acad Farm [Internet].

An Real Acad Farm Vol. 86. Nº 4 (2020) · pp. 225 - 230

DOI: <http://>

