

Nº154

Agosto 2020



Secretaría de ciencia y tecnología
Universidad Nacional de La Matanza

SÍNTESIS CLAVE

Boletín informativo

ISSN 2344-9632

Vacunas contra COVID-19: una revisión de su desarrollo





N°154 Agosto 2020

**Universidad Nacional
de La Matanza**

Rector:

Dr. Daniel Martinez

Vicerrector:

Dr. Víctor René Nicoletti

**Secretaría de Ciencia
y Tecnología**

Secretaria:

Mg. Ana Bidiña

Contacto

Florencio Varela 1903,

B1754 San Justo,

Buenos Aires

(54 11) 4480-8900

Internos: 8759 / 8755

observatoriosocial@unlam.edu.ar



Universidad Nacional de La Matanza

Vacunas contra COVID-19: una revisión de su desarrollo

Autores:

Eduardo N. Cozza-Buccaro- Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM
Dr. en Cs. Químicas. Máster en Educación superior. Prof. Adj. en el Depto.
de Ciencias de la Salud de la UNLaM.

Contacto: cozzaen@gmail.com

Fabiana Lartigue - Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM

Médica. Especialista en Ginecología. Especialista en Obstetricia. Decana y
Prof. Titular Regular en el Dpto. de Ciencias de la Salud de la UNLaM.

Contacto: flartigue@unlam.edu.ar

Gabriela Lourtau- Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM

Médica. Especialista en Clínica Quirúrgica, Especialista en Economía y
Gestión de la Salud, y Especialista en Salud Pública. Secretaria Académica y
Prof. Titular Regular en el Dpto. de Ciencias de la Salud de la UNLaM.

Contacto: glourtau@unlam.edu.ar

Sandra Vanessa Romero Domínguez- Depto. de Ciencias de la Salud
UNLaM

Médica. Especialista en Neonatología. Especialista en Pediatría. Prof. Aso-
ciada en el Dpto. de Cs. de la Salud de la UNLaM

Contacto: sandravanessa2604@hotmail.com

Juan Eduardo Burdisso- Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM

Dr. en Biología Molecular y Biotecnología. Prof. Adjunto en el Dpto. de
Cs. de la Salud de la UNLaM

Contacto: juanitoburdisso@yahoo.com.ar

Destacado

Las vacunas desarrolladas contra la enfermedad COVID-19 en la Universidad de Oxford (Reino Unido) y en Wuhan (China) presentan buena estimulación de la Inmunidad Celular a través de los linfocitos T e Inmunidad Humoral por la formación de anticuerpos específicos que producen la inactivación total del SARS-CoV-19 en estudios in vitro, sin presentarse situaciones adversas complejas. Ambos desarrollos se encuentran en la Fase 3 de las pruebas clínicas, las que se terminarán en el próximo mes de septiembre.



Vacunas contra COVID-19: una revisión de su desarrollo

Eduardo N. Cozza-Buccaro - Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM
cozzaen@gmail.com

Fabiana Lartigue - Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM
flartigue@unlam.edu.ar

Gabriela Lourtau - Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM
glourtau@unlam.edu.ar

Sandra Vanessa Romero Domínguez - Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM
sandravanessa2604@hotmail.com

Gabriela Lourtau - Depto. de Ciencias de la Salud UNLaM
juanitoburdisso@yahoo.com.ar

Resumen:

A partir del comienzo de la pandemia de COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-19 se han comenzado a desarrollar varios proyectos de vacunas que puedan prevenir la enfermedad. De los casi 200 desarrollos actuales una veintena se encuentran ya en etapas de estudios clínicos, y 2 de ellas son sin duda las más adelantadas, una de la Universidad de Oxford, en el Reino Unido y la otra de Wuhan, China. Estos dos últimos proyectos se encuentran comenzando la Fase 3 de los estudios clínicos, y han sido generados utilizando el método de adenovirus el que, en esta oportunidad, tiene como gen inserto externo el correspondiente a las proteínas espiga del virus que le dan la apariencia de corona. Los resultados de lo hecho hasta ahora muestran, para ambas vacunas, buena estimulación del sistema inmune, tanto en la Inmunidad Celular como en la Inmunidad Humoral, produciendo anticuerpos que inactivan totalmente al virus en los ensayos in vitro. Además, los participantes del estudio han presentado fiebre, dolores musculares, dolores de cabeza, y molestias en la zona de administración, reducidos por la administración de paracetamol. En ningún caso se presentaron complicaciones o situaciones adversas de alta complejidad. Estos resultados alientan la posibilidad de disponer de una vacuna próximamente, aunque aún restan estudiar y definir varias cuestiones sobre la aplicación de la vacuna, como por ejemplo dosis, contraindicaciones, dependencia del efecto con edad, raza, y enfermedades pre-existentes, y principalmente si la activación de la Inmunitades Celular y Humoral que provoca la vacuna es suficiente para anular la actividad del virus dentro del organismo.



Introducción:

La emergencia sanitaria producida por el virus SARS-CoV-19 al transformar en pandemia la enfermedad denominada COVID-19, ha promovido un intenso trabajo de investigación, desarrollo e innovación para la producción de pruebas para la determinación de la presencia del virus, de medicamentos y tratamientos para paliar los daños producidos en el curso de COVID-19 y de vacunas para prevenir dicha enfermedad (Gong et al., 2020; Rubino et al., 2020).

De todos estos tres aspectos, las vacunas ocupan un lugar especial ya que el gran problema que afecta hoy a la población es la alta capacidad de contagio que caracteriza al virus y también el curso de la enfermedad que, en muchos casos, finaliza en la muerte de la persona infectada.

Dado que estas dos últimas situaciones serían totalmente remediadas con la disponibilidad de una vacuna, se han desarrollado muchos proyectos para la misma, dos de los cuales fueron los primeros en comenzar los últimos pasos para la aprobación de una vacuna, a juzgar por los informes científicos que brindan las revistas especializadas. Los resultados obtenidos hasta hoy con esos dos proyectos se describen en este informe, junto a la información básica necesaria para comprender mejor su relevancia.

La Respuesta Inmune

El ingreso de un cuerpo extraño (Antígeno) a nuestro organismo activa el sistema inmunitario (SI) de defensa para destruir al intruso (Fainboim y Geffner, 2011; Fernandez Mastache et al., 2005). Ese cuerpo extraño puede ser una sustancia, en general una proteína, un microorganismo o un virus. En lo que sigue supondremos que el antígeno se trata del virus SARS-CoV-19 que produce la enfermedad conocida como COVID-19.

El SI tiene dos “batallones” de defensa. Uno es el de la Inmunidad Celular formada por los Linfocitos T (Linfocitos del Timo) que intentan fagocitar al cuerpo extraño, ya que los linfocitos son un caso especial de glóbulos blancos (Le Bert et al., 2020; Fernandez Mastache et al., 2005). Estudios recientes (Le Bert et al., 2020) sugieren que los Linfocitos T estarían involucrados en la protección que tienen ciertas personas contra la infección del SARS-CoV-19, siendo asintomáticos. Los Linfocitos T tendrían la memoria inmunológica por contactos previos de un individuo con otros coronavirus (inocuos o que producen resfríos).

El otro “batallón” es el formado por la llamada Inmunidad Humoral, o sea una Inmunidad que se halla en los Humores (líquidos, por ejemplo, sangre) del organismo. La Inmunidad Humoral está formada por los anticuerpos que se forman en los linfocitos B (del Bazo) los que los vuelcan a la sangre (Fainboim y Geffner, 2011; Fernandez Mastache et al., 2005).



Para activar el SI frente a la entrada del virus, se requiere un tiempo, el que debiera ser menor al tiempo en el que el virus produce su efecto dañino. Una alternativa es haber pre-estimulado al SI para el mismo virus usando vacunas.

Las Vacunas: formas de producción

Una vacuna es una preparación biológica que tiene como función estimular el SI del organismo, sin producir la enfermedad. De esta manera cuando llega el verdadero virus el SI ya está pre-activado y así preparado para combatir al virus y evitar la enfermedad.

Hay varias formas de producir una vacuna. Una de ellas es hacer una preparación con el propio virus, pero inactivado, lo que se puede lograr de muchas formas, irradiando con luz UV o sacándole genes esenciales para producir la enfermedad mediante ingeniería genética. Por ejemplo, la vacuna contra la poliomielitis fue desarrollada por Jonas Salk con virus inactivados (CAEME, 2020).

Una forma más reciente de producir una vacuna es utilizando un adenovirus, o sea un virus cuyo material genético es ADN, y que es inocuo para el organismo. Estos adenovirus se han comenzado a utilizar para terapias génicas y para tratamientos oncológicos, pero luego comenzaron a utilizarse para producir antígenos dentro del organismo y así estimular la producción de anticuerpos por parte del SI (Narvaiza et al., 2003; Kim et al., 2016; Ewer et al., 2016; Benskey et al., 2019)

La técnica consiste en utilizar un adenovirus al que, mediante ingeniería genética, se le sacaron los genes para reproducirse dentro de la célula infectada y se le han introducido genes propios del SARS-CoV-19 (inserto externo). De esta forma, el adenovirus entra a la célula, no se puede reproducir, pero produce las proteínas del SARS-CoV-19 a través de los genes insertos. Esas proteínas salen de la célula infectada, y son tomadas como cuerpos extraños (antígenos) por el organismo y eso desencadena la activación del SI, con su Inmunidad Celular y la Inmunidad Humoral.

Fases Clínicas del Desarrollo de las Vacunas

La emergencia sanitaria provocada por el virus SARS-CoV-2 y su subsecuente enfermedad COVID 19, ha provocado el intento de desarrollo de aproximadamente 200 vacunas (Graham, 2020) contra dicha enfermedad, 15 de las cuales se hallan en etapa de pruebas clínicas (Lurie, 2020).

Las pruebas clínicas consisten básicamente en 3 Fases que varían en la cantidad de voluntarios, enfermos o sanos, en los objetivos que se persiguen, y en la forma de realizar los estudios. La Ta-



bla 1 muestra un ejemplo de las diferencias que pueden haber entre las 3 fases para el desarrollo de una vacuna (Ruiz Gayo y Fernández Alfonso, 2013; Moritz, 2012).

Tabla 1: Características de las 3 Fases de desarrollo de las pruebas clínicas de las vacunas (*).

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
#Voluntarios	Varias decenas	Varias centenas	Varios miles
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> -Seguridad de la vacuna -Activación de Inmunidad Celular y Humoral y calidad para eliminar el virus <i>in vitro</i> - Valores preliminares de neutralización del virus con los anticuerpos generados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dependencia de la Inmunidad con sexo, edad, raza, enfermedades previas, etc. - Comparación con controles (voluntarios con placebo) - Eficacia para combatir la enfermedad (pruebas <i>in vitro</i>) - Dosis necesarias 	<ul style="list-style-type: none"> -Eficacia para combatir la enfermedad (pruebas <i>in vivo</i>) -Seguridad y Eficacia en el paciente - Comprobar dosis -Contraindicaciones - Ampliación de características -Comparación con otras vacunas
Modalidad	Simple ciego	Doble ciego	Triple ciego

Fuente: (Ruiz Gayo y Fernández Alfonso, 2013; GSK, 2017)

En la Tabla 1 se ven algunas de las posibles diferencias entre las distintas Fases. En cuanto a la modalidad de los estudios, simple, doble o triple ciego se refiere al número de personas que no saben si lo que se administra es el medicamento o el placebo, a saber: solamente el paciente, o el paciente y el médico, o el paciente, el médico y el profesional que recibe los resultados de los estudios.

Desarrollo de las Vacunas contra el COVID-19

De las 20 vacunas que se hallan en etapas de pruebas clínicas, 2 muestran resultados más avanzados. Una de esas dos vacunas (Folegatti et al., 2020) es la desarrollada en el Instituto Jenner de la Universidad de Oxford (Oxford, Reino Unido), denominada AZD1222, con apoyo económico de la empresa AstraZeneca, y la segunda (Zhu et al., 2020) está siendo desarrollada por científicos de Wuhan, China, apoyados económicamente por CanSino Biologics.

Ambas vacunas se han desarrollado utilizando adenovirus que tienen como genes externos insertos en su ADN, los genes correspondientes a las proteínas “espiga” del SARS-CoV-19, que son las proteínas que en los dibujos esquemáticos del virus se ven como prolongaciones que le dan la apariencia de corona.



Las dos vacunas han reportado síntomas adversos tales como fiebre, fatiga, picazón, dolor muscular, dolor en el lugar de administración de la vacuna y dolor de cabeza, en el 71 al 82% de las personas estudiadas. Sin embargo, todos esos síntomas cursaron en forma leve, tal que todos fueron eliminados o sensiblemente disminuidos con paracetamol. En ninguna de las dos vacunas se presentaron efectos adversos fuertes o que comprometiesen la salud de la persona que la recibía (Folegatti et al., 2020; Zhu et al., 2020).

La Vacuna de Oxford

El grupo de Andrew Pollard (Oxford University) informó los resultados obtenidos en un estudio simple ciego continuado por 56 días, con una primera inyección de la vacuna en un grupo de 1077 adultos saludables, entre 18 y 55 años, 50% mujeres, algunos de los cuales, 543, recibieron la vacuna y el resto, 534, un control tipo placebo consistente en otro adenovirus construido con proteínas de otras enfermedades diferentes a COVID 19 (Folegatti et al, 2020).

En este caso, el 100% de las personas mostraron activación de la Inmunidad Celular (Linfocitos T) al día 14 luego de la administración de la vacuna, mientras que para el día 28, el 90% de los voluntarios evidenciaron producción de anticuerpos (Inmunidad Humoral) contra las proteínas espiga por el resto del estudio (hasta el día 56). Esos anticuerpos fueron probados en su capacidad de neutralizar (inactivar) al virus en ensayos in vitro, resultando todos positivos (Folegatti et al, 2020).

Cuando se aplicó una segunda dosis de la vacuna a 19 voluntarios, todos produjeron anticuerpos en mayor cantidad, y con mayor eficacia para inactivar al virus SARS-CoV-19 en ensayos in vitro (Folegatti et al, 2020).

La Vacuna de Wuhan

Por otro lado, el grupo de Wei Chen de Wuhan, reportó los resultados de un estudio llevado a cabo durante 28 días, en el que se aplicó placebo o una sola dosis de la vacuna, pero a dos concentraciones del adenovirus utilizado, una de 100 mil- y la otra de 500 mil-millones de adenovirus/ ml de preparación (Zhu et al., 2020).

El adenovirus utilizado para estimular el Sistema Inmune, al igual que en el estudio de la Universidad de Oxford, contenía los genes de las proteínas espiga del SARS-CoV-19. Participaron de este estudio 508 voluntarios, entre 18 y 83 años, sanos, que no habían cursado COVID-19, recibiendo 253 la dosis más baja de vacuna, 129 la dosis más alta, y 126 recibieron el placebo (Zhu et al., 2020).



El 96% de las personas que recibieron la vacuna produjeron anticuerpos que neutralizaron totalmente al virus SARS-CoV-19 en ensayos in vitro, mientras que el 90% manifestó actividad de los linfocitos T (Inmunidad Celular) (Zhu et al., 2020).

Otras características importantes del estudio de Wuhan es que indican que la respuesta inmune fue menor en las personas mayores de 55 años aunque el estudio no indica la magnitud de esta disminución en el efecto, y que la respuesta no varió con el sexo, dos cuestiones importantes a la hora de programar el uso de alguna de ellas (Zhu et al., 2020).

A modo de cierre: Lo que se Debe Esperar

Las dos vacunas aquí descritas, fueron las primeras en entrar en la Fase 3 de prueba, para lo cual se necesitan miles de voluntarios de todas partes del mundo. Se espera que los resultados que se obtengan de la Fase 3 puedan responder las cuestiones que aún quedan por resolver (Costantine et al., 2020; Truelove et al., 2020; Price-Haywood et al., 2020; Williamson et al., 2020; Bischof et al., 2020), entre ellas: ¿una dosis o dos dosis? ¿cuál es la concentración de vacuna más efectiva? ¿cómo varía la respuesta inmune a la vacuna con la edad? ¿es la vacuna étnico-dependiente? ¿es efectiva la vacuna en los llamados grupos de riesgo por enfermedades pre-existentes? ¿es realmente segura? ¿cuánto tiempo dura el efecto de la vacuna? ¿es aplicable a mujeres embarazadas?

De todas formas, debemos recordar que las Fases de desarrollo de los estudios clínicos de las vacunas, miden la respuesta en la inmunidad celular (generación de Linfocitos T) y la inmunidad humoral (Linfocitos B, producción de anticuerpos) cuando se administran a personas libres del SARS-CoV-19. Por ello, lo más importante por conocer es determinar si la inmunidad que proveen estas vacunas es suficiente para inactivar totalmente al SARS-CoV-19 cuando el mismo invade el organismo. Pero esto, obviamente, solamente se sabrá cuando una persona vacunada se exponga al virus, y esto aún no está contemplado en ninguna de las Fases. Simplemente, habrá que esperar que se obtengan los resultados de la Fase 3 lo cual se espera para septiembre, que los mismos sean suficientes para no tener que realizar una Fase 4 para profundizar algún aspecto que no haya podido ser dilucidado en las Fases previas, y que, entonces, la vacuna pueda ser finalmente aprobada (quizás para octubre o noviembre de 2020) y así administrada a la población.



Bibliografía

Las Benskey, M.J., Sandoval, I.M., Miller, K., Sellnow, R.L., Gezer, A., Kuhn; N.C., Vashon, R., Manfredsson, F.P. (2019). “Basic Concepts in Viral Vector-Mediated Gene Therapy”. *Methods Mol Biol.* 1937:3-26. Disponible en: [doi:10.1007/978-1-4939-9065-8_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9065-8_1)

Bischof, E., Wolfe, J., Klein, S.L. (2020). Clinical trials for COVID-19 should include sex as a variable. *J Clin Invest*; 130: 3350–52.

CAEME (Cámara Argentina de Especialidades Medicinales) (2020) Historias para recordar la polio. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/historias-para-recordar-la-polio/>

Costantine, M.M., Landon, M.B., Saade, G.R. (2020) “Protection by exclusion: another missed opportunity to include pregnant women in research during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic”. *Obstet Gynecol* 136: 26–28.

Ewer, K.J., Lambe, T., Rollier, C.S., Spencer, A.J., Hill, A.V., Dorrell, L. (2016). “Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact” *Curr Opin Immunol.* 41:47-54. Disponible en: [doi:10.1016/j.coi.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.014)

Fainboim, L. y Geffner, J. (2011). *Introducción a la Inmunología Humana*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Fernández Mastache, E. , González Fernández, A y Lorenzo Abalde, S. (2005). Linfocitos T y B. Clasificación. Receptores. Generación de diversidad: mecanismos moleculares. Capacidades funcionales. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada* 9(33):2162-2173. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1252689>.

Folegatti, P.M., Ewer, K.J., Aley, P.K., Angus, D., Becjer, S., Rammerstorfer, S.B., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E.A., Dold, C., Faust, S.N., Finn, A., Flaxman, A.L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., Minassian, A.M., Pollock, K.M., Ramasamy, M., Robinson, H., Snape, M., Tarran, R., Voysey, M., Green, C., Douglas, A.D., Hill, A.V.S., Lambe, T., Gilbert, S.C., and Pollard, A.J. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*; published online July 20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4).

Gong J, Ou J, Qiu X, Jie, Y., Chen, Y., Yuan, L., Cao, J., Tan, M., Xu, W., Zheng, F., Shi, Y., Hu, B. (2020). A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis.* 71(15):833-840. Disponible en: [doi:10.1093/cid/ciaa443](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443)

Graham, B.S. (2020). Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 368: 945–46.



GSK. (2017). “Fases del Desarrollo Clínico”. Disponible en: <https://ar.gsk.com/en-gb/investigaci%C3%B3n/estudios-cl%C3%ADnicos-en-personas/fases-del-desarrollo-cl%C3%ADnico/>
Visto el 22 de Julio de 2020

Kim, J.W., Morshed, R.A., Kane, J.R., Auffinger, B., Qiao, J., Lesniak, M.S. (2016). Viral Vector Production: Adenovirus. *Methods Mol Biol.* 1382:115-130. Disponible en: doi:10.1007/978-1-4939-3271-9_

Le Bert, N., Tan, A.T., Kunasegaran, K., Thamn C.Y.L., Hafez, M., Chia, A., Yen Ching, M.H., Lin, M., Tan, N., Linster, M., Chia, W.N., Chen, M.I., Wang, L., Ooi, E.E., Kalimudin, S., Anantharajah Tambyah, P., Guek-Hong Low, J., Tan, Y., Bertoletti, A. . (2020). SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 584:457-462. Disponible en: doi:10.1038/s41586-020-2550-z

Lurie, N., Sharfstein, J.M., Goodman, J.L. (2020). The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed. *JAMA* published online July 6, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12461>.

Moritz, A. (2012). *Las Vacunas*. Barcelona. Editorial Obelisco

Narvaiza, I., Mazzolini, G., Qian, C., Prieto, J., Melero, I. (2003). Vectores adenovirales de primera generación, el vector por excelencia en inmunoterapia génica del cáncer. *Inmunología*, 22 (2): 225-242.

Price-Haywood, E.G., Burton, J., Fort, D., Seoane, L. (2020). Hospitalization and mortality among Black patients and white patients with COVID-19. *N Engl J Med* 382: 2534–43.

Rubino, S., Kelvin, N., Bermejo-Martin, J.F., Kelvin, D. (2020). As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation. *J Infect Dev Ctries.* 14(3):265-267. Disponible en: doi:10.3855/jidc.12734

Ruiz Gayo, M. y Fernández Alfonso, M.(2013). *Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana-2da Edición.

Truelove, S., Abraham, O., Altare, C., Lauer, S.A., Grantz, A.H., Azman, A.S., Spiegel, P. (2020). The potential impact of COVID-19 in refugee camps in Bangladesh and beyond: a modeling study. *PLoS Med* 17.

Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C.E., Curtis, H.J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H.I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I.J., Rentsch, C.T., Mathur, R., Wong, A.Y.S., Grieve, R., Harrison, D., Forbes, H.,



Schultze, A., Croker, R., Parry, J., Hester, F., Harper, S., Perera, R., Evans, S.J.W., Smeeth, L., Goldacre, B. (2020) “Open SAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients”. *Nature*. Disponible en: <https://doi.org.10.1038/s41586-020-2521-4>.

Zhu, F.C., Guan, X.H., Li, Y.H., Huang, J., Jiang, T., Hou, L., Li, J., Yang, B., Wang, L., Wang, W., Wu, S., Wang, Z., Wu, X., Xu, J., Zhang, Z., Jia, S., Wang, B., Hu, Y., Liu, J., Zhang, J., Qian, X., Li, Q., Pan, H., Jiang, H., Deng, P., Gou, J., Wang, X.W., Wang, X.H., Chen, W. (2020). 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, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet*. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)