

VACUNAS ANTI-COVID-19. SITUACIÓN ACTUAL

(27 DE DICIEMBRE DE 2020)



La primera vez que se observó un coronavirus patógeno, bajo la ampliación (x1.200) de un microscopio electrónico fue en el año 1966.

Veinte años antes, todavía muy reciente la [Segunda Guerra Mundial](#), una adolescente escocesa, entonces 16 años, entró a trabajar de ayudante en el departamento de histología de un hospital de Glasgow. Allí, *June Dalziel Hart* (nombre de soltera), aprendió a observar por el microscopio y detectar potenciales patógenos en las muestras examinadas.

June Dalziel Hart se trasladó al hospital *St. Thomas* de Londres. Allí trabajó con un virus catalogado (pero nunca observado) como B814 responsable de resfriados comunes. De manera complementaria al estudio microscópico, se llevaban a cabo ensayos en voluntarios a quienes se infectaba deliberadamente. No parecía peligroso, ya que se trataba de un resfriado común. Durante estas experiencias, los voluntarios describían episodios de malestar que no se correspondían con los de otros resfriados.

Por otra parte, el virus se neutralizaba *in vitro* mediante disolventes grasos. Ello significaba que a diferencia de otros virus causantes de resfriados, el B814 tenía una capa de lípidos.

Sin embargo, faltaba lo fundamental: una imagen del virus.

June Dalziel Hart comenzó a examinar células bajo el microscopio electrónico, comparándolas con otras células infectadas con el virus de la gripe y del herpes, a modo de controles.

Aunque en la época (década de 1960) la microscopía electrónica todavía distaba mucho de la sofisticación actual, *June Dalziel Hart* había adquirido prestigio en su trabajo. Así se describe en el libro escrito conjuntamente por *David Tyrrell* y *Michael Fieder* en el año 2002, titulado *Cold Wars: The Fight Against the Common Cold* ⁽¹⁾.

Tras la Segunda Guerra Mundial, Reino Unido creó en el año 1946 en Salisbury, la *Common Cold Research Unit* («Unidad de Investigación del Resfriado Común»). Este centro se mantuvo activo hasta 1990. *David Tyrrell* dirigió el programa de investigación contra los resfriados desde la creación de la Unidad hasta el año 1957.

La «Unidad de Investigación del Resfriado Común» llevó a cabo investigaciones fundamentales: lograron cultivar células infectadas por virus, definieron muchas de las características estructurales de estos microorganismos, y lograron establecer el modo preciso de propagación de la infección (gotitas exhaladas durante la respiración y fómites).

Los grupos de investigación del *Common Cold Research Unit* llevaron a cabo experimentos más allá de Salisbury: en una aislada isla del Atlántico Sur (*Tristan da Cunha*, hoy perteneciente a Reino Unido a pesar de su nombre portugués), en la base británica de la Antártida, y la isla de *Seal* (cerca de la costa escocesa pero muy aislada). Cualquier contacto con personas ajenas a estos aislados lugares desencadenaba resfriados entre los habitantes. Se demostró también la relación, hoy indubitada, entre el estrés y la incidencia de resfriados (posiblemente también de otras muchas infecciones).

J. Dalziel Hart (*June Almeida* tras su matrimonio con el brasileño *Enriques Rosalio Almeida*) logró visualizar el virus B814. Se planteó un problema: cómo denominar al nuevo virus. *June* lo describió como *rodeado por un halo, como una corona solar*. Así nació el coronavirus.

Enseguida se relacionó a este nuevo virus (el primer coronavirus descubierto) con una bronquitis infecciosa grave en los pollos.

Casi a la vez que *June Dalziel Hart*, otro investigador, *Kenneth McIntosh*, profesor de pediatría de la [universidad de Harvard](#) descubrió otro coronavirus causante también de una infección leve de las vías respiratorias altas.

Hasta el año 2002, los coronavirus (el número de los catalogados había aumentado de manera significativa) no se consideraron una amenaza para la salud humana.

June Almeida falleció el 1 de diciembre de 2007 en *Bexhill*, Inglaterra a los 77 años. Tuvo tiempo para vivir la primera epidemia del [SARS-Covid-1](#) (años 2002-2003), pero no para conocer la actual [pandemia](#) causada por un tipo de virus pariente lejano del que ella había observado por primera vez bajo un microscopio electrónico en 1966.

Los coronavirus adquirieron notoriedad patológica con el siglo XXI: en el año 2002 una serie de neumonías atípicas surgidas en la provincia china de Guangdong se extendieron por veinte países. Para el cuadro clínico se acuñó el acrónimo de SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Se trataba de un tipo de coronavirus al que se designó como β -CoV. La mortalidad fue de alrededor del 10% no extendiéndose de forma pandémica porque solo las personas con sintomatología activa eran contagiosas.

En el año 2012 otro β -coronavirus surgió entre los criadores de camellos en los oasis de la península de Arabia. La infección se designó MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Su mortalidad era superior al 30%. Aun cuando persisten casos aislados, el virus parece controlado.

Desde diciembre de 2019 (tal vez antes) el mundo se enfrenta a un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) declarado pandémico por la Organización Mundial de la Salud desde el 11 de marzo de 2020.

Tan solo 10 días después de que los primeros casos (neumonías atípicas) se conocieran más allá de la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, República Popular China, se hizo público el genoma completo de este nuevo virus; e inmediatamente varios laboratorios en todo el mundo comenzaron la búsqueda urgente de potenciales vacunas. Hay alrededor de 100 proyectos de investigación. Solo mencionaré en este texto aquellos que se hallan en estadios avanzados de investigación o en las fases iniciales de utilización clínica a las personas que por su edad o actividad laboral son más vulnerables. Quien suscribe es consciente de la variabilidad de la información que sigue. Ha de

considerarse, por lo tanto, como una *fotografía* de la situación en los últimos días del año 2020.

Mencionaré, pues, las vacunas desarrolladas por Pfizer-BioNTech, Moderna Therapeutics, Johnson & Johnson, Oxford-Astra-Zeneca, y Sinovac.

Vacuna Pfizer-BioNTech.-

La empresa biotecnológica germana BioNTech desarrolló la vacuna BNT162b2 (Tozinameran).

A semejanza de la vacuna de Moderna Therapeutics (véase más adelante en este texto), la vacuna de Pfizer-BioNTech se ha diseñado a partir de las *instrucciones genéticas* para la síntesis de la proteína S que tachona el esferoide del coronavirus. La vacuna utiliza ARN mensajero incluido en nano-partículas lipídicas. El ARN [mensajero] es una molécula lábil, fácilmente hidrolizable, por lo cual la vacuna se ha de conservar y distribuir en condiciones de extrema refrigeración (-79° Celsius o -110° Fahrenheit).

Los estudios preliminares mostraron que la vacuna ofrece una excelente protección durante, al menos, 10 días tras la primera dosis. Una segunda dosis, administrada al cabo de un mes, afianzará y prolongará la protección durante un tiempo, hoy por hoy, indeterminado.

Cada vial de la vacuna contiene 5 dosis de 0,3ml. El vial se debe descongelar, reconstituyéndolo con solución salina al 0,9%. El vial reconstituido se ha usar en un intervalo no superior a 6 horas.

La empresa biotecnológica alemana BioNTech comenzó a trabajar en el desarrollo de la vacuna en enero (2020), dos meses antes de que la Organización Mundial de la Salud declarase la situación de pandemia (11 de marzo de 2020). En el mes de marzo la multinacional estadounidense Pfizer y la biotecnológica germana BioNTech establecen acuerdos de colaboración.

A partir del mes de mayo se inician ensayos clínicos combinados (fases 1 y 2) de dos versiones de la vacuna, ambas diseñadas con ARN mensajero vírico. De éstas se seleccionó la designada BNT162B1 por su mejor tolerancia.

El 22 de julio, la Administración de D. Trump firma un contrato de mil novecientos millones de dólares por la adquisición *a futuro* (diciembre 2020) de 100 millones de

dosis, ampliables a otros 500 millones, siempre y cuando, como así ha sucedido, la Food and Drug Administration redacte un informe favorable a su aprobación.

El 27 de julio comienza un ensayo clínico combinado (fases 2 y 3) con la participación de 40.000 voluntarios de varios países (Estados Unidos, Argentina, Brasil y Alemania).

El 12 de septiembre, Pfizer-BioNTech anuncian la extensión de su ensayo clínico en Estados Unidos.

El 9 de noviembre se conocen los primeros resultados (provisionales) comunicándose una efectividad de aproximadamente 90%, sin efectos adversos significativos. Días más tarde, tras la publicación de los primeros resultados con la vacuna de Moderna Therapeutics, la protección declarada con la vacuna se amplía al 95% aproximadamente.

Pfizer-BioNTech solicita (20 de noviembre) la autorización de comercialización a la FDA, bajo *criterio de emergencia*.

El 2 de diciembre, Reino Unido otorga la *autorización de emergencia* a la vacuna de Pfizer-BioNTech. Se convierte así en el primer país occidental que autoriza la administración de una vacuna anti-covid-19. La aprobación de emergencia restringe, de momento, su administración a trabajadores sanitarios y personas con 80 o más años.

Pocos días después, 9 de diciembre, Canadá otorga la autorización; y al día siguiente (10) lo hace Arabia Saudí.

Un día después (11 de diciembre), tras informe favorable de la FDA, Estados Unidos autoriza la vacuna, al que le sigue México.

El 14 de diciembre se inicia la vacunación en Estados Unidos.

El 27 de diciembre se ha iniciado la vacunación en la Unión Europea.

Pfizer prevé fabricar 1.300 millones de dosis en 2021. Recuérdese que el grado de protección comunicada solo se logra tras la inyección de dos dosis.

Vacuna de Moderna Therapeutics.-

La vacuna de Moderna Therapeutics se ha desarrollado en estrecha colaboración con los National Institutes of Health de Estados Unidos. Se designa como mRNA-1273. Como se infiere de su designación usa también ARN mensajero que codifica la síntesis de la proteína S del coronavirus SARS-CoV-2. En su diseño conceptual es similar a la de

Pfizer-BioNTech: se administra como nano-partículas lipídicas en engloban el ARN mensajero de la proteína S. Los primeros resultados comunicaban una protección del 94% aproximadamente. La vacuna también exige condiciones de refrigeración (entre -4 y -20° Celsius bajo - +24° a -4° Fahrenheit). Bajo estas condiciones, el fabricante garantiza la conservación de la actividad de la vacuna no menos de 1 semestre.

La protección (94% según el fabricante) se consigue tras la administración de dos dosis en los extremos de un intervalo de 28 días. La primera dosis consigue una inmunidad débil que ha de reforzarse con la administración de una segunda dosis. Los estudios confirman que la protección se extiende al menos un trimestre.

Cada vial contiene 10 dosis de 0,5ml. Los viales se deben calentar hasta temperatura ambiente (aproximadamente 25°) antes de su administración.

Moderna Therapeutics comenzó a desarrollar su vacuna en enero (2020), dos meses antes de la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud.

Moderna Therapeutics fue la primera empresa que comenzó a ensayar una vacuna anti-covid-19 en humanos (16 de marzo de 2020), solo 5 días después de la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (11 de marzo). Ese mismo día, el gobierno federal de Estados Unidos (a través de la Operation Warp Speed ^[2] otorgó una partida presupuestaria de 483 millones de dólares a Moderna Therapeutics condicionada a la supervisión de la investigación, incluidos los ensayos clínicos, por los National Institutes of Health.

El 27 de julio, tras estudios clínicos limitados (fases 1 y 2) Moderna Therapeutics y los National Institute of Health iniciaron un ensayo clínico fase 3 en el que participaron 30.000 voluntarios estadounidenses, de los que la cuarta parte tenían 65 o más años.

El 28 de julio, el laboratorio comunica que su vacuna protege a simios frente al coronavirus SARS-CoV-2.

El 11 de agosto, el gobierno estadounidense adquiere *a futuro* 100 millones de dosis por mil quinientos millones de dólares, siempre y cuando la Food and Drug Administration (FDA) recomiende su aprobación. Cuando se redacta este texto, la vacuna de Moderna Therapeutics acaba de ser autorizada en Estados Unidos.

El 12 de noviembre, el laboratorio hace públicos los resultados preliminares del ensayo clínico fase 3 ⁽³⁾ que declara una protección del 94,1%, sustancialmente más elevada que la inicialmente prevista por los investigadores.

El 30 de noviembre Moderna Therapeutics solicita la *aprobación de emergencia* a la FDA.

El 2 de diciembre, el laboratorio registra un ensayo clínico para probar la vacuna en niños de entre 12 y <18 años ⁽⁴⁾.

Finalmente el 18 de diciembre, el laboratorio recibe la autorización de la vacuna, que comienza a inyectarse el día 21.

Moderna Therapeutics prevé fabricar mil millones de dosis durante 2021. La protección con esta vacuna requiere dos administraciones espaciadas un mes.

Oxford-Astra-Zeneca.-

En enero de 2020 el Jenner Institute adscrito a la universidad de Oxford inició la investigación de un vacuna contra lo que entonces parecía una neumonía emergente con riesgo de adquirir (como así ha sido) dimensión pandémica. La universidad de Oxford se asoció con Astra-Zeneca para el desarrollo de una vacuna designada ChAdOx1 (también denominada AZD1222). Los primeros resultados afirmaban una protección del 90%, pero recientes hechos han ensombrecido sus perspectivas.

La vacuna de Oxford-Astra-Zeneca usa ADN bicatenario (en lugar de ARN mensajero de las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna Therapeutics). El ADN (que contiene la información para la síntesis de la proteína S) se inserta en un adenovirus que actúa como vector para llevar el ADN hasta el interior del núcleo celular. Los adenovirus suelen ser responsables de resfriados comunes, por lo que en esta vacuna se ha usado un adenovirus de chimpancé genéticamente modificado (ChAdOx1), de tal manera que no se pueda replicar en el interior celular.

Esta vacuna AZD1222 es resultado de años de investigación para otras potenciales aplicaciones.

Las vacunas basadas en adenovirus han permitido a Johnson & Johnson desarrollar una vacuna contra el virus ébola ⁽⁵⁾; y se hallan en fase de desarrollo otras contra el VIH (fase preclínica) y el virus Zika (investigaciones muy preliminares).

El ADN (a diferencia del ARN mensajero) es una molécula más resistente a la hidrólisis, por lo cual las vacunas de ADN son menos exigentes en su conservación: entre 2 y 8° Celsius (35 a 46° Fahrenheit).

El 27 de marzo (2020) se iniciaron las primeras pruebas en voluntarios humanos; el 23 de abril comenzó un ensayo combinado (fases 1 y 2) en Reino Unido; y siete días más tarde (30 de abril) la universidad de Oxford estableció un acuerdo de colaboración con Astra Zeneca para las etapas siguientes del desarrollo de la vacuna.

El 21 de mayo el gobierno de Estados Unidos asignó una partida de mil doscientos millones de dólares a Astra-Zeneca, bajo el paraguas de la Operation Warp Speed.

El 28 de mayo se inició en Reino Unido el ensayo clínico combinado fases 2 y 3. Durante el estudio algunos participantes recibieron una primera dosis con la mitad de la cantidad prevista.

El 23 de junio comienza el ensayo clínico fase 3 en Brasil; y el 28 del mismo mes se inicia un ensayo clínico combinado (fases 1 y 2) en Sudáfrica.

El 30 de junio se publica en Nature ⁽⁷⁾ un artículo que certifica la seguridad de la vacuna en animales de experimentación, y su eficacia en la prevención de neumonías graves.

El 18 de agosto comienza en Estados Unidos un estudio clínico fase 3 en el que participan 40.000 voluntarios.

El 6 de septiembre se suspenden los ensayos clínicos en todo el mundo (excepto Brasil) tras la notificación de una grave reacción adversa (dos, según algunas informaciones) de mielitis transversa.

Tras el correspondiente análisis, el ensayo clínico se reanudó en Reino Unido el 12 de septiembre; y el día 23 en Estados Unidos, tras un informe favorable de la Food and Drug Administration.

El 23 de noviembre Astra-Zeneca da a conocer que un análisis del subgrupo de voluntarios a los que se administró, por error, una primera dosis con la mitad de las unidades programadas. Los voluntarios que recibieron una primera inyección con la mitad de la dosis lograban mayor protección en relación a quienes recibían la dosis prevista (90% vs 62%).

El 7 de diciembre Serum Institute de India anuncia la solicitud de aprobación de la vacuna de Astra-Zeneca, registrada en la Federación India como Covshield®.

Finalmente el 8 de diciembre Oxford-Astra-Zeneca publican ⁽⁸⁾ en la revista The Lancet los primeros resultados del ensayo clínico fase 3.

El 11 de diciembre Astra-Zeneca anuncia un acuerdo de colaboración con la empresa rusa fabricante de la vacuna Sputnik-V, que también ha sido diseñada utilizando la tecnología de los adenovirus.

En fechas recientes también se ha conocido otro acuerdo de colaboración con la principal empresa china fabricante de vacunas (Shenzhen Kangtai Biological Products) para la fabricación de su vacuna en la República Popular China, tanto para uso interno como para exportación a terceros países. No obstante, la empresa china fabricará también una vacuna anti-covid-19 de diseño propio.

En 2021 Astra-Zeneca (junto con empresas subsidiarias) prevé fabricar hasta dos mil millones de dosis. Cada persona deberá recibir dos dosis a lo largo de un mes.

Johnson and Johnson.-

Janssen Pharmaceutica, división belga de Johnson & Johnson, en colaboración con Beth Israel Deaconess Medical Center, están investigando una vacuna designada 78436735 (o: Ad26.COV2.S). Los resultados del ensayo clínico en curso se prevén para enero de 2021.

Al igual que la vacuna de Oxford-Astra-Zeneca, se trata [la vacuna de Johnson & Johnson] de una vacuna de ADN que se administra encapsulada en un adenovirus.

La vacuna de Johnson & Johnson surge tras décadas de investigación de vacunas basadas en adenovirus. En julio de 2020 se aprobó la primera vacuna contra el virus ébola. Existe otra vacuna en estudio clínico contra la infección por VIH; y otra, en estadios más preliminares, frente al Zika.

Al ser una vacuna basada en ADN sus exigencias de conservación no precisan congelación, tan solo refrigeración entre 2 y 8 grados Celsius.

Johnson & Johnson comenzó a investigar la vacuna en enero, recibiendo en marzo una financiación de 456 millones de dólares del gobierno estadounidense, a través del programa Operation Warp Speed.

En julio se inició el ensayo clínico combinado ⁽⁹⁾ (fases 1 y 2) en el que se utilizaba una dosis única.

En agosto el gobierno de Estados Unidos firma un acuerdo por el que se compromete a adquirir 100 millones de dosis por mil millones de dólares, condicionado a la autorización de la vacuna.

En septiembre, Johnson & Johnson inicia el ensayo clínico fase 3.

La Unión Europea firma el 8 de octubre la compra de 200 millones de dosis.

El 12 de octubre, se detiene el ensayo clínico por una reacción adversa («enfermedad inexplicable»), reanudándose el día 23.

Un segundo ensayo clínico ⁽¹⁰⁾ con alrededor de 45.000 participantes se inicia el 16 de noviembre al objeto de valorar la posible ventaja de administrar dos dosis de vacuna, en lugar de una sola dosis.

Según su cronograma, Johnson and Johnson prevé solicita la aprobación de su vacuna en enero de 2021.

Sinovac.-

La empresa china Sinovac desarrolló una vacuna anti-covid-19 denominada ronaVac®. Los resultados preliminares de su eficacia se prevén para enero de 2021, si bien, durante su ensayo clínico fase 3 en Brasil se anticipó una eficacia superior al 50%. Recordemos que la FDA declaró que consideraría aprobable cualquier vacuna anti-covid-19 que ofreciese una protección igual o superior al 50%.

Para el diseño de CoronaVac los investigadores partieron de muestras de tejidos de pacientes infectados con el virus en diversos países: República Popular China, Reino Unido, Italia, España y Suiza. Una muestra procedente de China sirvió finalmente para la fabricación de la vacuna.

Se infectaron células de riñón de mono con coronavirus, tratando las muestras con propiolactona. Esta sustancia inactivó los virus de las muestras tisulares. Los genes del coronavirus quedaron inutilizados, pero no las proteínas (entre ellas la proteína S) que sirvieron de antígenos para que el sistema inmunitario fabricase anticuerpos específicos.

Los virus inactivados se mezclaron con pequeñas cantidades de aluminio que actúa como adyuvante para potenciar la respuesta inmune.

Sinovac comenzó a desarrollar su vacuna en enero (2020). En junio se inició el ensayo clínico combinado (fases 1 y 2) en 743 voluntarios, sin que se notificasen efectos

adversos. En julio se inició un ensayo clínico fase 3 en Brasil, al que siguieron otros en Indonesia y Turquía. La vacuna ha sido aprobada para su empleo en China y otros países aunque con restricciones.

Los primeros resultados del ensayo clínico combinado (fases 1 y 2) mostraron que la vacuna lograba una modesta producción de anticuerpos. Hay que esperar a los resultados del ensayo clínico fase 3 (enero 2021) para objetivar los resultados.

Hasta ahora se tenía la convicción que las mutaciones de los coronavirus eran infrecuentes, afectando mínimamente a su patogenicidad. En este sentido es muy recomendable la lectura de una conferencia, de libre acceso *online*, pronunciada en el año 1988 por Joshua Lederberg (Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1958 *ex aequo* George Wells Beadle y Edward lawrie Tatum), titulada *Pandemic as a Natural Evolutionary Phenomenon*. En el texto se teoriza acerca del modelo darwiniano en la evolución del submundo microbiano.

Mientras se redacta este texto, se ha tenido noticia de dos mutaciones, surgidas en el sur de Inglaterra y en Sudáfrica que parecen incrementar la contagiosidad del coronavirus, pero no su patogenicidad, ni (...) la eficacia de las vacunas. No obstante, la vacunación generalizada supone una presión de selección a favor del surgimiento de cepas resistentes ⁽¹¹⁾.

Es prácticamente imposible conocer la evolución de este virus pandémico ⁽¹²⁾. Se desconoce el efecto de las distintas vacunas sobre la epidemiología del virus, la adquisición de la *inmunidad de rebaño*, así como las adaptaciones sociales, políticas y económicas a un escenario que no se quiso ver como posible a pesar de las advertencias desde hace más de 15 años.

Bibliography.-

- 1.- Tyrrell D., Fieder M. Cold Wars: The Fight Against the Common Cold, 2002.
- 2.- Anonymous. Coronavirus. Operation Warp Speed. In: [Coronavirus: Operation Warp Speed \(defense.gov\)](#). Consult: December 2020.
- 3.- Lisa AJ., *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 Preliminary Report. N Eng. J. Med 2020; **383**: 1920-31.

- 4.- Anonymous. A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19. In: www.ClinicalTrials.gov. Consult: December 2020.
- 5.- López-Tricas, JM, Álvarez-de-Toledo-Bayarte, A. The Virus of the Heart of Darkness. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2014; **16**(6): 387-89.
- 6.- COVID-19 Oxford Vaccine Trial. In: [Press Release Trial Open | COVID-19 \(covid19vaccinetrial.co.uk\)](https://www.covid19vaccinetrial.co.uk). Consult: December 2020.
- 7.- Neeltje van Doremalen, *et al.* ChAdOx1 n-CoV vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumoniae in rhesus macaques. *Nature* 2020; **586**: 578-82.
- 8.- Merryn Voysey D., *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and UK. *The Lancet*. Published online [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 - The Lancet](https://www.thelancet.com) December, 8, 2020.
- 9.- Jerry Sadoff, Mathieu Le Gars, *et al.* Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. In: [Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial | medRxiv](https://www.medrxiv.org). Consult: December 2020.
- 10.- Anonymous. Johnson and Johnson Announces Its First Phase 3 COVID-19 Vaccine Trial ENSEMBLE is Fully Enrolled. In: [Johnson & Johnson Announces Its First Phase 3 COVID-19 Vaccine Trial ENSEMBLE is Fully Enrolled | Johnson & Johnson \(jnj.com\)](https://www.jnj.com). Consult: December 2020.
- 11.- Kenney DA, Read AF. Monitor for COVID-19 vaccine resistance evolution during clinical trials. *PLoS Biology*. Published online <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001000>. November, 9, 2020.
- 12.- López-Tricas, JM. Emerging Viruses. The exemple of COVID-19. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2020; **22**(1): 3-6.

Zaragoza (Spain), 24th, December, 2020

López-Tricas, JM

Pharmacist Hospital. Zaragoza (Spain)

López-Tris, CJ

Barcelona's Graduate School of Economics. Barcelona (Spain)