

SURGIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS VACUNAS

Irene Diamela, Tamayo Carbonell¹, Samara Angélica, Saborit Rivero², Betania Aurora, Martínez Rodríguez³.

¹ Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina y alumna ayudante de Fisiología Normal y Patológica, ² Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina y alumna ayudante de Fisiología Normal y Patológica, ³ Especialista en segundo grado en Fisiología Normal y Patológica, profesor asistente, Departamento de Ciencias Fisiológicas.

Facultad de Ciencias Médicas Bayamo "Dr. Efraín Benítez Popa", Universidad de Ciencias Médicas de Granma.

Provincia Granma, País Cuba.

E-mail: irene980214@nauta.cu

Resumen:

Introducción: La preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos fueron las vacunas.

Objetivos: Se realizó una revisión bibliográfica acerca del surgimiento y desarrollo de las vacunas, con el objetivo de ejemplificarlo.

Materiales y métodos: Se utilizaron varias referencias bibliográficas para la recogida de la información, entre las que encontramos: revistas médicas, artículos publicados, boletín del día y otros.

Desarrollo: La historia de las vacunas se remonta a la antigua China, donde había escritos del siglo XI en los que se hacía referencia a una forma primitiva de vacunación. Una de las medidas más efectivas para prevenir enfermedad, discapacidad y muerte a causa de enfermedades infecciosas ha sido la inmunización.

Conclusiones: La primera vacuna, concretamente contra frente a la viruela, fue descubierta por Jenner. Múltiples han sido las vacunas que se han desarrollado y

que a la vez ha reducido notablemente la morbi-mortalidad por varias enfermedades infectocontagiosas; que supusieron un reto y otras que todavía estarán por desarrollar. Actualmente existen múltiples candidatos vacunales contra la pandemia, siendo un ejemplo de que la inmunología siempre está en constante desarrollo.

Palabra claves: vacuna, vacunación, historia de la vacunación.

Introducción

Una vacuna es una preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Normalmente una vacuna contiene un agente que se asemeja a un microorganismo causante de la enfermedad y a menudo se hace a partir de formas debilitadas o muertas del microbio, sus toxinas o una de sus proteínas de superficie. El agente estimula el sistema inmunológico del cuerpo a reconocer al agente como una amenaza, destruirla y guardar un registro del mismo, de modo que el sistema inmune puede reconocer y destruir más fácilmente cualquiera de estos microorganismos que encuentre más adelante. Las vacunas se usan con carácter profiláctico, es decir, para prevenir o aminorar los efectos de una futura infección por algún patógeno natural o "salvaje" ⁽¹⁾.

Un hito importantísimo en la historia de la humanidad conseguido gracias a la vacunación, ha sido la erradicación de una enfermedad en nuestro planeta, concretamente la viruela. La viruela, antes de la vacunación, era una enfermedad grave que afectaba tanto a adultos como a niños y que producía importantes epidemias a nivel mundial, con una mortalidad cercana al 30%. Los esfuerzos por controlar esta enfermedad comenzaron en 1948, y en 1967 la OMS lanzó una campaña de vacunación a nivel mundial, que llevó a la aparición de los últimos casos de viruela en el mundo en 1977. En diciembre de 1979 se certificó la erradicación global de esta enfermedad que fue refrendada por la 33ª Asamblea Mundial de la Salud en 1980 ⁽²⁾.

En 1988 se creó la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomielitis, encabezada por la OMS, la Asociación Rotaria Internacional, los CDC y la UNICEF. En el año 2001 la OMS y la UNICEF lanzaron conjuntamente un "Plan Estratégico para Reducir la Mortalidad por Sarampión, 2001-2005" en el que establecieron 45 países prioritarios para implementar una estrategia de reducción de la mortalidad por sarampión. En

esta estrategia se incluía alcanzar una cobertura vacunal $\geq 90\%$ y que todos los niños tuvieran una segunda oportunidad de vacunación ⁽²⁾.

Hoy en día podemos afirmar, sin ningún género de dudas, que la vacunación, junto con la potabilización de las aguas, es la medida preventiva más eficaz para disminuir la morbi-mortalidad de un gran número de enfermedades ⁽²⁾.

En realidad, se puede decir que, como ocurre en otras áreas de la Medicina, la historia de las vacunas no ha hecho más que comenzar, y se continúa investigando para crear nuevas vacunas para viejas o nuevas enfermedades, como es el caso del sida ⁽³⁾.

Objetivo: Ejemplificar el surgimiento y desarrollo de las vacunas.

Desarrollo

No puede hablarse de un conocimiento aborígen sobre la inmunidad, sus principios y aplicaciones; no eran las poblaciones habitantes de la isla culturas avanzadas en cuanto a estructura social o construcciones gnoseo-filosóficas, comparadas con las civilizaciones meso y suramericanas. Sin embargo, en la medicina de las poblaciones residentes en Cuba a la llegada de los europeos se empleaban plantas con un potencial efecto inmunomodulador o sobre enfermedades cuya fisiopatología se relaciona con la inmunología ⁽⁴⁾.

Se ha recogido el uso del agua del palo de guayacán (*Guaiacum officinale* L.) entre los indígenas, que lo llamaban hoaxacan, para tratar el asma bronquial, aunque también lo empleaban para las bubas y las hidropesías. También para el asma, el reuma y la cicatrización de las heridas, los habitantes primigenios de la isla utilizaban el picielt, que hoy tan familiarmente llamamos tabaco (*Nicotiana tabacum*); con esta planta daban muerte a los gusanos en las úlceras, expulsaban los vermes y combatían las fiebres, entre otras variadas aplicaciones ⁽⁴⁾.

La historia de las vacunas se remonta a la antigua China, donde existen escritos del siglo XI en los que se hace referencia a una forma primitiva de vacunación, concretamente la conocida como "variolización". La variolización es la inoculación del pus de la viruela para provocar esta enfermedad en una forma atenuada e inmunizar así al paciente. Esta práctica no estaba exenta de riesgos, pues un cierto número de

vacunados contraían la viruela en una forma grave y morían. La variolización fue introducida en Europa, concretamente en Gran Bretaña, en 1721 por Lady Mary Wortley Montagu ⁽³⁾.

Sin embargo, la primera vacuna, concretamente contra frente a la viruela, fue descubierta por Jenner, un médico rural inglés que en 1796 llevó a cabo su experimento de inmunización con linfa de viruela vacuna; es decir, de una forma de viruela propia de las vacas (de ahí el nombre de vacuna). La idea se le ocurrió al escuchar a una granjera de su pueblo decir que ella no cogería la viruela mala porque ya había cogido la de las vacas. Esta mujer decía esto porque la viruela de las vacas era una enfermedad que producía una erupción en sus ubres, y los ordeñadores de las vacas podían contraer esta enfermedad, la cual les protegía frente a la viruela de los humanos. Jenner, que era un profundo observador, estuvo veinte años estudiando este fenómeno y la forma de desarrollar el método de inmunización, que culminó con la creación de su vacuna ⁽³⁾.

Después de Jenner, fue Louis Pasteur el que dio un gran paso adelante en la historia de las vacunas, al demostrar que, al administrar una forma debilitada o atenuada del microorganismo que produce la infección se consiguen unas defensas más puras que introduciendo un germen productor de otra enfermedad similar a la que se quiere prevenir, como había hecho Jenner ⁽³⁾.

Aunque las primeras experiencias de inoculación de un agente infeccioso con miras a obtener inmunidad se remontan a China e India del año 200 AC, fue en 1718 Lady Mary Wortley Montagu (Mary Montagu) quien por primera vez en nuestra era practicó la inoculación con el virus de la viruela vacuna, en sus propios hijos. Edward Jenner en Inglaterra, en 1796, practica la inoculación de virus de la viruela vacuna durante la epidemia de viruela, logrando demostrar su inmunidad contra el virus de la viruela humana después de ese procedimiento. Es el comienzo de una nueva era, en la que la vacunación logra un paso indiscutible contra diversos agentes infecciosos que por siglos diezmaron a la población, sobre todo a la infantil ⁽⁵⁾.

En la historia de la medicina cubana abundan nombres que han quedado para la posteridad y que por sus grandes aportes son acreedores del reconocimiento eterno.

Uno de ellos, el doctor Tomás Romay Chacón (1764-1849), en quien confluyeron las facetas de médico, escritor, orador y poeta, contribuyó de modo tan notable a la ilustración de esta ciencia, que con justicia se le ha otorgado el merecido lugar como iniciador del movimiento científico cubano. En su extensa hoja de servicios sobresale la introducción y propagación en 1804 de la vacuna contra la viruela en La Habana ⁽⁶⁾.

Pasteur desarrolló la vacuna contra el cólera de las aves y contra el carbunco aplicando su descubrimiento sobre la atenuación. En 1885 Pasteur administró la vacuna de la rabia a Joseph Meister, un niño de nueve años de edad. Este experimento armó un gran revuelo y fue muy censurado porque suponía la introducción deliberada de un microorganismo mortal en el cuerpo humano. Naturalmente, se trataba de un microorganismo debilitado tratado de forma conveniente en su laboratorio, y el éxito del experimento fue rotundo ⁽²⁾.

A finales del siglo XIX se registró el desarrollo de vacunas de microorganismos muertos frente al tifus, el cólera y la peste ⁽³⁾.

Ya a finales del siglo XIX se habían realizado importantes investigaciones en el campo de la microbiología y la inmunología, y un ejemplo de ello lo constituyen los descubrimientos del químico y biólogo francés Louis Pasteur, al descubrir en 1885 la vacuna antirrábica humana, siendo el niño Joseph Meister el primer ser humano protegido contra la rabia. En ese mismo año, el bacteriólogo español Jaime Ferrán, descubre una vacuna anticolérica, que es ensayada en la epidemia de Alicante con resultados satisfactorios ⁽⁷⁾.

En 1887, Beumer y Peiper comienzan a realizar las primeras pruebas experimentales de una vacuna contra la fiebre tifoidea, y un año después Chantemasse y Vidal llevan a cabo estudios con igual vacuna, pero con la diferencia de que estaba compuesta de bacilos muertos y no vivos como la anterior. No es hasta 1896 cuando Fraenkel, Beumer, Peiper y Wrigth comienzan la primera vacunación antitifoídica con fines profilácticos. En el propio siglo XIX, en 1892 Haffkine, bacteriólogo ruso nacido en Odessa, preparó la primera vacuna contra la peste ⁽⁷⁾.

El Decreto No. 39, del 11 de junio de 1901, estableció la revacunación para todo tripulante o pasajero que llegara al país sin la marca indeleble de la vacuna. La Orden Militar número 165, del 24 de junio de ese mismo año, dispuso la vacunación antivariólica obligatoria en Cuba y definió los deberes de las autoridades para con la práctica de la vacunación; tal propuesta salió de la Comisión de la Vacuna. Por la Orden No. 159 del 17 de mayo de 1902, se integró a la Junta Superior de Sanidad todo lo relacionado con la vacuna, entre otras funciones ⁽⁸⁾.

El Decreto No. 325, del 29 de octubre de 1904, estableció un crédito para que el Laboratorio de la Isla de Cuba adquiriese caballos con destino a la preparación de sueros preventivos ⁽⁸⁾.

El siguiente paso en el desarrollo de las vacunas fue la inactivación química de toxinas. Así se consiguieron los primeros toxoides: tétanos y difteria ⁽³⁾.

A principios del siglo XX, la inactivación química de la toxina de la difteria y de otras toxinas bacterianas condujo al desarrollo de los primeros toxoides: difteria y tétanos.

Pero realmente la edad de oro de la vacunación comenzó en 1949 con el desarrollo del cultivo celular. Hugh y Maitland desarrollaron vacunas en cultivos estériles de riñón de pollo. Posteriormente, otros investigadores decidieron intentar cultivar virus en células humanas utilizando fibroblastos cultivados de la piel y el tejido muscular de lactantes que habían muerto poco después de nacer. Por este método se consiguió cultivar el poliovirus tipo II en un cultivo de células humanas ⁽²⁾.

La vacuna contra la tuberculosis se desarrolló en 1909, cuyos descubridores fueron Albert Calmette y Camille Guérin.. Otras vacunas desarrolladas en este periodo fueron la vacuna contra la fiebre amarilla (1935) (Sawver, Kitchen y Lloyds descubren la vacuna contra la fiebre amarilla); en 1937 Salk, produce la primera vacuna antigripal inactivada, y la vacuna contra el virus influenza A (1936) ⁽³⁾.

El doctor Carlos Juan Finlay Barrés es la personalidad ineludible que por sus estudios de inmunidad que acompañaron y apoyaron su universal hallazgo de la transmisión vectorial de la fiebre amarilla. Realizó algunos ensayos iniciales, que después

ampliaría y compararía con los de otros investigadores. Otros aportes hizo el doctor Carlos J. Finlay a la inmunología: en 1904, expuso sus criterios sobre la función que desempeñaban los leucocitos en la nutrición celular y en la formación de toxinas, lisinas y anticuerpos ⁽⁸⁾.

En el año 1923, el veterinario francés, Gaston Ramón desarrolla la inmunización activa contra la difteria, y ese mismo año Thorvald Madsen, médico danés, descubre la vacuna contra la tos ferina ⁽⁷⁾.

La edad de oro de la vacunación comenzó en 1949. Después de la vacuna de la poliomielitis, se desarrollaron vacunas frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola. La vacuna contra la varicela se creó en la década de los 70 en Japón ⁽³⁾.

Otra de las vacunas de microorganismos vivos introducidas en esa época fue la vacuna antitifoidea ⁽³⁾.

Además de en el campo de las vacunas de microorganismos vivos, se avanzó en el desarrollo de las vacunas inactivadas frente a la poliomielitis, la rabia, la encefalitis japonesa y la hepatitis A. En 1954 se creó una vacuna contra la poliomielitis ⁽³⁾.

Ya en la década de los 60 (1966) Hilleman y sus colaboradores obtienen la vacuna antiparotidítica de virus vivos atenuados, y al año siguiente Auslien descubre la del Neumococo. En 1968 Gotschlich crea la vacuna antimeningocócica C y en 1971 la antimeningocócica A ⁽⁷⁾.

Durante las décadas de 1970 y 1980 se introdujeron las vacunas formuladas con proteínas purificadas o polisacáridos capsulares, que ya no aportaban células o microorganismos completos, sino una pequeña parte de los mismos, suficiente para crear respuesta defensiva frente a la enfermedad. Ejemplos de ellas son la vacuna antimeningocócica, la vacuna antineumocócica y la primera generación de vacunas frente al *Haemophilus influenzae* tipo B ⁽³⁾.

Posteriormente se inició la era de las vacunas conjugadas, y más adelante el uso de la ingeniería genética para la formulación de vacunas ADN recombinantes, como la de la hepatitis B, autorizada en 1986 ⁽³⁾.

Desde Mayo de 1974 se aprueba El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en la Asamblea Mundial de la Salud y sus metas fueron respaldadas mediante la Resolución CD 25.27 del Consejo Directivo de la OPS /OMS en septiembre de 1977, como medida para intensificar la lucha contra las enfermedades inmuno-prevenibles que afectaban con mayor frecuencia a la niñez del mundo. El PAI inicialmente estaba dirigido al grupo de niños y niñas menores de cinco años y en especial a los menores de un año, así como a las embarazadas, cuyo objetivo perseguía disminuir la morbilidad y la mortalidad de enfermedades prevenibles por vacunas tales como: poliomielitis, difteria, tos ferina, tétanos, sarampión y tuberculosis. La principal estrategia recomendada era la vacunación simultánea y permanente. Posteriormente se han ido creando las condiciones favorables para lograr estos objetivos con otras enfermedades como: sarampión, rubéola, rubéola congénita, tétanos neonatal, hepatitis B y algunas enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) como la meningitis y la neumonía ⁽⁸⁾.

Durante el siglo XX, a parte de la proliferación de una gran cantidad de vacunas, uno de los avances más importantes ha sido el desarrollo de vacunas asociadas y el inicio de vacunaciones sistemáticas en la infancia ⁽²⁾.

El siglo XXI será muy importante para el desarrollo de numerosas líneas de investigación que ya se han puesto en marcha. La malaria, la tuberculosis y el VIH son blancos fundamentales en el desarrollo de vacunas. Se desarrollará el concepto de vacunología reversa; es el ordenador quien diseña todas las posibilidades de vacunas, tras el estudio del genoma, que posteriormente se trasladaran a modelos animales y finalmente al desarrollo de vacunas para uso humano. La nueva vacuna de meningitis B, actualmente en proceso de evaluación en la Agencia Europea de Medicamentos, se ha desarrollado siguiendo esta nueva estrategia ⁽²⁾.

También se están investigando nuevas vías en la administración de vacunas: vía intradérmica, nasal, vacunas comestibles, transcutánea (en forma de parches) ⁽²⁾.

Otra línea de futuro es el desarrollo de vacunas terapéuticas, que van a representar el nexo de unión entre las vacunas preventivas y los tratamientos farmacológicos

frente a las enfermedades crónicas. Uno de los grandes retos es desarrollar una vacuna eficaz frente al SIDA, la peor epidemia a la que nos enfrentamos en los últimos treinta años ⁽²⁾.

No se puede escribir la historia de la vacunación en Cuba en la primera mitad del siglo XX sin mencionar muchas veces el nombre del doctor Alberto Recio, principalmente en la introducción, preparación y aplicación en gran escala de la vacuna antitífica y en la introducción y preparación de la vacuna antituberculosa BCG (bacilo Calmette-Guérin). Los doctores Wright, Richard F. Pfeiffer (1858-?), Wilhelm Kolle (1868-1935), Beredska, Russell y otros eminentes investigadores en distintas partes del mundo, perfeccionaron la vacuna antitífica e informaron sus resultados positivos en la primera década del siglo XX. El doctor Horacio Ferrer Díaz (1876-1960), entonces miembro destacado de la Sanidad Militar cubana divulgó en nuestro medio esos estudios, lo que estimuló al doctor Mario García-Lebrede Arango (1866-1931), director del Laboratorio Nacional, quien designó al doctor Recio para que iniciara en dicho centro de investigaciones el estudio y preparación de la vacuna ⁽⁹⁾.

Los progresos conseguidos en la disminución de casos de poliomielitis a nivel mundial, debido a la consecución de elevadas coberturas de vacunación y a la vigilancia de los casos de parálisis flácida aguda, han sido espectaculares. Otra de las enfermedades en las que se ha reducido notablemente la morbi-mortalidad a nivel mundial gracias a las campañas de vacunación ha sido el sarampión ⁽²⁾.

Una vacuna contra el cáncer de pulmón: "Cimavax" es el nombre de una innovadora vacuna contra el cáncer de pulmón fue desarrollado por el Centro de Inmunología Molecular de Cuba y actualmente está aprobado para una prueba de seguridad y eficacia de fase I en los EE.UU y otros países fuera del continente americano. En un ensayo en Cuba con 405 pacientes con cáncer de pulmón, aquellos que recibieron el medicamento vivieron en promedio unos tres meses más que aquellos que no lo recibieron ⁽¹⁰⁾.

Actualmente existe un centenar de proyectos de vacunas contra la enfermedad COVID-19, entre ellos una decena en fase de ensayos clínicos ⁽¹¹⁾.

La vacuna inactivada COVID-19 fue desarrollada por el instituto de Productos Biológicos Wuhan bajo el grupo nacional de biotecnología de China afiliado al Grupo Farmacéutico Nacional de China Co. El 12 de abril del 2020, la vacuna obtuvo la primera aprobación para ensayos clínicos del mundo y los ensayos clínicos de fase I/II se hicieron durante 66 días consecutivos para obtener datos sobre su seguridad y eficacia después de la administración de dos inyecciones. Los resultados mostraron que la vacunación fue segura sin ningún reacción adversa grave y después de que se adoptaron diferentes procedimientos y diferentes dosis de vacunación, todos los participantes del grupo de la vacuna produjeron títulos altos de anticuerpos ⁽¹²⁾.

Es indiscutible a la luz de la historia que las dos medidas más efectivas para prevenir enfermedad, discapacidad y muerte a causa de enfermedades infecciosas, han sido la inmunización y el saneamiento ambiental ⁽⁸⁾.

Conclusiones

- ✓ La historia de las vacunas se remonta a la antigua China.
- ✓ La primera vacuna, concretamente contra frente a la viruela, fue descubierta por Jenner.
- ✓ Múltiples han sido las vacunas que se han desarrollado y que a la vez ha reducido notablemente la morbi-mortalidad por varias enfermedades infectocontagiosas.
- ✓ Son múltiples de logros entre los que se encuentran el desarrollo de vacunas contra la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis, la rubéola, la tuberculosis, difteria, tos ferina, rabia, cáncer de pulmón y otras.
- ✓ Actualmente existen múltiples candidatos vacunales contra la pandemia, siendo un ejemplo de que la inmunología siempre está en constante desarrollo.

Bibliografía

1. Vacuna.[Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Vacuna>
2. Un momento de reflexión acerca de las vacunas. Sanid. Mil. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] 68(2).Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712012000200009

3. Vacunaciones - Lo fundamental - Breve historia de las vacunas.[Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] Disponible en: <https://www.saludemia.com/-/vacunaciones-lo-fundamental-breve-historia-de-las-vacunas>
4. Serrano Barrera, Orlando Rafael. Historia de la Inmunología en Cuba del siglo xv hasta mediados del siglo XIX. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] 33(2): 1561-2996. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200001&nrm=iso
5. Mago, Heidi. Vacunas: historia y novedades. Salus. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] 15(3): 1316-7138. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382011000300003
6. López Espinosa, José Antonio. Febrero 10 de 1804. Introducción de la vacuna contra la viruela en Cuba. ACIMED. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] 16(6): 1024-9435. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352007001200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Berdasquera Corcho, Denis. Cruz Martínez, Georgina. Suárez Larreinaga, Carmen Luisa.La vacunación. Antecedentes históricos en el mundo. Revista Cubana de Medicina General Integral. . [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] 16(4): 1561-3038. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000400012
8. Serrano Barrera, Orlando Rafael. Historia de la Inmunología en Cuba de 1850 hasta mediados del siglo XX. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] 33(2): 1561-2996. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200002&nrm=iso
9. Recio Forns, Alberto G. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] Disponible en:http://www.ecured.cu/Alberto_Guillermo_Recio_Forns#En_la_historia_de_la_vacunaci.C3.B3n_en_Cuba

10. Román, Víctor. Los aportes científicos más importantes que Cuba le ha dado a la medicina.[Internet].Jun 2020[citado (10 de junio del 2020)] Disponible en: <https://nmas1.org/news/2018/04/22/medicina-cuba-ciencia>
11. Existe un centenar de proyectos de vacunas contra la enfermedad COVID-19. Boletín del día. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] Disponible en: <https://boletinaldia.sld.cu/aldia/2020/05/03/existe-un-centenar-de-proyectos-de-vacunas-contra-la-enfermedad-covid-19/>
12. La primera vacuna inactivada COVID-19 del mundo produce anticuerpos en todos los participantes en ensayos clínicos. Boletín del día. [Internet].Jul 2020[citado (5 de julio del 2020)] Disponible en: <https://boletinaldia.sld.cu/aldia/2020/07/01/la-primer-vacuna-inactivada-covid-19-del-mundo-produce-anticuerpos-en-todos-los-participantes-en-ensayos-clinicos/>