



Serie 2- 2020

Vacunas para SARS-CoV-2: entre la urgencia y la ciencia



Autores: Alvarez, J; García, C.
Observatorio de Salud UMaza-
Vice-Rectorado de Investigación, Extensión y Vinculación.
Diciembre 2020

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1- Introducción----- | 3 |
| 2- Desarrollo e implementación de vacunas----- | 5 |
| - Investigación científica de vacunas | |
| - Marco regulatorio de vacunas | |
| 3- Vacunas para Sars-Cov-2----- | 12 |
| 4- Desafíos de la vacunación para Sars-Cov-2 en circunstancias de pandemia----- | 16 |
| 5- Discusión----- | 18 |
| 6- Conclusiones----- | 20 |
| 7- Bibliografía----- | 20 |

Cita: Alvarez,J, García C. Vacunas contra el Sars-Cov-2.Entre la urgencia y la ciencia. Serie de Informes#2-
Diciembre 2020- Observatorio de Salud UMaza.

1- INTRODUCCIÓN

La crisis de salud pública originada por el SARS-CoV-2 ha generado múltiples consecuencias entre la población, los actores gubernamentales, la ciencia y la salud pública en el intento de frenar la pandemia y restablecer un adecuado nivel de vida y salud general y particular.

La pandemia por el SARS-Cov-2 ha impuesto un ritmo y velocidad sin precedentes a la investigación sobre intervenciones diagnósticas, terapéuticas, sociales, económicas, políticas y principalmente preventivas, a través de las vacunas.

A pocos meses de declarada la pandemia, pudo obtenerse la secuencia genómica del virus: el conjunto de instrucciones moleculares de su funcionamiento y transmisión. La secuencia genómica completa de este nuevo agente disponible fue el primer paso que permitió acelerar aún más las estrategias de lograr una vacunación masiva.¹

Las vacunas, descubiertas por el médico inglés Jenner en 1796 a partir del virus de la viruela de vacas, son definidas como “cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método habitual para administrar las vacunas es la vía parenteral (subcutánea o intramuscular) aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral.”(OMS).

Una vacuna es una solución orgánica que provee inmunidad contra una enfermedad infecciosa. Consiste en un agente biológico que simula la enfermedad causada por el agente infeccioso o una forma más leve de la enfermedad dando como resultado la presencia de anticuerpos que el organismo humano genera para neutralizarlos.²

Según su composición pueden ser de agentes vivos atenuados, agentes inactivos, de subunidades virales y/o conjugadas (ADN, ARN)

Existen vacunas para muchas patologías tales como hepatitis, sarampión, tétanos, poliomielitis, virus del papilloma humano, gripe, entre otras.

Las vacunas constituyen la principal estrategia de prevención de la salud ya que junto a medidas como la sanitización del ambiente, el uso de agua potable, la alimentación han permitido salvar y mejorar las condiciones de vida de la población. **Las vacunas son la tecnología sanitaria más costo-efectiva**, es decir las que logran el mayor beneficio poblacional de salud en relación a los costos requeridos y las que mayores logros han permitido obtener a la Salud Pública.

Hitos fundamentales en la historia de las enfermedades transmisibles y las vacunas han sido la erradicación de la viruela (mortalidad del 30%), acaecida en 1979 luego de 30 años de campañas; hasta la reciente erradicación de la poliomielitis (enf. que afecta el sistema nervioso) en Africa. ³

El contexto actual por la pandemia del Sars-Cov-2 con un total de 78,2 millones de casos en el mundo, y 1,75 millón de muertes, ⁴ junto al estado de la ciencia en este tema, ha permitido acceder a diseños de la vacuna contra este agente. En las últimas semanas los laboratorios e instituciones desarrolladoras de las vacunas más avanzadas han alcanzado resultados prometedores. Pese a que los mismos son preliminares (ninguna finalizó aún la fase 3 completamente), los anuncios sobre la eficacia que están demostrando en los ensayos se suceden uno tras otro. Las vacunas contra el SARS-Cov-2 se han desarrollado en un lapso récord de 6 meses. Así mismo su producción, distribución se ha visto afectada también por variables geopolíticas, al estar involucrados laboratorios de los principales países del mundo, que han utilizado esta estrategia como un mecanismo para restablecer su presencia en el mundo globalizado. ⁵

El principal lugar donde transcurren los avances son los medios de comunicación masivos: “En principio, son buenas noticias. *“Ya con alcanzar un 60% de eficacia podíamos ponernos contentos. Sin embargo, no hay que olvidar que son resultados preliminares y que no fueron revisados por pares: son anuncios de las empresas o institutos que las desarrollan”*, Juan Manuel Carballeda, investigador del CONICET en la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). *“Es difícil saber cuánto podría llevarle aprobar una vacuna porque no hay antecedentes similares. Nunca se necesitó un medicamento con tanta urgencia.”* (SIC)

El otro terreno donde discurre el tema es el de la **toma de decisión** de los gobiernos: mientras las empresas continúan su carrera por la vacuna, los gobiernos de los países que no están tan avanzados en esa competencia tratan de negociar la compra de la mayor cantidad de dosis posible para poder vacunar a su población apenas se vayan obteniendo las autorizaciones correspondientes. Son múltiples los titulares en diarios como este: “Argentina ya acordó la compra de 25 millones de dosis de la Sputnik V y 22 millones de la vacuna de Oxford/AstraZeneca (que además está produciendo en el país a través del laboratorio mAbxience), mientras que Pfizer también le ofreció un millón de dosis de su vacuna”. “Nuestro objetivo es vacunar a unas 12 millones de personas, priorizando a los grupos de riesgo, como mayores de 60, personal de salud, fuerzas de seguridad y quienes tengan enfermedades crónicas.”

Finalmente, otro ámbito importante donde transcurre el debate es la **sociedad**, lugar clave para que la campaña de vacunación tenga éxito y poder construir confianza en la población para lograr que se vacune la mayor cantidad de gente posible y alcanzar la inmunidad de rebaño.

El **objetivo** del presente es informar los principales aspectos sanitarios, científicos y sociales acerca de las vacunas contra el Sars-Cov-2 y los desafíos que se presentan.

2- DESARROLLO e IMPLEMENTACIÓN DE VACUNAS

2.1 La Investigación sobre vacunas

El desarrollo de una vacuna, como cualquier otro producto terapéutico, es un proceso que sin urgencias ni aceleración lleva 10 años desde el inicio hasta su distribución masiva. Requiere conocimientos biotecnológicos, genéticos, fisico-químicos, farmacéuticos y clínicos. La experiencia de los brotes de enfermedades en las últimas dos décadas, incluidos el Sars-1 y el Mers, la influenza en 2009, el Ébola en 2014 y la aparición del virus Zika, ha facilitado el rápido progreso hacia las vacunas contra el SARS-Cov-2. En este caso hay además un esfuerzo global para reducir ese periodo a solo 18 meses sin reducir los estándares de seguridad clásicos.

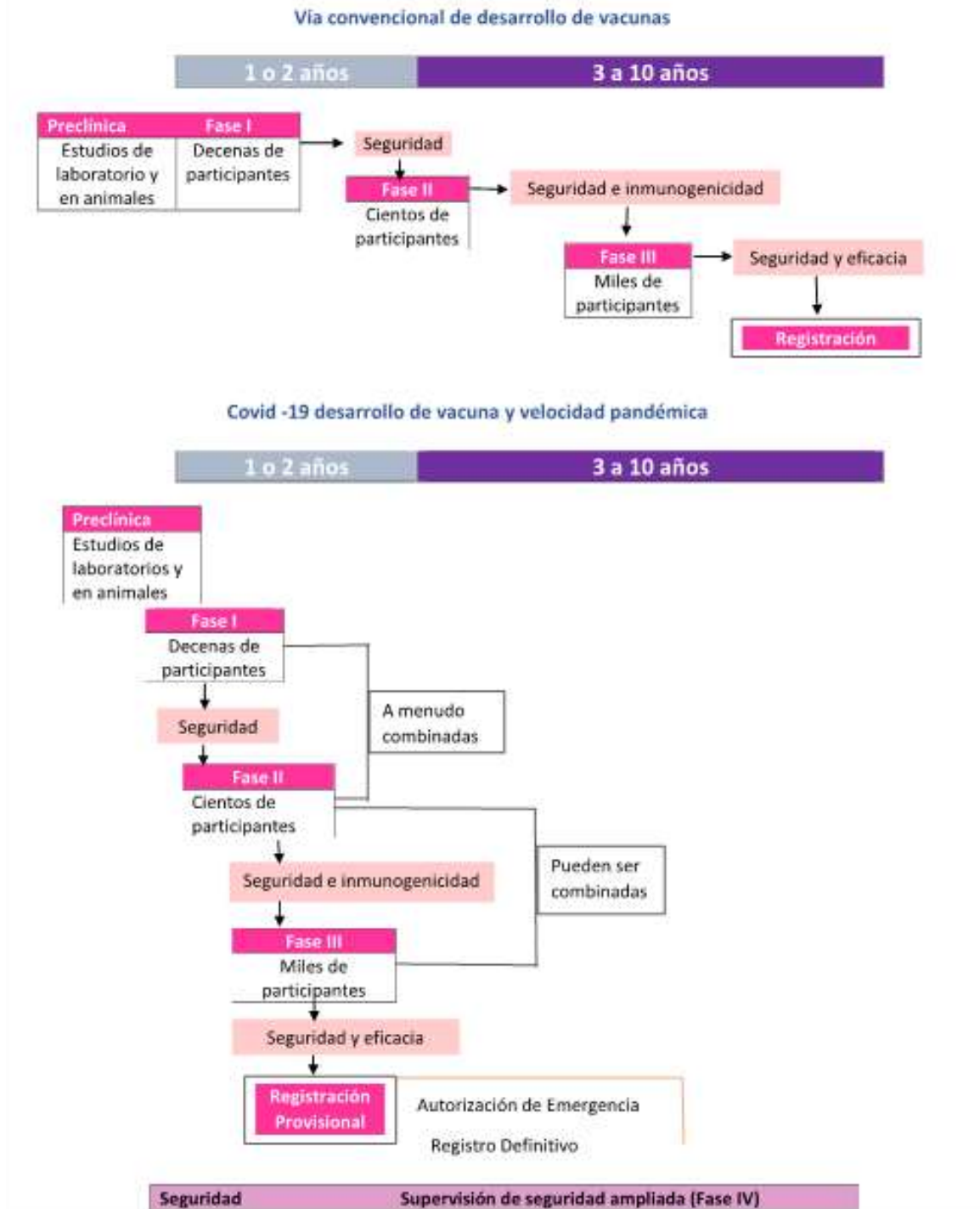
Una vez identificado el antígeno (responsable de la enfermedad del agente infeccioso) y formulada su composición, sujeta a las pruebas biológicas es necesario cumplir varias etapas denominadas **fases clínicas**. El objetivo de estas fases es determinar diferentes parámetros o desenlaces que permitirán un uso poblacional extendido.^{6, 7}

Estas fases clínicas se llevan a cabo mediante ensayos clínicos, es decir, con la participación de sujetos en forma voluntaria, con estricta metodología, con aleatorización y sin que participantes ni investigadores puedan manipular los resultados a obtener.⁸

Este proceso de desarrollo de la vacuna es además escalonado, piramidal y selectivo, porque implica una serie de fases progresivas, cuyos participantes dependen del número de casos esperados de la enfermedad. En el avance de las fases aumentan el número de participantes y los requisitos científicos.

En la Figura 1 se muestran una comparativa entre el proceso tradicional y el del Sars-Cov-2

Figura 1 – Cronología del desarrollo de la vacuna Covid- 19 en comparación con la vía convencional



Existen al menos 5 (cinco) etapas o fases de desarrollo de una vacuna : Preclínica, I, II, III, y IV.

Fase preclínica: Persiguen obtener resultados experimentales sobre la eficacia y tolerancia en modelo animal que apoyan su posterior investigación en humanos. Los estudios preclínicos usan sistemas de cultivos de tejidos o cultivos de células y pruebas en animales, que pueden ser ratones o monos, para evaluar la seguridad de la vacuna candidata y su capacidad inmunógena, o capacidad de provocar una respuesta inmunológica.

Fase I: Usualmente testea una nueva vacuna en etapa experimental en un pequeño número de personas, en general menos de 100 adultos con el objetivo de evaluar inicialmente su seguridad y sus efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. Esta fase puede incluir estudios de dosis y vías de administración.

Fase II: Testea una vacuna que fue considerada segura en la Fase I y que necesita un grupo más grande de humanos (generalmente entre 200 y 500) para monitorear la seguridad y también los ensayos que determinarán la eficacia de la vacuna. Las metas de las pruebas de fase II son estudiar la vacuna candidata en cuanto a su seguridad, capacidad inmunógena, dosis propuestas, y método de administración.

Fase III: Tiene como objetivo evaluar de forma más completa la seguridad y la eficacia en la prevención de las enfermedades e involucran una mayor cantidad de voluntarios que participan en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado. Pueden incluir cientos de miles de humanos en un país o varios países. Las pruebas de fase III son aleatorias y doble ciego, e involucran la vacuna experimental que se prueba contra un placebo (una solución salina o alguna otra sustancia). En general es el paso anterior a la aprobación de una vacuna.

Fase IV: Son los estudios que ocurren después de la aprobación de una vacuna en uno o varios países. Estos estudios tienen como objetivo evaluar como la vacuna funciona en el “mundo real”. En general son los estudios de efectividad y también siguen monitoreando los eventos adversos.

*Los requisitos que una vacuna debe cumplir para poder ser utilizada son su **eficacia** y **seguridad**. La eficacia es su poder para proteger de la infección, es decir la **immunogenicidad** y se mide como un valor porcentual de protección mediante anticuerpos.*

*Otro término muy utilizado es el de **efectividad** por el cual se pondera la eficacia de la vacuna cuando ha sido aplicada en la población, fuera del ensayo clínico.*

La seguridad es un requisito clave e implica que no existan eventos o efectos adversos indeseables. Desde tempranas etapas las vacunas están sometidas a estrictos controles científicos y éticos, dado que se prueban en individuos sanos. El requisito de seguridad se seguirá controlando incluso después de aprobada. Cuando una persona se vacuna, adquiere defensas contra el agente causal, disminuyendo la probabilidad de contagio, por lo que es menos probable que la transmita a otras personas. Cuantas más personas de una comunidad se vacunen menos personas permanecerán vulnerables, y de ese modo se reducirán las probabilidades de transmisión del agente patógeno entre personas. La reducción de las probabilidades de circulación de un agente patógeno en la comunidad protege a quienes no se pueden vacunar debido a trastornos graves de salud distintos de la enfermedad contra la que protege la vacuna. Eso se llama “*inmunidad colectiva o de rebaño*”.

*La **inmunidad de rebaño** se consigue cuando un alto porcentaje de la población está vacunada, lo que dificulta la propagación de la enfermedad, dado que no hay muchas personas que se puedan contagiar. En Salud Pública además se considera a esta **inmunidad una externalidad positiva**, concepto de la economía, por la cual acciones individuales tienen un impacto positivo en la consecución de bienes sociales, en este caso, la salud.*

Para el SARS-Cov-2, la inmunidad de rebaño ha sido estimada en 60% de la población mundial. ⁹A la fecha se estima que el 10% de la población mundial ha sido infectada con el SARS-Cov-2.

- Marco regulatorio de vacunas

Las vacunas son consideradas medicamentos biológicos (OMS) y por tanto están sujetas a regulaciones por parte de los organismos sanitarios nacionales. La regulación está presente desde los inicios de desarrollo de una vacuna y conforme avanza su ejecución aumentan los requisitos. Entre ellos puede mencionarse que en el inicio el patrocinador (laboratorio/ empresa a cargo del desarrollo) presenta ante los organismos sanitarios los protocolos a fin de autorice la ejecución de los ensayos clínicos en Fases. Cada autoridad nacional tiene establecido los requisitos para cada una de las fases mencionadas. Una vez cumplida la Fase 3 el laboratorio productor presentará al organismo regulador (FDA en EE.UU, EMA en Europa, ANMAT en Argentina) una solicitud de autorización para el producto biológico, denominándose a este, proceso de registro de autorización. El Anmat tiene establecido los mecanismos de aprobación de las vacunas ^{10, 11}.

Existen diferencias entre el proceso de inscripción de vacunas respecto de medicamentos y otras tecnologías. Sin embargo como regla general, cuando una droga o vacuna se encuentra aprobada en un país de alta vigilancia sanitaria, su autorización en Argentina es prácticamente más sencilla, a uno que no lo esté autorizado en otras agencias. (Dec.150/92 y modificatorias).

Adicionalmente, en Argentina, todas las vacunas que se distribuyan o comercialicen en la República Argentina se encuentran sometidas al proceso de "Liberación de lotes, que consiste en la revisión de cada lote individual de un producto autorizado por la Autoridad Sanitaria previo a la autorización de su comercialización. El ANMAT revisa los datos de producción y de control de calidad de cada lote del fabricante, pudiendo realizar ensayos de laboratorio sobre el producto terminado. La realización de los ensayos dependerá de factores tales como: el tipo de producto, el fabricante, el historial de producción y control del producto, la evaluación de riesgos, el historial de comercialización del producto y la población a la que va dirigida el producto. Una vez autorizada una vacuna para la población comienza la Fase IV, denominada de Farmacovigilancia, por la cual el patrocinador puede iniciar un nuevo estudio al fin de identificar Eventos adversos no identificados en las etapas previas.

En Argentina la aplicación de las vacunas del Calendario Nacional es obligatoria por Ley Nacional 22.909 ¹². Pero además se encuentran:

-Las recomendadas por la autoridad sanitaria para grupos en riesgo (ej.gripe anual)

-Las indicadas en una situación de emergencia por epidemia (posible situación del Sars-Cov-2)

La obligatoriedad en la vacunación está relacionada a su consideración como un bien social que está por sobre el beneficio individual. Si una persona decide no vacunarse puede contagiar y propagar la enfermedad a otras personas que no tengan la posibilidad de recibir la vacuna por diversos motivos (ej: estar embarazadas o tener alguna condición de salud que contraindique su aplicación). Se trata de una política pública que prioriza tanto el beneficio individual como el impacto social.

En el caso de la vacuna contra el SARS-Cov-2, la misma es voluntaria ya que no se encuentra en el calendario nacional y hasta el momento el Ministerio de Salud no la ha catalogado como tal, aún cuando la mencionada ley lo preve.

En enero de 2019 se promulgó la Ley 27.491 de Control de enfermedades prevenibles por vacunación, donde podría incluirse al SARS-Cov-2.¹³ Esta nueva ley las vacunas continúan siendo gratuitas y obligatorias, agregándose que el Estado Nacional es el responsable de adquirir los insumos necesarios para la vacunación y proveerlos a las 24 jurisdicciones. Asimismo, declara la vacunación para todas las etapas de la vida y a todos los componentes del Programa de Inmunizaciones de interés nacional. La ley también establece la vacunación obligatoria del personal de salud y de laboratorio, favorece la gestión de la autoridad sanitaria para la exención de los impuestos a las vacunas y da fuerza de ley a las comisiones asesoras externas CoNal (Comisión Nacional de Inmunizaciones) y CoNaeVa (Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas)”.
Finalmente en este año se sancionó la ley 27.573 de vacunas destinadas a generar inmunidad adquirida contra el SARS-Cov-2. ¹⁴ La misma declara de interés público la investigación, desarrollo, fabricación y adquisición de las vacunas destinadas a generar inmunidad adquirida contra SARS-Cov-2 en el marco de la emergencia sanitaria establecida por la ley 27.541 y ampliada por el decreto 260/20.

El marco regulatorio internacional para vacunas presenta también mecanismos como COVAX, una iniciativa de adquisición multilateral de vacunas.¹⁵ En abril de este año fue lanzada el Acelerador de acceso a herramientas COVID-19 (ACT), reúne a gobiernos, organizaciones de salud globales, fabricantes, científicos, sector privado, sociedad civil y filantropía, con el objetivo de brindar acceso innovador y equitativo a los diagnósticos, tratamientos y vacunas de COVID-19.

COVAX es el centro de la iniciativa y tiene como objetivo garantizar el acceso equitativo a toda la población. Su objetivo es contar con 2 mil millones de dosis disponibles para fines de 2021, lo que debería ser suficiente para proteger a las personas vulnerables y de alto riesgo, así como a los trabajadores de la salud

de primera línea. Al unirse a COVAX, tanto los países que se autofinancian como los países financiados obtendrán acceso a esta cartera de vacunas, cuando demuestren ser seguras y eficaces. A los países que se autofinancian se les garantizarán dosis suficientes para proteger a una determinada proporción de su población, dependiendo de cuánto compren. Sujeto a la disponibilidad de fondos, los países financiados recibirán dosis suficientes para vacunar hasta el 20% de su población a largo plazo. Los países autofinanciados que se unen a la Línea COVAX tienen dos formas en las que pueden participar, a través de un **Acuerdo de compra comprometida** o un **Acuerdo de compra opcional**. El primero los países autofinanciados deberán garantizar compromiso a adquirir un volumen acordado de dosis a través de COVAX. A cambio de este firme compromiso, estos participantes deberán proporcionar un pago inicial más bajo de 1,60 dólares EE.UU. por dosis, o el 15% del costo total por dosis. En el caso de la compra opcional, los participantes pueden optar por no recibir ninguna vacuna (acuerdos particulares que tengan) La compensación para estos participantes, que tendrán más opciones, es que deberán pagar una proporción más alta del costo total por dosis por adelantado, haciendo un pago inicial de US \$ 3,10 por dosis y una garantía de riesgo compartido de US \$ 0,40 por dosis para ayudar a proteger la instalación contra cualquier responsabilidad derivada de que los participantes decidan no comprar una vacuna candidata en particular después de que la instalación ya haya celebrado un contrato con el fabricante. Además, al optar por no recibir las vacunas que se les han asignado y esperar a que haya otra disponible, estos países pueden experimentar inevitablemente un retraso en la recepción de su volumen total de vacunas comprometido.

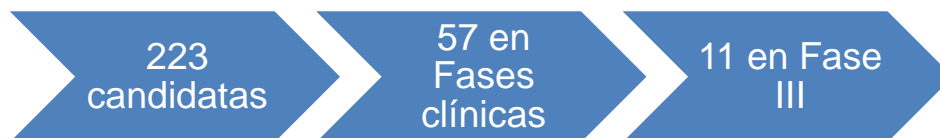
A la actualidad 180 países están unidos al mecanismo COVAX, entre ellos 27 son de América Latina y 10 de estos (Bolivia, República Dominicana, El Salvador, Granada, Guyana, Haití, Honduras, Nicaragua, Santa Lucía y San Vicente y las Granadinas) recibirán la vacuna sin costo alguno. Argentina ha suscripto un Acuerdo de Compra Opcional y figura según un informe en el puesto 14 (sobre 40 países) con 47 millones de dosis aseguradas, siendo EE.UU el país con mayor dosis compradas.¹⁶

La distribución inequitativa resulta alarmante si se relaciona además los datos de epidemiológicos y las dosis compradas de vacunas. Mientras Argentina ocupa el puesto 6 en mortalidad por millón de habitantes (911 muertes por millón de hab.) ha asegurado al menos unas 300.000 dosis de la vacuna rusa, Chile con 83 muertos por millón de habitantes, ha asegurado ya 20 millones de dosis. Países como EE.UU. han adquirido la principal cantidad de dosis de dos firmas. Al cierre de este informe Argentina sigue en negociación con los laboratorios Pfizer por la compra de dosis.

3- VACUNAS PARA SARS-COV-2.

A la fecha existen más de 200 candidatos a vacunas COVID-19 y 11 han entrado en ensayos clínicos de fase III a nivel mundial. Una fuente en vivo de la OMS y la Cochrane muestra el estado de la investigación sobre vacunas. ¹⁷

La imagen muestra el total de vacunas candidatas y situación de las más avanzadas.



La tecnología de las vacunas candidatas varía según el tipo de plataforma, es decir las características del sustrato responsable de la transportar el agente viral.
















- *Vacunas de virus inactivados o debilitados*, que utilizan una forma del virus que ha sido debilitada para que no cause enfermedad, pero que aún genera una respuesta inmunitaria. Aquí se encuentran las vacunas de China, Sinovac (Inst.Butantan), Wuhan Inst.Sinopharm y Beijing Inst. Sinopharm.
- *Vacunas de subunidad*, que utilizan fragmentos inofensivos de proteínas o capas proteicas que imitan al virus COVID-19 para generar de forma segura una respuesta inmunitaria. Es el caso de la vacuna Novavax
- *Vacunas de vectores virales*, que utilizan un virus (adenovirus) que ha sido modificado genéticamente para que no pueda causar enfermedades, pero produce proteínas de coronavirus para generar una respuesta inmune de forma segura. En este grupo se encuentra las de Astra Zéneca, Cansino Biologics, Inst.Gamaleya y Janssen.
- *Vacunas de ácidos nucleicos (ARNm / ADN)*, un enfoque de vanguardia que utiliza ARN o ADN genéticamente modificado para generar una proteína que, por sí misma, provoca una respuesta inmune de forma segura. En este grupo se encuentran las de los laboratorios Moderna (conservación a -20°C) y Pfizer (conservación a -80°C)

Las vacunas de vector viral generarían una mejor respuesta inmune, aunque son más costosas mientras que las vacunas de ácidos nucleicos son más económicas de producir, pero requieren un almacenamiento a temperaturas por debajo de los -20°C.

3.1 Características de las vacunas para el Sars-cov-2

A continuación se muestran los detalles de las vacunas más avanzadas para el SARS-Cov-2 (Fig.2)

Figura 2- Principales vacunas contra el Sars-Cov-2

| Desarrollador |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|
| Origen |  EE UU |  EE UU Alemania |  Rusia |  Reino Unido |  EE UU |
| Agente | Vector viral (adenovirus humano tipo 26) | ARN | Vector Viral | Vector Viral (virus genéticamente modificado) | ARN (partícula viral genéticamente codificada) |
| NºDosis |  |  |  |  |  |
| Resultados preliminares | no publicados | publicados | no publicados | publicados | no publicados |
| Efectividad | no disponible | 95% | 92% | 62 - 90% | 94% |
| Almacenamiento | no disponible | -70°C | Temperatura de conservación normal (en la forma seca) | Temperatura de conservación normal | -20° C hasta 6 meses |
| Costo/dosis | € 8,5 U\$ 10,29 | € 15 U\$ 20 | € 7,5 U\$ 9 | € 3 U\$ 4 | € 25 U\$ 33 |
| Capacidad de producción | 1000 millones a partir del 2021 | 50 millones en 2020 1300 millones en 2021 | no disponible no disponible | 3000 millones en 2021 | 20 millones en 2020 500 a 1000 millones en 2021 |
| Fase de investigación actual | Fase III | Fase III | no disponible | Fase III | Fase III |
| Inicio previsto de comercialización | Primer trimestre de 2021 | Diciembre de 2020 | no disponible | Diciembre de 2020 | Primer trimestre de 2021 |

FUENTE: Elaboración propia

Paralelamente se desarrollan 4 ensayos clínicos de las vacunas específicas en Argentina (Figura 3)

Fig. 3 Ensayos clínicos de vacunas específicas que se desarrollan en Argentina

| Titulo | Producto | Fase |
|---|---|--------|
| Estudio de fase 1/2/3, controlado con placebo, aleatorizado, con enmascaramiento para el observador, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia de posibles vacunas de ARN del SARS-COV-2 frente a la COVID-19 en adultos sanos. | ARNm de SARS-Cov-2 BioNTech RNA PharmaceuticalsGmbH representado en Argentina por PFIZER S.R.L. | II/III |
| Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo, en grupos paralelos para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna inactivada contra el SARSCoV-2 en una población sana entre los 18 años y los 85 años de edad. | Vacuna inactivada contra el SARS.CoV2 Laboratorio ELEA PHOENIX S.A. | III |
| Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3, para evaluar la eficacia y la seguridad de Ad26.COVS para la prevención de COVID-19 mediada por SARS-CoV-2 en adultos a partir de 18 años de edad. | Vacuna contra la COVID-19 basada en un vector Ad26 sin capacidad de replicación humano que codifica la proteína S del SARS-CoV-2'. Janssen Vaccines&Prevention B.V., representado en Argentina por IQVIARDS Argentina S.R.L. | III |
| Un ensayo clínico de fase III global multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo y de diseño adaptativo para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la Vacuna Recombinante contra el Nuevo Coronavirus (Vector de Adenovirus Tipo 5) en adultos de 18 años de edad y mayores. | Vacuna Recombinante con Vector de Adenovirus Tipo 5 CanSino Biologics, representada en Argentina por FUNDACION HUESPED | III |

Fuente: Elaboración propia en base a datos publicados¹.

3.2 Resultados publicados y situación regulatoria

A mediados de diciembre de 2020, cuatro vacunas para SARS-Cov-2 informaron estimaciones de eficacia de sus ensayos de fase III en comunicados de prensa.¹⁸ Sin embargo, solo dos de ellos, una vacuna vectorizada por adenovirus (Universidad de Oxford / AstraZeneca) y una vacuna de ARN mensajero (BioNTech / Pfizer), han publicado resultados de eficacia provisionales.

En el caso de la vacuna de **Pfizer**, autorizada de emergencia en EE.UU, Canadá, Arabia Saudita, Reino Unido, Chile, Mexico, Costa Rica, Panamá. En su análisis independiente publicado en diciembre del 2020 se indicó ¹⁹ :

- Tasa de eficacia del 95 %
- Un total de 44.280 participantes en EE.UU., Argentina, Brasil, Sudáfrica, Alemania y Turquía).

¹ <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>

- La vacuna mostró poca diferencia en su protección de voluntarios negros, latinos y blancos; Las personas con afecciones como obesidad o diabetes gozaron del mismo nivel de protección.
- Los ancianos también mostraron la misma tasa de eficacia que las personas menores de 65 años.
- Si bien la vacuna no causó efectos secundarios graves, con frecuencia causó fatiga, fiebre y dolores musculares de corta duración.
- En Argentina la vacuna de Pfizer, reclutó 5.000 participantes en el Hospital Militar, en su fase III según trascendió.

La vacuna del Laboratorio Astra Zeneca-en colaboración con la Univ.de Oxford ha publicado también sus resultados de fase 2/3 ²⁰:

- Eficacia del 62% luego de dos dosis, y del 90 % con dosis de mitad de potencia, con una eficacia general del 70,4%.
- Resultados en base a 4 ensayos aleatorios llevados a cabo en R.Unido,Brasil y Sudáfrica
- La vacuna fue efectiva en todos los rangos etareos incluidos (16 años hasta 90 años)
- El laboratorio anunció que colaborará con la vacuna Rusa, a fin de combinar sus vacunas.

Aunque las vacunas producidas en China (Sinopharm, Cansino Biologics y Sinovac) y Rusia (Sputnik V) están en estudio y aprobación en sus países de origen, los datos de eficacia y seguridad al nivel requerido por los organismos reguladores en la mayoría de los países, no son de acceso público. En este sentido es necesario que se publiquen en revistas científicas, los datos de eficacia y seguridad: la vacuna china (Sinopharm) empezará su estudio de fase III en un centro de Argentina (Fundación Huésped).

La situación regulatoria de las vacunas es la siguiente:

- Vacuna BNT1626 b2-Pfizer Biontech
 - Aprobada de Emergencia en R.Unido por la agencia MHRA el 02/12/20
 - Aprobada de Emergencia en Canadá por Health Canada el 10/12/20
 - Aprobada de Emergencia por EE.UU. por FDA el 11/12/20
 - Aprobada de Emergencia por Chile, Ecuador, Mexico, Costa Rica, Panamá en las semanas del 13/12/20 en adelante.
 - Registro de Emergencia de Anmat, en Argentina el 23/12/20 ²¹
- Vacuna Sputnik V Inst.Gamaleya
 - Aprobada bajo regimen condicional para desarrollo de la Fase 3 en Rusia

- Se reclutaron participantes en Bielorrusia, Emiratos Arabes Unidos y Venezuela
- Autorizada en Argentina por el Ministerio de Salud por Resolución Ministerial.²²
- Vacuna AZD1222.AstraZeneca- Univ.Oxford. Fase 2-Fase 3-Fases combinadas
 - Se encuentra en fase de investigación combinadas en varios países
 - Pendiente de aprobación
 - Ha anunciado que unirá su proyecto a la vacuna Sputnik V con el objetivo de combinarlas (ambas de adenovirus) para ver si pueden hacerlas más eficaces en forma conjunta.
- Vacuna mRNA- 1273-Moderna- Fase 3- Aprobación de emergencia
 - Aprobada de emergencia en EE.UU el 18-12-20
 - Ha iniciado un estudio en EE.UU de Fase 3 para 12 a 18 años (NCT04649151)

4- DESAFÍOS DE LA VACUNACIÓN PARA SARS-COV-2 EN CIRCUNSTANCIAS DE PANDEMIA

Muchos son los desafíos que se plantean para la efectiva vacunación y la resolución de la pandemia.

Sin dudas que en orden de importancia desde una perspectiva de sanitaria y poblacional, la eficacia y la seguridad son claves pero luego existen otros componentes a considerar.

Aunque aspectos como la priorización de los grupos a vacunar (la vacuna se encuentra en desarrollo y producción), la logística de distribución y aplicación, el seguimiento de los vacunados, los recursos necesarios para asegurar un plan de acceso efectivo y la disponibilidad de conocimiento que genere información oportuna y transparente.

Para alcanzar la tan deseada inmunidad de rebaño las vacunas no solo deben ser efectivas, sino que los programas de vacunación deben ser eficientes y ampliamente adoptados para garantizar que aquellos que no pueden ser protegidos directamente obtengan, no obstante, protecciones relativas. Importan también todo el contexto institucional de esas vacunas y los programas.

En cuanto a **población objeto** y según la metodología de la OPS² para este cálculo, se estima que en la Argentina la población candidata a la vacuna son 1.362.302 trabajadores de salud y 9.075.352 de adultos mayores y personas con patologías crónicas. Esto arroja un total de 10.436.654 personas. Sin dudas que este valor se encuentra sujeto a imprecisiones y variabilidad de la calidad de los datos, pero da una idea de la magnitud de la campaña de vacunación. Según esa metodología, en Mendoza existen 18.000 trabajadores de salud solo en el sector público y la población adulta mayor y crónicos se estima en 370.509 personas, es decir un total de 388.051 personas a vacunar en una primera etapa. Según ha trascendido en Mendoza, la vacunación empezará por los equipos de las terapias intensivas (primeras 5000 dosis)

El Ministerio de Salud de la Nación ha publicado el Plan de vacunación para Argentina estableciendo como prioridad de población dos criterios, riesgo y vulnerabilidad :

- el riesgo por exposición y función estratégica (sanitarios, docentes, fuerzas seguridad)
- el riesgo por enfermedad grave (adultos de 70 años o más, adultos de 60-69 años, 18-59 en grupos de riesgo)
- vulnerabilidad (barrios populares, situación calle, originarios. privados libertad)

la vacunación es independiente de haber padecido COVID-19. Se señala una estimación de 54 millones de dosis, en una vacunación escalonada con horizonte hasta 2021, y un estimado de 24 millones de personas a ser vacunadas.²³ . La distribución por provincias está basada en un cociente entre cantidad de médicos, centros de salud habilitados.

Argentina según se ha conocido en los medios de comunicación, cuenta con 20 millones de dosis negociadas con Rusia y el Lab.Astra Zéneca. Con Pfizer aún no cerró convenio y otras 10 millones de dosis llegarían a través de Covax. La intención del Gobierno es vacunar a unas 300.000 personas en diciembre, a cinco millones más en enero y a otras cinco millones en febrero. Sería casi un cuarto de la población argentina, por encima del 20% aconsejado por la OPS. En Mendoza se ha anunciado que llegarán 5000 dosis y que el destino son los trabajadores de la salud de mayor riesgo de exposición.

² OPS-Covid-19-Estimación población objeto vacunación
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52533/OPSFPLIMCOVID-19200014_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

5- DISCUSIÓN

Toda la pandemia ha sido además de una situación sanitaria y social, un hecho político. Por tanto, la política, definida como la “ciencia que organiza y gobierna los asuntos de la sociedad” es también quien ha operado y actuará en el devenir de los hechos, pero debería decidir con la ciencia a su lado. Desde un punto de vista social los investigadores vienen advirtiendo sobre las inequidades en el acceso a la vacunación²⁴ que si bien está ligada a un aspecto como el costo (la vacunación es gratuita en Argentina), se advierten:

- ***El dilema de las aprobaciones de emergencia:*** si bien se trata de una situación inusual, y el mecanismo está previsto en los reglamentos sanitarios de los países y de la OMS, al aprobar una vacuna de emergencia, suele ejercerse presión sobre los desarrolladores para que las personas que recibieron placebo en los estudios, reciban la vacuna autorizada, lo que puede llevar a que se dificulte la posibilidad estadística de obtener resultados sólidos. Negarles la administración es un dilema ético que deben resolver.

Una vez autorizada una vacuna, se vuelve más difícil desarrollar nuevos ensayos, ya que los próximos deberán alcanzar el estándar anterior.²⁵

- ***La necesidad de un plan de vacunación explícito por jurisdicción y la infraestructura necesaria:***

si bien existe un circuito instalado de distribución de vacunas, una campaña que alcance 10 millones de personas en todo el territorio en una primera etapa, en medio de una pandemia, con posibles rebrotes, pondrá a prueba dicha capacidad. Habitualmente las vacunas se conservan entre 2 y 8°C, mientras que las vacunas para Sars-Cov-2, requieren de freezers y ultrafreezers. Esta situación particular en la vacuna BNT1626 b2-Pfizer Biontech.

Aunque el laboratorio ha asegurado que la vacuna se entregará ultracongelada hasta el punto de aplicación, no está claro cuales son las adecuaciones adicionales que se necesitan, tales como congeladores superfríos, transporte refrigerado.

Así mismo Sputnik V que debe almacenarse a -18°C ha indicado que podría presentar dos formulaciones: una liofilizada y una congelada.

Las vías aéreas y terrestres son otro factor no menor en un país como Argentina. El equipo de vacunadores deberá incluir personal capacitado y podrán convocarse a voluntarios y demás ministerios. En Argentina se ha previsto la ayuda de las Fuerzas Armadas en la logística de la vacunación.

- ***Las características de la población a cubrir:*** Cada país enfrenta un desafío particular, pero en Argentina, la vulnerabilidad de la población a

cubrir(44% es pobre) obliga a mejorar las barreras de identificación y acceso a la vacunación y mitigar las disparidades de clases ya existentes. En este sentido diseñar dispositivos de seguimiento de las personas resultaría clave.

- **Las disparidades geográficas de nuestro país:** con territorios vastos y con 24 administraciones locales, junto a los 1298 Municipios que tienen gobernanza sobre las poblaciones y muchas veces información sobre sus necesidades, existe en nuestro país un peligro de que la distribución no alcance toda la territorialidad deseada. En este punto deberán coordinarse acciones con todos los actores locales relevantes, para que la vacunación tenga éxito.
- **El registro y trazabilidad de los vacunados,** tal como lo han recomendado los organismos reguladores al momento de aprobar uso de emergencia. Este aspecto es otro desafío importante, ya que la mayoría de las vacunas no han completado las fases de investigación y por lo tanto registrar y monitorear efectos a largo plazo es un requisito clave y aportará información sobre la *efectividad de la vacuna*. En este punto los sistemas de inteligencia de datos son claves.
- **La comunicación de la información y el manejo de las expectativas:** sobre estos temas han habido avances y retrocesos producto de la gran incertidumbre del tema y de la mezcla de todos los factores antes mencionados. La información antes y durante una campaña de vacunación debe ser **clara, abierta y responsable**, con transparencia de los procesos para llevar tranquilidad y generar confianza en quienes recibirán un producto elaborado contra reloj, bajo presión y con aprobación de emergencia. En Mendoza, sobre un sondeo de opinión nacional, el 39% de los mendocinos no está dispuesto a colocarse ninguna vacuna, mientras que el 49% estaría dispuesto a colocarse la que vacuna disponible.²⁶ Entre las preocupaciones de la gente está el temor de que el tema se ha “politizado” junto a la falta de confianza en las “aprobaciones de emergencia”.²⁷

Durante los últimos 5 años la credibilidad en las vacunas se ha erosionado y este momento histórico requiere de mucha inteligencia a los efectos de no dañar el valor que esta trascendental estrategia tiene sobre la salud de las personas.

6- CONCLUSIONES

De cara a la crisis de salud pública del 2020 y cuyo horizonte parece incierto, crisis única en su magnitud y alcance, las tensiones entre **emergencia, urgencia, salud y política** solo pueden resolverse mediante colaboración y labor intersectorial. Si bien el sector sanitario, enfrenta una gran responsabilidad, del compromiso de los líderes en la transparencia de los hechos junto a la comunidad, dependerá el éxito de la estrategia de vacunación contra el Sars-Cov-2 y la tan deseada “nueva normalidad”.



7- BIBLIOGRAFIA

- 1- Andersen, KG, Rambaut, A., Lipkin, WI y col. El origen proximal del SARS-CoV-2. *Nat Med* **26**, 450–452 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- 2-Perez J (2020) Vaccine Research and Development. *J Vaccines Vaccin* **S5.e001**. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/vaccine-research-and-development.pdf>
- 3-BBC.News. “África erradica la polio: cómo consiguió este histórico hito” Disponible en <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-53909749>
- 4-WHO. Panel sobre la enfermedad por COVID-19. Disponible en https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQiAw_H-BRD-ARIsALQE_2MLFnK8dvnj4BH-NvDVv3UKvKVesAmO3bagJtkl78cJEcuPpYku0DUaAuRqEALw_wcB

- 5-CELAG. “La disputa geopolítica por la vacuna y su impacto en América Latina y el Caribe” Disponible en: <https://www.celag.org/la-disputa-geopolitica-por-la-vacuna-y-su-impacto-en-america-latina-y-el-caribe/#>
- 6-College of Physicians of Philadelphia. The History of development of vaccines. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/desarrollo-pruebas-y-reglamentos-para-las-vacunas>
- 7- Castillo-Solórzano et al. El desarrollo de nuevas vacunas. Rev.Panam.Salud Pública 15(1), 2004. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v15n1/1-3/es>
- 8-OPS.Fases de Desarrollo de una vacuna. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-fases-desarrollo-vacuna>
- 9- Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. *JAMA*. Published online October 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.20892
- 10- ANMAT. Lineamientos para elaboración de vacunas y hemoderivados. Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_sq006-lineamientos_para_evaluacion_de_vacunas_y_hemoderivados.pdf
- 11- ANMAT.Disp.705/2005. Requisitos para la inscripción de vacunas. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_705-2005.pdf
- 12- Poder Legislativo Nacional- Ley 22.909- Régimen general de la vacunación contra enfermedades prevenibles- sancionada el 13/09/83. Disponible en: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=6439>
- 13- Senado de la Nación- Ley 27.491- Control de enfermedades prevenibles por vacunación- Sancionada el 12/09/18. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/315000-319999/318455/norma.htm>
14. Senado de la Nación- Ley 27.573 ley de vacunas destinadas a generar inmunidad adquirida contra el covid-19- ley 27573. Disponible en <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=343958>
15. OMS. Colaboración para un acceso mundial equitativo contra las vacunas del Covid-19, COVAX. <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>
16. Duke Global Health. Nota de Investigación: “Se quedarán atrás los países bajo cuando llegue la vacunación para el COVID-19?” Disponible en: <https://globalhealth.duke.edu/news/will-low-income-countries-be-left-behind-when-covid-19-vaccines-arrive>
17. Covid-19 Iniciativa NMA. Estado de las vacunas contra el SARS-Cov-2- Disponible en: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/>
18. NYTimes. Rastreador de vacuna contra el COVID_19-Disponible en (<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>)

19. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. Published online December 10, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2034577
20. Voysey ,M.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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- 21- ANMAT Registro de Emergencia de Pfizer. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/registro-de-emergencia-de-la-vacuna-de-la-firma-pfizer-srl-comirnaty>
- 22- Ministerio de Salud de la Nación.Resol. 2020-90018951. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/489006687/RS-2020-90018951-APN-MS-Vacuna-Rusa>
- 23- Ministerio de Salud de la Nación. Plan de Vacunación COVID_19. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/Plan%20Estrategico%20Vacunacion%20COVID-19%20%28final%29.pdf>
- 24- Popovain R (2020) How to Ensure Equitable Access to Covid-19 Vaccine. *J Vaccines Vaccin*; 11: 430. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/how-to-ensure-equitable-access-to-covid19-vaccine.pdf>
- 25- *Nat Med* : *Por qué las aprobaciones de emergencia de la vacuna COVID plantean un dilema para los científicos.* Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03219-y>
- 26-Diario Tres Líneas. Nota. <https://www.treslineas.com.ar/coronavirus-segun-encuesta-mendocinos-quiere-vacunarse-n-1628861.html>
- 27- Lewis JR. ¿Qué está impulsando el declive en la disposición de las personas a tomar la vacuna COVID-19 en los Estados Unidos? Foro de salud de JAMA . Publicado en línea el 18 de noviembre de 2020. doi: 10.1001 / jamahealthforum.2020.1393