

ALGUNAS CONSIDERACIONES RESPECTO DE LAS VACUNAS CONTRA COVID-19

Fecha de recepción: 21/04/2021

Fecha de aceptación: 28/05/2021

Dra. Mg. Graciela Moya

Contacto: gracielamoya@uca.edu.ar

- Docente e investigadora – Instituto de Bioética (UCA)

Palabras clave

- Covid-19
- Vacunas
- Aspectos científicos
- Pandemia

Key words

- Covid-19
- Vaccines
- Scientific Aspects
- Pandemic

RESUMEN

Las abrumadoras consecuencias de la pandemia COVID-19, tanto en el ámbito de la salud física como emocional, el impacto social y económico a nivel mundial, requieren la rápida necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas innovadoras. Por ello, científicos de todos los continentes trabajan en forma colaborativa junto con las grandes empresas farmacéuticas para utilizar medicamentos ya probados para otras enfermedades, y para desarrollar vacunas que reduzcan el contagio de esta pandemia. Se ha identificado una gran cantidad de vacunas candidatas contra COVID-19 basadas en diferentes plataformas, pero por el momento no se ha logrado una respuesta única, y menos aún, definitiva.

Dada la urgencia para la obtención de una vacuna contra COVID-19, se ha acordado superponer algunas de las fases de investigación, y generar estrategias para una revisión y aprobación regulatoria rápida, que facilite la fabricación, distribución y control de calidad de la vacuna. El objetivo de este trabajo es presentar en forma sucinta aspectos científicos asociados al desarrollo de vacunas contra COVID-19.

ABSTRACT

The overwhelming consequences of the COVID-19 pandemic, both in terms of physical and emotional health, the social and economic impact worldwide, require the rapid need to develop innovative therapeutic and preventive strategies. Scientists on all continents are therefore working collaboratively with major pharmaceutical companies to use drugs already proven for other diseases, and to develop vaccines to reduce the spread of this pandemic. A large number of candidate vaccines against COVID-19 based on different platforms have been identified, but so far no single, let alone definitive, response has been achieved.

Given the urgency to obtain a vaccine against COVID-19, it has been agreed to overlap some of the research phases, and to generate strategies for a rapid regulatory review and approval, which will facilitate the manufacture, distribution and quality control of the vaccine. The objective of this paper is to succinctly present scientific aspects associated with the development of COVID-19 vaccines.

1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas son productos médicos que tienen como finalidad generar una respuesta inmune para evitar la ocurrencia o disminuir las complicaciones de las enfermedades infecciosas.¹ Las vacunas ayudan a desarrollar la inmunidad tal como lo haría la infección, pero sin las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El concepto e investigación sobre vacunas comienza a fines del siglo XVIII. En 1796 el Dr. Edward Jenner publica un primer artículo en el que desarrolla una estrategia para evitar la propagación de la Viruela,² infección altamente contagiosa con una tasa de mortalidad de alrededor del 30%. Aunque recién a partir del año 1800 comienzan las campañas de vacunación contra esta infección. De manera que en el año 1980 la Asamblea Mundial de Salud declara la erradicación de la viruela a nivel mundial, siendo el mayor logro de la salud pública internacional. Actualmente, se desarrollan vacunas para 17 enfermedades infecciosas, algunas forman parte de los programas de vacunación obligatorios en muchos países.³ Se estima que la inmunización salva la vida de 3 millones de niños al año, pero las vacunas existentes, adecuadamente indicadas, podrían salvar 2 millones más de vidas.⁴

Como las vacunas tienen una finalidad preventiva y no curativa se deben aplicar a población sana o en riesgo de una enfermedad. Por ello, es necesario que los beneficios esperados que brinde la vacuna y los riesgos a los que quedan expuestas las personas que las reciben y la sociedad sean valorados en forma muy exhaustiva. Por lo tanto, la seguridad de una vacuna requiere una evaluación diferente por las agencias de regulación a la que se realiza habitualmente para los fármacos o dispositivos médicos, ya que su objetivo no es curar o tratar a una persona que está enferma, quien necesita una curación o mejoría de su estado de salud, sino que tiene una finalidad preventiva: busca evitar la ocurrencia de una enfermedad potencial en una persona sana.⁵ Con las vacunas, como con cualquier

1 OMS Vacunas <https://www.who.int/topics/vaccines/es/> [Consulta 19 de enero de 2021].

2 Centers for Disease Control and Prevention. History of Smallpox. <https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html> [Consulta 7 de enero de 2021].

3 Cáncer cervical, Cólera, COVID-19, Difteria, Hepatitis A y B, Influenza, encefalitis Japonesa, meningitis, paperas, sarampión, tos convulsa, neumonía, polio, rabia, rotavirus, rubeola, tétanos, fiebre tifoidea, varicela, fiebre amarilla.

4 André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine*. 2003; 21(7-8):593-5. doi: 10.1016/s0264-410x(02)00702-8. PMID: 12531323.

5 Pérez AC, González Negri MA. Comentarios sobre la seguridad de las vacunas. *Arch Argent Pediatr* 2002; 100(1):54-60.

otro producto médico, debe determinarse su seguridad, es decir conocer cuáles son los efectos adversos esperados aceptables; y su eficacia, es decir, su capacidad para establecer una respuesta inmune en la persona vacunada similar a la esperada después de una infección.

Como en todo procedimiento médico pueden presentarse efectos adversos, en algunas situaciones, con síntomas leves que desaparecen a medida que el organismo activa su sistema inmune y desarrolla inmunidad específica contra el germen, en general, en las primeras semanas después de su aplicación.⁶ Todas las vacunas tienen efectos secundarios o "efectos adversos", pero son poco frecuentes y en general leves, pero deben ser monitorizados. Los efectos adversos más frecuentes se asocian a: reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna; reacción relacionada con un error en la inmunización; reacción relacionada con la ansiedad por la inmunización; o eventos coincidentes a la vacunación. Por ello, aún después de aprobada una vacuna, su seguridad continúa siendo vigilada registrándose la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos, y la ocurrencia de efectos nuevos en la medida que más personas son expuestas. Esta vigilancia se realiza mediante el registro de los denominados casos de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunizaciones (ESAVI).⁷

En el año 2013 la Resolución 259 /2013 del Ministerio de Salud crea dentro del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CONASEVA)⁸ que tiene por objetivo diseñar un sistema de vigilancia para la detección de los ESAVI, y realizar su correcto análisis y clasificación, con la finalidad de poder dotar al programa de inmunización una herramienta que garantice la seguridad de las vacunas utilizadas, según los lineamientos internacionales.⁹ El Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS-OMS) propone que esta vigilancia se realice siguiendo los criterios internacionales propuestos por la Brighton Collaboration (BC), una red mundial de investigación de seguridad de vacunas sin fines de lucro para profe-

6 Metz B, van den Dobbsteijn G, van Els C, van der Gun J, Levels L, van der Pol L, Rots N, Kersten G. Quality-control issues and approaches in vaccine development. *Expert Rev. Vaccines* 2009; 8(2): 227-238.

7 OMS Guía para las hojas de información de la OMS sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o la inmunización (ESAVI) https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Guide_Vaccine_rates_information_sheet_ES.pdf [Consulta 19 de enero de 2021].

8 Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas CoNaSeVa <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/conaseva> [Consulta 19 de enero de 2021].

9 Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles. MSA. Ficha de Notificación de ESAVI. <https://ban-cos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/ficha-notificacion-esavi.pdf> [Consulta 7 de febrero de 2021].

sionales de la salud que desarrolla plantillas estandarizadas mediante plataformas tecnológicas que permiten obtener un enfoque estructurado para la valoración de la seguridad de las vacunas.¹⁰ En el año 2000 la Coalición de innovaciones en preparación para epidemias (CEPI-2017) se unió a Brighton Collaboration, para armonizar la evaluación de seguridad de las vacunas financiadas por CEPI a través de su Plataforma de seguridad para vacunas de emergencia (SPEAC). Actualmente, SPEAC está creando recursos, estándares aceptados internacionalmente y herramientas para facilitar la farmacovigilancia y los ensayos clínicos de seguridad de la vacuna COVID-19.¹¹

2. PANDEMIA COVID-19

La pandemia COVID-19 ha provocado una crisis profunda a nivel sanitario, social y económico. Ello ha instado a trabajar de forma rápida y colaborativa para el desarrollo de vacunas contra el virus SARS-CoV-2.¹² Este esfuerzo global ha generado desconfianza en la población a partir de las diversas, cuantiosas y confusas noticias en los medios de comunicación.¹³ La incertidumbre que ha generado las respuestas adoptadas frente a la pandemia, asociada a las decisiones que toman los gobiernos e instituciones supranacionales, como la OMS, a veces contradictorias, imprecisas, o poco informadas, se traslada a la desconfianza en la asistencia sanitaria tanto en las medidas preventivas no médicas, tratamientos médicos como también en el desarrollo de vacunas.¹⁴

Por lo tanto, es importante considerar la necesidad de involucrar al público general para que tenga herramientas que le permita disipar sus temores, reconocer los conceptos erróneos con el fin de generar un sentido crítico que promueva el reconocimiento de la importancia de su participación responsable en el control de

10 The Task Force for Global Health. Brighton Collaboration <https://brightoncollaboration.us/> [Consulta 12 de febrero de 2021].

11 The Task Force for Global Health, Safety Platform for Emergency vAccines (SPEAC) Project. 29 May 2019 https://cepi.net/news_cepi/cepi-partners-with-brighton-collaboration-to-support-safety-assessment-of-vaccine-candidates-against-emerging-infectious-diseases/ [Consulta 12 de febrero de 2021].

12 Calina D, Docea AO, Petrakis D, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 46(1):3-16. doi:10.3892/ijmm.2020.4596

13 Wilson SL, Wiysonge C. Social media and vaccine hesitancy. *BMJ Glob Health*. 2020; 5(10):e004206. doi:10.1136/bmjgh-2020-004206. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33097547; PMCID: PMC7590343.

14 Finney Rutten LJ, Zhu X, Leppin AL, Ridgeway JL, Swift MD, Griffin JM, St Sauver JL, Virk A, Jacobson RM. Evidence-Based Strategies for Clinical Organizations to Address COVID-19 Vaccine Hesitancy. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96(3):699-707. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.024. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33673921; PMCID: PMC7772995.

la pandemia. Conocer con más detalle las ventajas y desventajas de la aplicación masiva de vacunas, que debido a la urgencia no han podido analizarse con todas las fases de investigación clásica en vacunas, puede contribuir en gran medida a promover la aceptación y la distribución equitativa de la vacuna COVID-19, disminuyendo en lo posible la desconfianza hacia las vacunas, y promoviendo la participación activa de la comunidad.¹⁵

El objetivo de este trabajo es presentar en forma sucinta aspectos científicos asociados al desarrollo de vacunas contra COVID-19.

3. CÓMO SE DESARROLLAN LAS VACUNAS: DESAFÍOS

Tradicionalmente las vacunas eran desarrolladas con base en la atenuación o inactivación del patógeno respectivo. Estas vacunas han reducido en forma exitosa la ocurrencia de enfermedades infecciosas y la carga que significan para las personas, el sistema de salud y la sociedad en general. Se ha podido erradicar la viruela y restringir significativamente enfermedades como la poliomielitis, el tétanos, la difteria y el sarampión. Pero esta tecnología requiere el cultivo y la propagación de los gérmenes patógenos completos en un laboratorio especializado con altos niveles de bioseguridad. Ello hace que en situaciones de pandemia surja la necesidad de recurrir a nuevos y versátiles enfoques que no impliquen el cultivo tradicional de patógenos completos para generar en forma rápida, efectiva y segura un producto médico protector del contagio y que minimice la expresión de la enfermedad.¹⁶

Los importantes avances recientes en áreas como inmunología, biología molecular, genómica, proteómica, bioinformática, y modelos virtuales han facilitado la investigación en el desarrollo de nuevas estrategias para vacunas.¹⁷

El desarrollo exitoso de vacunas es un proceso largo que requiere la participación de diferentes especialidades, como investigación y desarrollo, control de

15 Abila DA, Dei-Tumi SD, Humura F, Aja GN, We need to start thinking about promoting the demand, uptake, and equitable distribution of COVID-19 vaccines NOW!, *Public Health in Practice* 2020 (1); 100063,

ISSN 2666-5352, <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2020.100063>.

16 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018; 9:1963. Published 2018 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

17 André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine.* 2003; 21(7-8):593-5. doi: 10.1016/s0264-410x(02)00702-8. PMID: 12531323.

calidad, garantía de calidad, producción, cuestiones regulatorias a nivel nacional e internacional y comercialización.¹⁸

Entonces para el desarrollo de una vacuna existen muchos desafíos, no sólo se debe garantizar su seguridad y eficacia, sino que también su producción, acceso, distribución masiva, y aceptación por la población.¹⁹

Entre los desafíos se describen:

1- La naturaleza impredecible del patógeno, la falta de conocimiento previo de su genoma, la capacidad de mutar y adaptarse a un nuevo huésped o entorno, su vía de acceso al organismo, las propiedades inmunogénicas inciertas, la gravedad de los síntomas que producen, la población de riesgo que afecta con mayor severidad, el tipo y duración de la respuesta inmune que genera, entre otras cuestiones.²⁰

2- Una vez comprendidas las características del germen patógeno es necesario conocer hacia cuáles antígenos deben orientarse la respuesta inmune para que la vacuna sea eficaz en evitar su propagación en el organismo.

3- La elección de la plataforma elegida para desarrollar la vacuna depende de la capacidad tecnológica, los recursos humanos y económicos.

4- La posibilidad de generar vacunas de calidad implica comprobar su seguridad, pureza y eficacia. Se debe confirmar que no contenga otros agentes infecciosos extraños, determinar los niveles mínimos aceptables de materiales tóxicos, verificar la trazabilidad de los medios de cultivo, bancos de células en las que se diseñan, producen, y verifican, comprobar que exprese fielmente la identidad del antígeno elegido.

5- Determinar la seguridad de la vacuna, es decir que no genere efectos adversos no esperables, ni severos.

6- Comprobar su eficacia para los objetivos propuestos, ya sea: disminuir la propagación, evitar las formas severas de la enfermedad o la mortalidad.

18 Metz B, van den Dobbelen G, van Els C, van der Gun J, Levels L, van der Pol L, Rots N, Kersten G. Quality-control issues and approaches in vaccine development. *Expert Rev. Vaccines* 2009;8(2): 227–238.

19 Sheridan C. The business of making vaccines. *Nat. Biotechnol.* 2005; 23(11), 1359–1366.

20 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018; 9:1963. Published 2018 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

7- El tiempo que demanda el desarrollo de la vacuna es crucial en el momento de una pandemia, ya que requiere nuevas estrategias de investigación, producción y aprobación, para prevenir un brote emergente de propagación global.

8- Establecer una producción eficiente, que la vacuna sea reproducible de lote a lote, que no haya contaminación en el proceso de producción, en las etapas de purificación, y en las pruebas de especificidad y caracterización del antígeno elegido. Existen normativas de la Conferencia de Armonización Internacional (ICH)²¹ que definen los procesos de fabricación, desarrollo y calidad de los productos farmacéuticos, como son las Guías sobre buenas prácticas de fabricación para ingredientes activos farmacéuticos (ICH-Q7),²² de Desarrollo farmacéutico (ICH-Q8-R2),²³ de Gestión de riesgos de calidad (ICH-Q9),²⁴ y de Sistema de calidad farmacéutica (ICH-Q10).²⁵

9- Proveer un almacenamiento adecuado para cada vacuna, que contemple el control de los factores ambientales como la temperatura, la humedad, la calidad del envase, entre otros.

10- El establecimiento de un plan de distribución masiva de la vacuna que considere el traslado y acceso a las regiones o países alejados de los centros de producción, especialmente establecer las posibilidades de países con bajos recursos de infraestructura para almacenamiento y distribución en las condiciones que la vacuna requiere.

11- La aceptación de la población es un punto central para analizar, ya que puede ocurrir una demora en la aceptación, vacilación o rechazo de las vacunas a pesar de la disponibilidad del servicio de vacunación, especialmente en los países de altos ingresos con mejores condiciones de salud y con sistemas de salud más efectivos.²⁶

21 The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) <https://www.ich.org/page/ich-guidelines> [Consulta 9 de marzo de 2021]

22 Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf> [Consulta 9 de marzo de 2021]

23 Q8(R2) Pharmaceutical Development. Guidance for Industry <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf> [Consulta 9 de marzo de 2021]

24 Q9 Quality Risk Management <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

25 Q10 Pharmaceutical Quality System <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> [Consulta 9 de marzo de 2021]

26 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018; 9:1963. Published 2018 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

12- El costo asociado con el desarrollo y la producción de vacunas se estima que asciende a más de 500 millones de dólares, con gastos adicionales para establecer instalaciones y equipos que oscilan entre 50 y 700 millones de dólares.²⁷

4. ¿CÓMO SE MIDE LA EFICACIA DE UNA VACUNA?

Un punto de análisis que genera gran debate es determinar la eficacia de una vacuna.²⁸ Una vacuna se considera eficaz cuando permite disminuir la morbilidad y mortalidad de una enfermedad infecciosa.²⁹

La OMS presentó un documento en el que se analiza los perfiles de meta de producto para las vacunas COVID-19 (WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines Version 3 - 29 April 2020)³⁰ en el que sugiere criterios mínimos, y criterios preferidos para el desarrollo e implementación de las vacunas, que aseguren la calidad, seguridad, eficacia e idoneidad.

Respecto de la eficacia sugiere una demostración de eficacia estimada en alrededor del 50% para la población general, y del 70% para la población expuesta a alto riesgo de contagio (ej. personal sanitario). Esta eficacia puede evaluarse en función de diferentes criterios de valoración como para evitar: 1) enfermedad, 2) enfermedad grave, 3) mortalidad, 4) carga de la enfermedad, 5) diseminación / transmisión de la enfermedad, o 6) determinar la duración de la inmunidad;³¹ además de considerar otras estrategias que prevengan la diseminación del virus. La eficacia medida con base en la prevención de la enfermedad grave o mortalidad es un punto central, ya que son la causa del colapso del sistema de salud, y este puede ser un objetivo de los programas de intervención en pandemia.

Esta falta de especificidad demuestra la complejidad que surge al querer evaluar la eficacia de una vacuna en forma rápida (sin completar la fase 3) de una

27 Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing - An overview. *Vaccine* 2017; 35:4064-71. 10.1016/j.vaccine.2017.06.003

28 Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33125914; PMCID: PMC7837315.

29 Gavi. The Gavi COVAX AMC: an investment opportunity. <https://www.gavi.org/covax-facility> [Consulta 9 de marzo de 2021]

30 WHO. WHO target product profiles for COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization, 2020.

31 Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):221-228. doi:10.7326/M20-6169

enfermedad de la que aún se tiene poca información y no existe una prevención o un tratamiento específicos.³² Otras vacunas pueden ser más efectivas en evitar la transmisibilidad del SARS-CoV-2, aunque no afecten el curso de la enfermedad, siendo así una intervención valiosa a nivel poblacional.^{33,34}

Por el momento, el objetivo final de los ensayos clínicos es prevenir la enfermedad sintomática en quienes han recibido la vacuna. Ninguno de los ensayos actualmente en curso está diseñado para detectar una reducción en cualquier otro resultado como ingresos hospitalarios, uso de cuidados intensivos o muertes. Tampoco se están estudiando las vacunas para determinar si pueden interrumpir la transmisión del virus.³⁵ De todos modos, se espera que las vacunas contra COVID-19 permitan un adecuado nivel de inmunidad en la población de manera de proporcionar cierto grado de inmunidad colectiva con la finalidad de reducir en mediano plazo, la propagación de la infección.³⁶

Sin embargo, existe además una complejidad operativa en el desarrollo de las fases clínicas que permitan determinar la eficacia, que está vinculada con las ondulaciones de la pandemia. La eficacia se puede determinar más efectivamente si hay una coincidencia entre la ubicación de los participantes vacunados y los puntos calientes de la pandemia. Es importante, entonces considerar una selección cuidadosa de las finalidades del ensayo clínico y los diseños de los estudios estadísticos que permitirán definir con más certeza el tamaño de la muestra para que las conclusiones puedan estar adecuadamente validadas.³⁷

32 Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol.* 2021; 222:108634. doi:10.1016/j.clim.2020.108634

33 Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33125914; PMCID: PMC7837315.

34 Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med.* 2021; 174(2):221-228. doi:10.7326/M20-6169

35 Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ* 2020;371:m4037 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>

36 US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. June, 2020. <https://www.fda.gov/media/139638/download> [Consulta 29 de marzo de 2021]

37 Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020;52(4): 583-589, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>

5. FASES DE INVESTIGACIÓN PARA GENERAR UNA VACUNA

Normalmente, el período de desarrollo de una vacuna es de 12 a 15 años (Figura 1). La seguridad y eficacia de una vacuna, requisitos básicos para que sea aprobada, se demuestran mediante los llamados ensayos clínicos, que tienen por finalidad asegurar que la vacuna no genere daño en quienes la reciben, a corto y largo plazo; y demostrar la eficacia, es decir su capacidad para prevenir la enfermedad, al generar una respuesta inmune duradera.³⁸

5.1. Fase Preclínica

El ciclo de desarrollo de la vacuna incluye una primera etapa denominada Preclínica, de descubrimiento y exploración. Su objetivo es comprender la enfermedad y su epidemiología, identificar el patógeno causal, la interacción huésped-patógeno, el mecanismo de protección y los antígenos que inducen una respuesta inmunitaria protectora natural, y establecer los primeros pasos para preparar una vacuna candidata. Una vez avanzado el análisis epidemiológico y fisiopatológico de la enfermedad, el siguiente paso de la etapa preclínica se lleva a cabo en modelos animales o cultivos celulares, en los que se selecciona la mejor formulación del antígeno y se evalúa la seguridad, inmunogenicidad y, si existiera un modelo animal adecuado se evalúa la eficacia.³⁹ Muchas vacunas candidatas nunca avanzan más allá de esta etapa porque no producen la respuesta inmunitaria deseada.

Esta fase se completa garantizando que la purificación de la vacuna no haya alterado la identidad del antígeno y se haya determinado que este antígeno estimula una respuesta inmunitaria adecuada. También se evaluarán los efectos de otros componentes de la vacuna como excipientes o un sistema adyuvante que favorezca la estimulación del sistema inmune. Entonces una vez que la preparación de la vacuna de prueba satisfaga los requisitos reglamentarios ya es posible pasar a las Fases clínicas de investigación. Esta fase habitualmente demora alrededor de 18-30 meses.

38 Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 2005; 11(4 Suppl):S5-S11. doi:10.1038/nm1209

39 Dodet B. Current barriers, challenges and opportunities for the development of effective STI vaccines: Point of view of vaccine producers, biotech companies and funding agencies. *Vaccine*, 2014; 32(14), 1624–1629.

5.2. Fases clínicas

El desarrollo clínico se realiza en cuatro fases.

Fase I: se realizan en pequeños grupos de voluntarios sanos (10-30) con bajo riesgo de contraer la enfermedad. El propósito no es probar si la vacuna protege contra la enfermedad, sino si es segura, si no causa efectos secundarios graves, y establecer la tolerancia a diferentes dosis. La seguridad de una vacuna generalmente estará determinada por la naturaleza de la plataforma de la vacuna, la elección del adyuvante, el modo y la vía de administración de la vacuna, la edad de los vacunados y el estado de inmunidad de la vacuna preexistente. En esta fase la inmunogenicidad inducida por la vacuna constituye un objetivo secundario. Esta fase habitualmente demora alrededor de 30 meses.

Fase II: los ensayos involucran a un grupo más grande de voluntarios (100-1000). Esta fase busca caracterizar aún más la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna candidata, confirmar formulaciones y dosis, identificar poblaciones objetivo y establecer el mejor enfoque de vacunación para ser probado en ensayos de fase III. Esta fase habitualmente demora alrededor de 30-38 meses. Puede desarrollarse una Fase IIb, denominada como ensayos de "prueba de concepto", que tienen como objetivo obtener datos preliminares si una determinada vacuna / estrategia de vacunación puede ser eficaz.

Fase III: en esta fase los ensayos clínicos evalúan la protección y seguridad en grandes grupos (1.000-10.000 voluntarios) que están en riesgo de contraer la enfermedad. En esta fase los ensayos de eficacia suelen ser aleatorios, doble ciego, y controlados con placebo cuando no existe una vacuna eficaz. Esta fase habitualmente demora alrededor de 30 meses. En esta fase se busca una evaluación más rápida de la efectividad de la vacuna y nuevos efectos secundarios. La población estudiada va siendo cada vez más heterogénea, incluyendo a niños y ancianos.

Si en esta fase ocurre un evento adverso grave inesperado, se puede suspender el ensayo clínico y se debe revisar toda la información médica pertinente antes de decidir si se reinicia el ensayo clínico, o si fuese necesario modificar la dosis o algún componente de la vacuna. También en esta etapa puede proponerse una suspensión por las autoridades reguladoras salud pertinente para un análisis más detallado.

En esta fase se determinan las dosis, el tiempo entre las dosis, los efectos adversos asociados a la dosis, buscando el perfil de riesgo-beneficio más apropiado para la vacuna en estudio.

Una vez aprobada esta fase se envían las solicitudes a los organismos reguladores para que se revisen: 1. los datos de los ensayos clínicos y así asegurar que la vacuna sea segura y eficaz; 2. la consistencia del proceso de fabricación; y 3. que los lotes de vacunas que se produzcan generen la misma inmunidad en las personas que en los ensayos clínicos.

Una vez terminada esta etapa, todos los datos obtenidos en todas las fases son recopilados y analizados por las autoridades sanitarias regulatorias pertinentes para su aprobación (ANMAT, en Argentina). La aprobación habitualmente demora alrededor de 12-24 meses. Una vez aprobadas las vacunas que han demostrado ser eficaces continúan con la Fase IV.

Fase IV: para completar su autorización se debe evaluar la seguridad y la eficacia en entornos no controlados y aplicada en forma masiva. En esta fase interviene otros factores como el almacenamiento, el transporte, y la rigurosidad con la que se realiza la vacunación. La efectividad en esta dosis va a ser menor que la reportada en los ensayos clínicos, y dado que se aplica en forma masiva, surgirán nuevos efectos adversos no conocidos poco frecuentes.⁴⁰ Entonces será más complejo determinar la eficiencia real de la vacuna.⁴¹ En esta fase se obtendrán datos epidemiológicos asociados a mortalidad, efectos adversos poco frecuentes, idiosincrasias, y posibilidad de erradicación de la enfermedad.

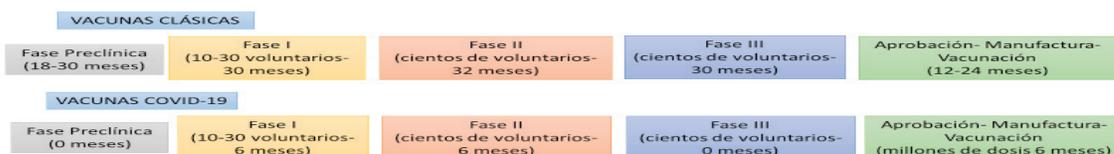


Figura 1. Adaptado de Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Oct 14;11:585354. doi: 10.3389/fimmu.2020.585354. PMID: 33163000.

40 Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 14(11):585354. doi: 10.3389/fimmu.2020.585354. PMID: 33163000.

41 Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb;21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33125914; PMCID: PMC7837315.

5.3. Fases de investigación en pandemia COVID-19

Dado el efecto dramático global generado por la pandemia urge la necesidad de desarrollar una vacuna que disminuya el impacto en las poblaciones. Para ahorrar tiempo, por un lado, algunos desarrolladores están combinando las diferentes fases de los ensayos clínicos o ejecutándolas al mismo tiempo, y por otro se están acelerando las revisiones regulatorias, buscando el camino más rápido para llegada al mercado en forma masiva. La carrera mundial por una vacuna COVID-19 está acelerando las fases de experimentación para validar las vacunas y, si no se toman los recaudos adecuados puede comprometerse la seguridad en el desarrollo vacunas. Es esencial obtener una validación cautelosa de la seguridad y eficacia ya que la población inicialmente destinataria de la vacuna incluye personas de alto riesgo: mayores de 60 años, particularmente aquellos con condiciones comórbidas crónicas, trabajadores de atención médica de primera línea y otros trabajadores esenciales.⁴²

El éxito de un programa de vacunación en esta situación de una pandemia sin precedentes depende del tiempo, y de los esfuerzos de colaboración para acelerar la evaluación preclínica y clínica de las vacunas candidatas, y el acceso a una vacuna aprobada a nivel mundial.⁴³ La estrategia elegida para el desarrollo rápido de vacunas se basó en distintas condiciones:

1. La Fase preclínica fue muy rápida debido a que las plataformas de secuenciación masiva permitieron una rápida secuenciación del genoma viral;⁴⁴ al conocimiento previo del papel de la proteína de espícula (S) en la patogénesis de la infección por coronavirus; y a la evidencia de que el anticuerpo neutralizante contra esta proteína es importante para la inmunidad.⁴⁵ Previamente se habían desarrollado y probado varias vacunas para el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV en modelos animales, incluidas vacunas recombinantes basadas en proteína S, vacunas atenuadas e inactivadas completas y vacunas vectorizadas.⁴⁶ Debido a las

42 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018; 9:1963. Published 2018 Sep 19. doi:10.3389/fimmu.2018.01963

43 US Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. June, 2020. <https://www.fda.gov/media/139638/download> [Consulta 29 de marzo de 2021]

44 Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med* 2020; 26, 450–452

45 Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, Jia X, Wu M, Shi B, Xu S, Chen J, Wang W, Chen B, Jiang L, Yu S, Lu J, Wang J, Xu M, Yuan Z, Zhang Q, Zhang X, Zhao G, Wang S, Chen S, Hongzhou L. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 2020; 583: 437–440. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

46 Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev. Vaccines*, 2009; 8: 887–898

epidemias previas por betacoronavirus como el SARS finalizó espontáneamente y el número pequeño de casos de MERS no justificó en su momento la inversión en el desarrollo de una vacuna, no ha sido posible demostrar que las plataformas ideadas para producir una vacuna contra los betacoronavirus fuesen seguras, eficaces y de calidad.⁴⁷

2. Durante una pandemia, estos estudios secuenciales pueden acortarse porque se realizan en paralelo o con superposición parcial de las distintas fases de investigación y validación previo a su aprobación. Para no aumentar los riesgos para los participantes del estudio debe efectuarse un seguimiento de los miles de personas vacunadas durante varios meses antes de que se apruebe en forma definitiva la vacuna de uso general.⁴⁸

3. La vertiginosa evolución de plataformas de tecnología de vacunas de ácidos nucleicos, en los últimos años, que permiten un rápido diseño y desarrollo, producción, estudios de confirmación de las vacunas, y la pronta fabricación de miles de dosis una vez que establecida la secuencia genética con la que se producirá la vacuna.

4. La decisión de generar nuevos protocolos de valoración por comité de ética y procesos de aprobación rápidos y condicionados por agencias de regulación.

5. El esfuerzo internacional en desarrollar diferentes estrategias, la combinación del esfuerzo académico y empresas farmacéuticas, y la asignación de recursos excepcionales para la generación de vacunas.

6. Sin embargo, dado que el costo de fabricación y despliegue internacional una vacuna COVID-19 eficaz es enorme, el proceso correrá el riesgo de politización. Para lograr un acceso equitativo a las vacunas, se fundó la iniciativa global COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access). Esta iniciativa liderada por GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization), CEPI (Coalición de innovaciones en preparación para epidemias) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), es uno de los tres pilares del Acelerador de Herramientas de Acceso a COVID-19, una propuesta iniciada en abril de 2020 por la OMS, la Comisión Europea y el gobierno de Francia como respuesta a la pandemia de COVID-19. COVAX coordina los recursos internacionales para permitir a los países de ingre-

47 Rubin EJ, Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. *N Engl J Med.* 2020; 383(27):2677-2678. doi:10.1056/NEJMe2034717

48 Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med.* 2021; 174(2):221-228. doi:10.7326/M20-6169

sos bajos a medianos el acceso equitativo a las pruebas, terapias y vacunas de COVID-19.⁴⁹ Para el 15 julio de 2020 forman parte de este proyecto 75 países, que financiarían las vacunas con sus propios presupuestos de finanzas públicas, se asocian con hasta 90 países de bajos ingresos que podrían recibir apoyo a través de donaciones voluntarias a Gavi. Juntos, este grupo de hasta 165 países representa más del 60% de la población mundial.⁵⁰

6. Tipos de vacunas para COVID-19

Existen distintos tipos de vacunas contra el virus SARS-CoV2 que pueden generar una respuesta inmune eficiente, si bien tienen diferentes estrategias para el desarrollo de anticuerpos.⁵¹

Para desarrollar una vacuna es necesario conocer la estructura molecular del virus. Los coronavirus (CoV) son virus relativamente grandes que contienen un genoma de ARN de cadena simple⁵² encapsulado dentro de una envoltura de membrana glucoproteica. La membrana viral posee unas espículas de glucoproteína que dan a los coronavirus su apariencia de corona. Hay cuatro clases de coronavirus designados como alfa, beta, gamma y delta. La clase de betacoronavirus incluye el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (SARS-CoV), el virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (MERS-CoV) y el agente causante del COVID-19 SARS-CoV-2. Al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 ataca el sistema respiratorio causando neumonía viral, pero también puede afectar el sistema gastrointestinal, el corazón, los riñones, el hígado y el sistema nervioso central y provocar una insuficiencia orgánica múltiple. SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV en la célula huésped, es decir, la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2), y tiene aproximadamente

49 Serebrov M. Vaccine politicization threatens global COVID-19 response. BioWorld, 24 de marzo de 2021 <https://www.bioworld.com/articles/505142-vaccine-politicization-threatens-global-covid-19-response> [Consulta 12 de abril de 2021].

50 OMS More than 150 countries engaged in COVID-19 vaccine global access facility. <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-more-than-150-countries-engaged-in-covid-19-vaccine-global-access-facility> [Consulta 12 de abril de 2021].

51 Funk CD, Laferrière C, Ardakani AA Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11:937- <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.00937>

52 NCBI Reference Sequence: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) reference genome <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=covid%2019%20virus%20sequence> [Consulta 12 de marzo de 2021].

una homología del 79% genéticamente similar al SARS-CoV.⁵³ Ello ha permitido conocer más rápidamente la estructura y actividad del virus y en consecuencia, el desarrollo de vacunas.

El genoma del betacoronavirus codifica varias proteínas estructurales, incluida la proteína de espícula (S) glicosilada que funciona como un inductor principal de las respuestas inmunitarias del huésped. Esta proteína S invade la célula mediante la unión a una proteína receptora llamada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ubicada en la membrana superficial de las células. La entrada del virus a la célula es facilitada por la serina de una proteína denominada proteasa TMPRSS211 producida normalmente por la célula. La interacción entre la proteína S viral y la ACE2 en la superficie de la célula huésped es de gran interés ya que inicia el proceso de infección. Además, el genoma viral también codifica varias proteínas no estructurales, incluida la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), la proteasa principal del coronavirus (3CLpro) y la proteasa similar a la papaína (PLpro). Al ingresar a las células huésped, el genoma viral se libera como un ARNm que se traduce en las proteínas virales utilizando maquinaria de traducción de proteínas de la célula huésped para replicarse y el sistema de retículo endoplasmático para liberarse.⁵⁴

Para el diseño de la vacuna es necesario realizar una selección de los antígenos virales hacia los que se desea generar una respuesta inmune; reconocer las plataformas de desarrollo de la vacuna que se utilizarán; y establecer las rutas y regímenes de vacunación.⁵⁵ La elección de la plataforma de la vacuna determina la fuerza con la que se va a generar la reacción inmune frente al virus; si se requiere un adyuvante que estimule el sistema inmune; y la naturaleza de la inmunidad protectora. Estas características también determinan la idoneidad de una vacuna para una ruta particular de vacunación, y si se requiere un régimen de vacunación de refuerzo para aumentar la inmunidad protectora mediada por la vacuna y su durabilidad.

Actualmente existen muchas plataformas tecnológicas diferentes para el desarrollo de vacunas para el SRAS-COV-2, que incluyen: 1- ácidos nucleicos (ADN y

53 Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*2020; 10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269

54 Ahmad Abu Turab Naqvi, Kisa Fatima, Taj Mohammad, Urooj Fatima, Indrakant K. Singh, Archana Singh, Shaikh Muhammad Atif, Gururao Hariprasad, Gulam Mustafa Hasan, Md. Imtaiyaz Hassan. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2020; 1866 (10): 165878, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>.

55 Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020; 288:198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114

ARN); 2- partículas similares a virus; 3- péptidos, vectores virales (replicativos y no -Replicativo); 4- proteínas recombinantes; 5- virus vivos atenuados; y 6- virus inactivados. Muchas de estas plataformas no se han utilizado previamente, pero las nuevas tecnologías y el conocimiento más detallado del sistema inmune brindan nuevas oportunidades para aumentar la velocidad de desarrollo y fabricación de vacunas.⁵⁶

Se están desarrollando más de 150 vacunas contra el coronavirus en todo el mundo, y hay muchas esperanzas de llevar una al mercado en un tiempo récord para aliviar la crisis mundial.⁵⁷

Aún se aprueben las vacunas, cuando se establezca que son seguras y efectivas, no significa que la pandemia terminará definitivamente. Por el momento, la evidencia emergente sugiere que la defensa inmunológica del cuerpo contra COVID-19 puede ser de corta duración, lo que significa que es posible que las vacunas no puedan proteger completamente a las personas en futuras oleadas de infección, y sean necesarios los refuerzos de la vacunación. Por ello, queda por determinar si será necesario un régimen de inmunización con refuerzos, ya sea de la misma vacuna o la administración secuencial de diferentes plataformas de vacuna.⁵⁸

La tecnología para producir vacunas ha evolucionado significativamente en la última década. Gracias a los conocimientos surgidos por el estudio del genoma humano y de otras especies, se han logrado desarrollar nuevos tipos de vacunas como las aquellas derivadas del ARN y ADN, vacunas mediante vectores (p. Ej., Ervebo, una vacuna contra el ébola virus vectorizada por el virus de la estomatitis vesicular [VSV], autorizada en la Unión Europea), vacunas por proteína recombinante (por ejemplo, Flublok, una vacuna contra el virus de la influenza fabricada en células de insectos, autorizada en los Estados Unidos), y vacunas basadas en cultivos celulares (por ejemplo, Flucelvax, una vacuna contra el virus de la influenza fabricada en células de mamíferos).⁵⁹

56 Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, Shtilman MI, Kostoff R, Carvalho F, Vinceti M, Spandidos DA, Tsatsakis A. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med.* 2020; 46(1):3-16. doi: 10.3892/ijmm.2020.4596. Epub 2020 May 6. PMID: 32377694; PMCID: PMC7255458.

57 Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol.* 2021 Jan;222:108634. doi: 10.1016/j.clim.2020.108634. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217545; PMCID: PMC7670907.

58 Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(10):615-632. doi:10.1038/s41577-020-00434-6

59 Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020; 288:198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114

Existen distintos tipos de vacunas que varían en el método, pero todas buscan introducir un antígeno en el cuerpo para que sea utilizado por el sistema inmunológico para generar anticuerpos contra el coronavirus real.⁶⁰

Para hacerlo, algunas vacunas usan todo el coronavirus, pero en un estado muerto o debilitado. Otros usan solo una parte del virus, ya sea una proteína o un fragmento. Algunos transfieren los genes que codifican las proteínas del coronavirus a un virus diferente que es poco probable que cause una enfermedad o incluso que sea incapaz de hacerlo. Finalmente, algunas vacunas en desarrollo introducen segmentos del material genético del coronavirus en las células, sin vector, para que pueden producir temporalmente las proteínas del coronavirus necesarias para estimular nuestro sistema inmunológico, sin generar la infección. Estos segmentos de ácidos nucleico del coronavirus están diseñados de manera que no se integran a nuestro genoma.⁶¹

6.1. Plataformas para vacunas contra COVID-19

En este punto se explican las características, ventajas y desventajas de las diferentes plataformas,^{62,63,64} y los distintos tipos de vacunas que actualmente están en desarrollo.⁶⁵ Actualmente hay 89 vacunas en ensayos clínicos, de las cuales 23 han llegado a la etapa final de investigación, 5 vacunas en uso limitado y 8 vacunas aprobadas para su uso. Al menos hay 77 vacunas en fase preclínica, y 4 vacunas han sido abandonadas.⁶⁶

60 Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020; 580:576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

61 Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, Shtilman MI, Kostoff R, Carvalho F, Vinceti M, Spandidos DA, Tsatsakis A. COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):3-16. doi:10.3892/ijmm.2020.4596

62 Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020; 580:576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

63 Kyriakidis, N.C., López-Cortés, A., González, E.V. et al. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines* 2021,6: 28. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>

64 Li, YD., Chi, WY., Su, JH. et al. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci* 2020; 27: 104. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>

65 Update: COVID-19 Vaccine Candidates and Abortion-Derived Cell Lines. Charlotte Lozier Institute. <https://s27589.pcdn.co/wp-content/uploads/2020/12/COVID-19-Vaccine-Candidates-and-Abortion-Derived-Cell-Lines.pdf> [Consulta 12 de enero de 2021].

66 Zimmer C, Corum J, WeeS-L. Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> [Consulta 20 de abril de 2021].

6.1.1. Vacunas por virus vivo atenuado

Un virus vivo atenuado se construye mutando la información genética del virus original, para generar un virus con poca capacidad infectante. Induce una respuesta inmune fuerte ya que imita la infección natural. Dado que el virus está aún vivo, este tipo de vacuna no se recomienda para mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas porque, rara vez, podría reactivarse y generar la enfermedad. Requiere de una validación cautelosa de la seguridad y eficacia. (Ej. Rubeola, Fiebre Amarilla, Varicela, Paperas, Sarampión, BCG, Sabin-polio, Rotavirus).

6.1.2. Vacunas por virus inactivado

El virus es inactivado por distintos medios como radiación, productos químicos o calor. No puede causar enfermedad porque el virus está inactivado y no replicarse, por ello es más seguro y estable que el anterior. Induce una fuerte respuesta de anticuerpos, se puede utilizar con adyuvantes que estimule la respuesta inmune. Pero requiere trabajar con grandes cantidades de virus y habitualmente es necesario un refuerzo para mantener la inmunidad. Este tipo de vacunas se utilizan en la actualidad (Ej. SARS-CoV, Fiebre tifoidea, Cólera, Salk-polio, Influenza, rabia, hepatitis A).

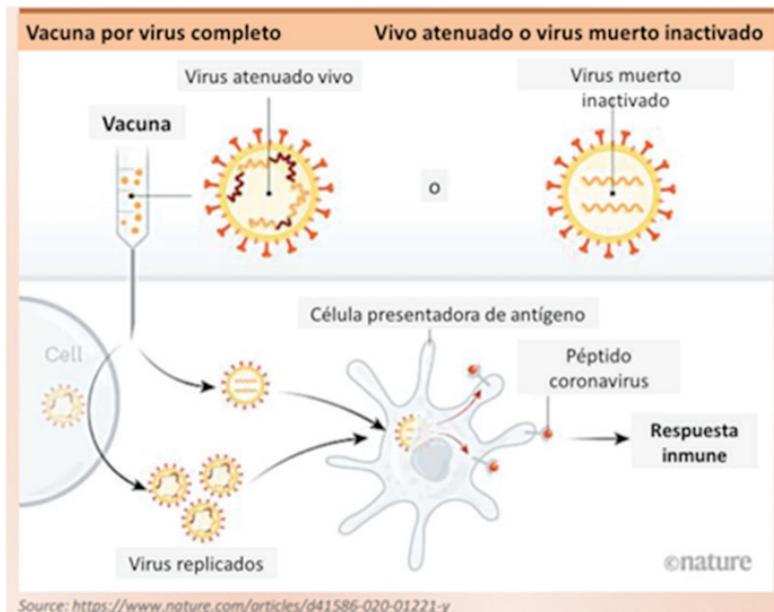


Figura 2. Adaptado de Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020;580:576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

TIPO	Estrategia	Sponsor- país	Medio, Dosis, Eficacia	Diseño y desarrollo	Producción	Estudio de confirmación
Virus atenuado o inactivado	APROBADA Inactivated virus "BBIBP-CorV"	Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm China	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 2 semanas) 79.34%	Células de mono Vero	Células de mono Vero	Células de mono Vero
	APROBADA Inactivated virus "New Crown COVID -19"	Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm China	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 2 semanas)	Células de mono Vero	Células de mono Vero	Células de mono Vero
	AUTORIZADA Inactivated virus "COVAXIN" "BBV152"	Bharat Biotech/ Indian Council of Medical Research India	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 2 semanas) 80.6%	Células de mono Vero	Células de mono Vero	Células de mono Vero
	Inactivated virus "SARS-CoV-2 vaccine"	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences China	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 4 semanas)	Células de mono Vero	Células de mono Vero	Células de mono Vero
	Inactivated virus "QazCovid-in"	Research Institute for Biological Safety Problems KAZAHSTAN	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)			
	APROBADA Inactivated virus "CoronaVac"	Sinovac Biotech Co., Ltd. China	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 2 semanas) 50.65% Brasil, 91.25% Turquía	Células de mono Vero	Células de mono Vero	células HEK293**
	Inactivated Virus "VLA2001" plus adjuvant CpG1018	Valneva and Dynavax Francia EE.UU. Reino unido	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)	Células de mono Vero	Células de mono Vero	

Tabla 1. Vacunas a virus atenuado o inactivado.

** **HEK293 es una línea celular derivada de células renales fetales humanas cultivadas. La línea fue desarrollada por el científico Alex Van der Eb a principios de la década de 1970 en su laboratorio de la Universidad de Leiden, Holanda. La fuente de las células fue un feto abortado sano, probablemente, en forma deliberada de paternidad desconocida. Esta línea se inició mediante la transformación y cultivo de células HEK normales con ADN de adenovirus 5. La transformación dio como resultado la incorporación de aproximadamente 4,5 kilobases del genoma viral en el cromosoma 19 humano de las células HEK. Estas vacunas no portan células del feto abortado, sino que son producidas en células derivadas de estos tejidos.

6.1.3. Vacunas por subunidades de proteínas, péptido, o partículas similares a virus

Estas vacunas por subunidades de proteínas contienen una parte o una subunidad de un antígeno proteico de coronavirus. No contienen al virus completo, ni ácidos nucleicos del virus, por lo que son bien toleradas. Si bien son vacunas seguras y puede tener menos efectos secundarios que el virus completo (enrojecimiento, hinchazón en el lugar de la inyección), tienen poco poder inmunogénico, por lo que pueden requerir adyuvantes que estimulen la respuesta inmune. Vacunas con similar mecanismo han sido aprobadas. (Ej. Influenza, Pertuzi, Streptococo pneumoniae, Haemophilus Influenzae tipo B).⁶⁷

Las vacunas por partículas similares al coronavirus en estructura, pero no contienen nada de su material genético. Sólo posee el material que recubre el genoma viral, y por lo tanto no tienen capacidad infectante. Si bien son vacunas muy seguras, y bien toleradas, aunque pueden tener poco poder inmunogénico, y tienen alto costo en su producción. Son vacunas estables a temperatura ambiente. Vacunas con similar mecanismo han sido aprobadas (Ej. Hepatitis B, HPV).

Vacunas por segmento proteico del virus (péptido) se sintetiza en forma artificial. Si bien se pueden desarrollar rápidamente, tendrían poca actividad inmunogénica y son del alto costo. (Ej. COVID-19 en desarrollo).⁶⁸

67 Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20: 615–632.

68 Chung E. A closer look at Canada's homegrown COVID-19 vaccine candidates. <https://www.cbc.ca/news/technology/canadian-vaccine-candidates-covid-coronavirus-1.5764874> [Consulta 20 de marzo de 2021].

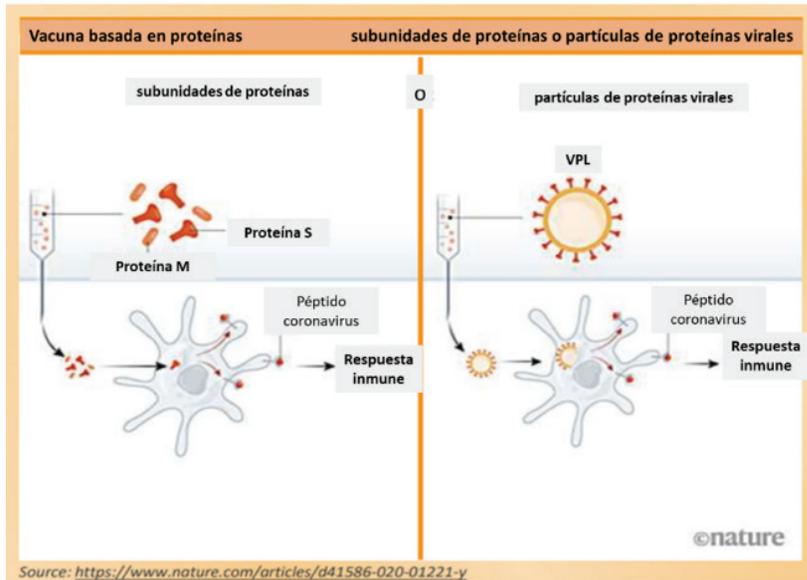


Figura 3. Adaptado de Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020;580:576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

TIPO	Estrategia	Sponsor- pais	Medio, Dosis, Eficacia	Diseño y desarrollo	Producción	Estudio de confirmación
Subunidad proteica	AUTORIZADA Protein vaccine "NVX-CoV2373" Namopartícula de glicoproteína recombinante de SARS CoV-2 en Matrix M adyuvante	Novavax EE. UU.	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas) 96%, 86% B.1.1.7, 49% B.1.351		S19 células de insecto	Pseudovirus en células HEK293
	AUTORIZADA Protein vaccine Recombinante RBD dimer plus adjuvant	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Intramuscular, 2-3 dosis (separadas por 4 semanas)	células HEK293T	Células Hamster CHO	Pseudovirus en células HEK293T
	Protein vaccine "SCB-2019" plus adjuvant CpG 1018	Clover Biopharmaceuticals, Inc. China	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)	vector; transfect CHO hamster cells	Células Hamster CHO	Pseudovirus en células HEK293 células de mono Vero
	COVAXX and United Biomedical. Protein vaccine "UB-612" S1-RBD-protein; Multitope Peptide-Based Vaccine (MVP)	COVAXX and United Biomedical EE.UU. Taiwan	Intramuscular, 2-3 dosis (separadas por 4 semanas)	CHO hamster cells	Células Hamster CHO	Anticuerpos bloqueadores de hACE2 en células HEK293
	APROBADA Protein vaccine "EpiVac-Corona" chemically synthesized peptide antigens of SARS -CoV -2, conjugated to a carrier protein adsorbed on an aluminum -containing Adjuvant	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotech "Vektor" Rusia	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)		Antígenos de péptidos sintetizados químicamente	
	Protein vaccine "Finlay -FR -1" Receptor - Binding Domain (RBD) SARS - CoV -2 spike + adjuvant	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 4 semanas)			
	Recombinant Protein Perinatal human cells (term umbilical cord and placental)	John Paul II Medical Research Institute EE. UU.	PRE CLÍNICA	Perinatal human cells	Perinatal human cells	
	Protein vaccine "KBP -201" Plant -expressed RBD	Kentucky BioProcessing, Inc. (British American Tobacco) EE.UU.	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)	Recombinant DNA sequence for RBD of SARS -CoV -2		
	Protein on Virus -Like Particle "CoVLP" Plant -expressed spike protein particle with adjuvant, CpG1018 or AS03	Medicago Canadá	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)	Recombinant DNA sequence in Agrobacterium,	Plant expression of protein and VLP	Pseudovirus HEK293 cells
	Protein vaccine Baculovirus expression plus AS03	Sanofi and GSK Protein Sciences EE.UU. Francia	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas)		S19 células de insecto	

Tabla 2. Vacunas por subunidades de proteínas, péptido, o partículas similares a virus

6.1.4. Vacunas de ADN y ARN

Las vacunas de ADN y ARN portan el ARN mensajero (ARNm) o código de ADN para que la célula sintetice una versión de la proteína S de coronavirus. Por lo tanto, no se inyecta el virus completo, ni la proteína S, ni otras proteínas virales, sólo se introduce un segmento de ADN o el ARNm que codifica para la proteína S. En el caso de ADN el segmento sintetizado en forma artificial ingresa a las células por electroporación como plásmido, en el núcleo celular se transcribe a un ARNm que pasa al citoplasma para traducirse en proteína. Estas vacunas son seguras, y bien toleradas, son sencillas para su producción y permiten una rápida escalabilidad. Sin embargo, son poco inmunogénicas y requieren múltiples dosis y la adición de un adyuvante. Por el momento no hay evidencia de que el plásmido se inserte en el ADN del receptor.

Las vacunas de ARNm ingresan a las células cubiertas por complejo con nanopartículas lipídicas y utiliza en el citoplasma celular la maquinaria celular para sintetizar el antígeno de la proteína S del virus. Estas proteínas virales también se liberan de la célula y estimulan al sistema inmunológico que al reconocer estas proteínas como extrañas producen anticuerpos que reconocerán ese antígeno y evitarán la infección con el virus completo. Estas vacunas se reconocen como seguras, tienen facilidad para su producción y la escalabilidad. Sin embargo, son poco inmunogénicos y requieren múltiples dosis y la adición de un adyuvante, porque las nanopartículas son menos estables.

Estas vacunas de ARNm se sintetizan mediante transcripción in vitro, libres de moléculas microbianas, lo que les da mayor seguridad. Son económicas y rápidas de producir, y pueden requerir varias dosis. Esta es una nueva tecnología, que no se han utilizado aún en seres humanos, pero ha demostrado ser efectiva en animales. Estas vacunas requieren condiciones de muy baja temperatura para su almacenamiento.⁶⁹

69 Kleinman Z. How will we keep the Covid vaccine at a cold enough temperature? - BBC News. 8 de diciembre de 2020. <https://www.bbc.com/news/technology-54889084#:~:text=Pfizer%20has%20developed%20a%20special,days%2C%20if%20it%20remains%20unopened>. [Consulta 15 de abril de 2021].

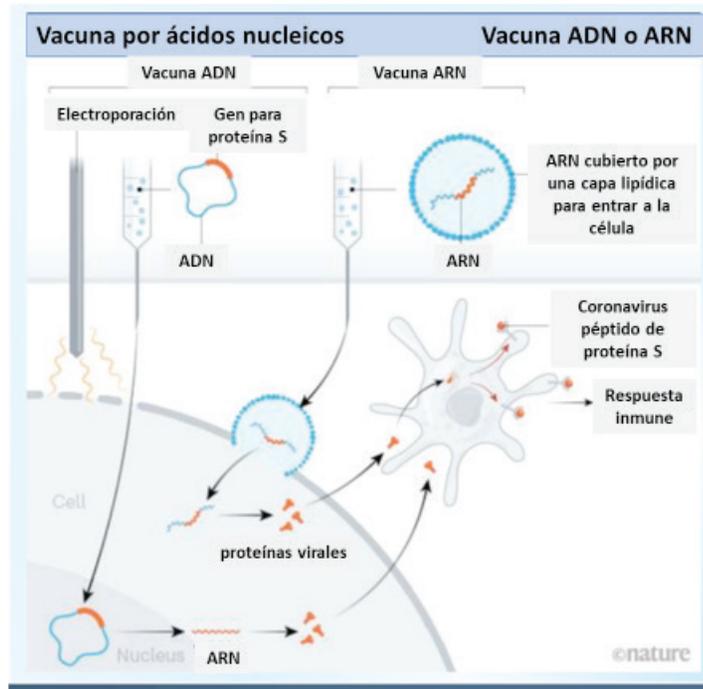


Figura 4. Adaptado de Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020;580:576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

TIPO	Estrategia	Sponsor- país	Medio, Dosis, Eficacia	Diseño y desarrollo	Producción	Estudio de confirmación
DNA	DNA plasmid vaccine + Adjuvant "AG0301-COVID19" "AG0302-COVID19" Vector plásmido sintetizado químicamente cultivado en E. Coli	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio Japón	Inyección por presión Intramuscular, 2 dosis (separadas por 2 semanas) ?	Secuencia diseñada por computadora	Cultiva en E. coli	Neutralización del Virus en células Vero de mono E6
	DNA plasmid vaccine "Zy-Cov-D" Vector plásmido sintetizado químicamente cultivado en E. Coli	Cadila Healthcare Limited - India	Intradérmica, 3 dosis (separadas por 4 semanas)	Secuencia diseñada por computadora	Cultiva en E. coli	Neutralización del Virus en células Vero de mono E6
	DNA vaccine (GX-19) DNA sintetizado in vitro, en vector plásmido	Genexine Consortium Korea	Intramuscular y Electroporación, 2 dosis (separadas por 4 semanas)	Secuencia diseñada por computadora	Cultiva en E. coli	
	DNA plasmid vaccine con electroporación "INO -4800" DNA sintetizado in vitro, en vector plásmido	Inovio Pharmaceutical EE. UU.	Intradérmica 2 dosis (separadas por 4 semanas) ?	Secuencia diseñada por computadora	No cultiva en células humanas	Test de proteína y pseudovirus en células HEK293.
	DNA vaccine "ZyCov -D" Vector plásmido sintetizado químicamente cultivado en E. Coli	Zyodus Cadila India	Intradérmica, 3 dosis (separadas por 4 semanas)	Secuencia diseñada por computadora	No cultiva en células humanas. E.Coli	Análisis de expresión en células de mono Vero
	DNA vaccine "bacTRL -spike" Bifidobacterium longum Genéticamente modificada	Symvivo Canadá	Oral, bifidobacterium longum se une al intestino, 1 dosis		No usa células.	

Tabla 3. Vacunas de ADN

TIPO	Estrategia	Sponsor- pais	Medio, Dosis, Eficacia	Diseño y desarrollo	Producción	Estudio de confirmación
RNA	mRNA vaccine self-transcribing, replicating “LUNAR-CoV19” (“ARCT-021”) in vitro transcription reaction with T7 RNA polymerase from STARR plasmid template LUNAR proprietary lipid nanoparticle encapsulated	Acturus Therapeutics EE.UU.	Intramuscular, 1 dosis	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células	Células HEK293
	mRNA vaccine non-replicating “CVnCoV” in vitro transcription lipid nanoparticle encapsulated	Cure Vac Alemania	Intramuscular 1- 2 dosis (separadas por 4 semanas) ?	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células	Células HeLa
	APROBADA mRNA vaccine non-replicating “mRNA-1273” T7 RNA polymerase mediated transcription from DNA plasmid template LNP (lipid nanoparticle) encapsulated	Moderna, Inc. with National Institutes of Health EE.UU.	Intramuscular 2 dosis (separadas por 4 semanas) 94.5%	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células	Células HEK293
	APROBADA mRNA vaccine non-replicating “BNT162a1,b1,b2,b3,c2” nucleoside-modified mRNA in vitro transcribed by T7 polymerase from a plasmid DNA template LNP (lipid nanoparticle) encapsulated	Pfizer and BioNTech EE.UU. Alemania	Intramuscular 2 dosis (separadas por 3 semanas) 91.3%	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células	Células HEK293
RNA	mRNA vaccine “PTX-COVID19-B” Synthesized mRNA LNP (lipid nanoparticle) encapsulated	Providence Therapeutics Canada	Intramuscular 2 dosis (separadas por 4 semanas)		No usa células	
	DNA vaccine “GX -19” DNA synthesized in vitro, placed in plasmid vector	Genexine, Korea	Intramuscular electroporación 2 dosis (separadas por 4 semanas)	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células	
	DNA vaccine “INO -4800” DNA synthesized in vitro, placed in plasmid vector	Inovio Pharmaceuticals EE.UU.	Intradérmica electroporación 2 dosis (separadas por 4 semanas)	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células E. coli	Células HEK 293
	DNA vaccine “AG0301-COVID19” “AG0302 -COVID19” Chemically synthesized plasmid vector grown in E. coli	Osaka University, AnGes, Takara Bio	Intra muscular electroporación 2 dosis (separadas por 2 semanas)	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células E. coli	Células de mono Vero
	DNA vaccine “ZyCoV-D” Chemically synthesized plasmid vector grown in E. coli	Zyodus Cadila India	Intradérmica 3 dosis (separadas por 4 semanas) ?	Diseño de secuencia en computadora	No utiliza células E. coli	Células de mono Vero

Tabla 4. Vacunas de ARNm

6.1.5. Vacunas por vector viral

Al igual que las vacunas de ADN y ARN, las vacunas de vectores virales contienen instrucciones para producir un antígeno del virus. El gen de una proteína patógena del virus se inserta en un virus diferente denominado vector que puede infectar a la persona sin causar una enfermedad. Los vectores son habitualmente virus ya reconocidos por el organismo, como el adenovirus que pueden producir un resfriado común, por ello, la exposición previa al virus vector puede reducir la inmunogenicidad. Estas vacunas generan una buena respuesta inmunológica porque imitan la infección natural. Es complicado el proceso de producción, tienen un riesgo de integración genética bajo, aunque se pueden desarrollar y producir rápidamente. Ya han sido utilizadas en ensayos clínicos para MERS-CoV con buenos resultados y otras infecciones (Ej. Ébola).

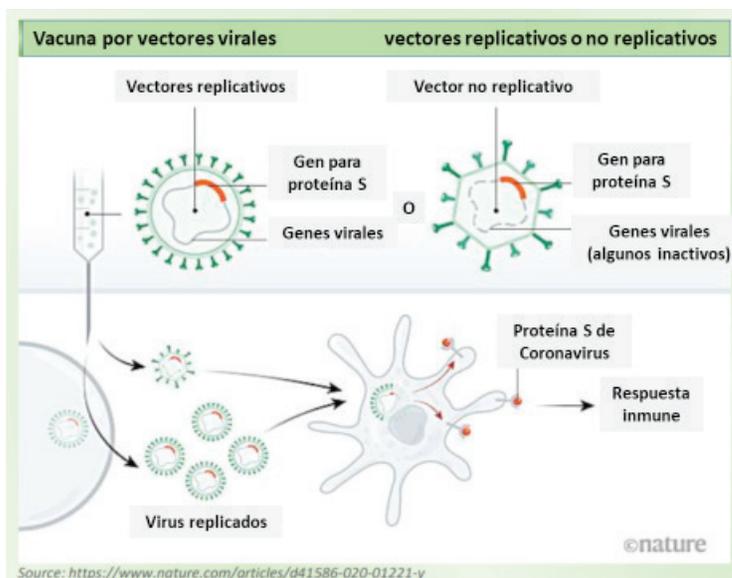


Figura 5. Adaptado de Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020;580:576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

TIPO	Estrategia	Sponsor- país	Medio, Dosis, Eficacia	Diseño y desarrollo	Producción	Estudio de confirmación
VIRAL VECTOR	Replication-deficient Adenovirus vector "AdCOVID" AUTORIZADA	Altimmune EE.UU.	Intranasal 1.2 dosis	PER.C6 cells	PER.C6 cells	
	Replication-deficient Adenovirus vector "AZD1222" "ChAdOx1nCoV-19" AUTORIZADA	AstraZeneca University of Oxford EE.UU. Reino Unido	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 4 semanas) 79%	Células HEK293	Células HEK293	Células HEK293
	Replication-deficient Adenovirus vector "Ad5-nCoV" APROBADA	CanSino Biologics, Inc. Beijing Inst. Biotechnology, Academy of Milit Med Sc, PLA of China	Intramuscular, 1 dosis 65.28%	Células HEK293	Células HEK293	Células HEK293
	Replication-deficient Adenovirus vectors (rAd26-S+rAd5-S) "Sputnik V" AUTORIZADA	Gamaleya Research Institute Rusia	Intramuscular, 2 dosis (separadas por 3 semanas) 91.6%	Células HEK293	Células HEK293	Células HEK293
	Replication-deficient Adenovirus vector recombinant "hAd5 S-Fusion + NETSD"	ImmunityBio and NantKwest EE.UU.	Subcutánea	Células HEK293	Células HEK293	Células HEK293
	Replication-competent recombinant measles virus "V591"	Institut Pasteur and Themis and Merck EE.UU. Francia	Intramuscular 1- 2 dosis (separadas por 4 semanas)	Células HEK293	Células de mono Vero	Células HEK293
	Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus (VSVΔG) "IIBR-100" AUTORIZADA	Israel Institute for Biological Research (IIBR)	Intramuscular 1 dosis	Células de hamster BHK y de mono Vero	Células de mono Vero	Células de mono Vero
	Replication-deficient Adenovirus vector "Ad26.COv2-S" AUTORIZADA	Janssen Research & Development, Inc. Johnson & Johnson EE.UU.	Intramuscular 1- 2 dosis (separadas por 8 semanas) 72% USA, 64% Sudafrica, 61% Latino América	PER.C6 cells	PER.C6 cells	PER.C6 cells
Replication-deficient Adenovirus vector "VXA-CoV2-1" plus dsRNA adjuvant	Vaxart EE.UU.	Oral	HEK293 cells	HEK293 cells		

Tabla 5. Vacunas por vectores virales

Cualquiera sea la estrategia por la cual se desarrollan las vacunas para que sean aprobadas es necesario demostrar que son seguras y efectivas para las personas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), al 17 de septiembre de 2020, 36 vacunas candidatas estaban en evaluación clínica para tratar COVID-19 y 146 candidatas a vacunas estaban en evaluación preclínica.

7. PRECAUCIONES PARA CONSIDERAR EN LAS VACUNAS EN DESARROLLO:

1. Fases de investigación, aprobación y comercialización: Dada la urgencia para la obtención de una vacuna, se ha acordado superponer algunas fases de investigación y generar estrategias para una revisión y aprobación regulatoria rápida, que facilite la fabricación, distribución y control de calidad de la vacuna. Será muy importante el seguimiento a largo plazo de las vacunas que se aprueben ya que no tendremos datos de a largo plazo de la inmunidad que induzcan, ni de efectos adversos poco frecuentes. Por ello, es muy importante poder realizar un análisis riesgo beneficio de la utilización de estas vacunas en la situación actual de pandemia y en el futuro cuando la misma pueda ser controlada. Durante una pandemia, es aceptable que estos estudios secuenciales pueden acortarse y superponerse parcialmente, pero es importante que se realice un seguimiento de miles de personas vacunadas durante varios meses antes de que se apruebe la vacuna de uso general. Existe además una complejidad operativa en el desarrollo de esta fase, que está vinculada con las ondulaciones de la pandemia. La eficacia se puede determinar más efectivamente si hay una coincidencia entre la ubicación de los participantes vacunados y los puntos calientes de la pandemia. Es importante, entonces considerar una selección cuidadosa de las finalidades del ensayo clínico y los diseños de los estudios estadísticos que permitirán definir con más certeza el tamaño de la muestra para que las conclusiones puedan estar adecuadamente validadas. Sin duda, con el tiempo tendremos un conocimiento más completo del virus, de su interacción con el organismo, de nuestra respuesta inmune post-infección y post-vacuna. Por ello quizá en los próximos años se tomen decisiones y se definan estrategias diferentes a las actuales.

2. Población estudiada: la mayoría de los ensayos clínicos actuales de la vacuna COVID-19 se realizan inicialmente en adultos sanos de 55 años o menos. Sólo algunos ensayos en etapas posteriores incluyen personas mayores o niños pequeños. Es esencial obtener una validación cautelosa de la seguridad y eficacia en la población en mayor situación de vulnerabilidad y mayor chace de contagio con altas cargas virales: como los mayores de 60 años, particularmente aquellos

con condiciones comórbidas crónicas, o trabajadores de atención médica de primera línea y otros trabajadores esenciales. Aún no hay ensayos clínicos en los que participen mujeres embarazadas, será una población que deberá ser estudiada más adelante, considerarlo que no deben quedar fuera de los procesos de aprobación de vacunas, como para personas mayores, tanto a corto como a largo plazo. Es probable que se requiera una estrategia de vacuna diferente con perfiles de seguridad y eficacia comprobados para la protección de las personas según sus circunstancias.

3. Las vacunas con virus vivos atenuados o con vectores virales, pueden requerir estrategias de inmunización de refuerzo, por lo que los eventos adversos son generalmente más frecuentes e intensos después de la primera vacunación.

4. Ciertos adyuvantes que requieren algunas vacunas para estimular el sistema inmune puede generar efectos adversos que deben diferenciarse de los efectos de la vacuna en sí misma.

5. Las vacunas a ADN o RNAm son relativamente nuevas, no se ha demostrado que estos ácidos nucleicos se integren al genoma humano, pero requieren seguimiento a corto, mediano y largo plazo.

6. Algunas vacunas requieren ciertas condiciones especiales para el transporte y almacenamiento, que aseguren la cadena de conservación (por ejemplo, deben permanecerá muy abajas temperaturas). También pueden requerir personal entrenado para su aplicación. Estas condiciones no siempre se pueden garantizar en regiones con bajos recursos.

7. Muchas de estas vacunas se diseñan, producen o confirman en las denominadas células HEK293. Esta línea celular derivada de células renales fetales humanas cultivadas en cultivo de tejidos. La línea fue cultivada por el científico Alex Van der Eb a principios de la década de 1970 en su laboratorio de la Universidad de Leiden, Holanda. La fuente de las células fue un feto abortado sano probablemente en forma deliberada de paternidad desconocida. Esta línea se inició mediante la transformación y cultivo de células HEK normales con ADN de adenovirus 5. La transformación dio como resultado la incorporación de aproximadamente 4,5 kilobases del genoma viral en el cromosoma 19 humano de las células HEK. Estas vacunas no portan células del feto abortado, sino que son producidas en células derivadas de estos tejidos. La forma en la que se obtienen estas células a partir del aborto provocado de un niño en gestación representa un dilema ético hace objetable moralmente el uso de estas células. La objeción surge porque existiría una cooperación material con la acción moralmente ilícita del aborto provocado. Es cooperación material remota por parte de los científicos porque no se compar-

te la intención del aborto ni se ha participado del mismo, pero, sí se utilizan las células obtenidas del niño en gestación abortado; al igual que para aquellos que aprueban o proponen comercializar estas vacunas en la población. La mirada es diferente para las personas, ya sea profesionales o pacientes que aceptan recibir estas vacunas, ya que si no existe otra alternativa aceptable; es indispensable y urgente la utilización de la vacuna para evitar una enfermedad real y severa; como uso temporario hasta que exista una opción éticamente lícita; pueden utilizarse expresando el desacuerdo de la ilicitud de su origen y proponiendo la búsqueda de otras opciones que no tengan controversias.

8. Planeamiento del programa de vacunación: todavía no hay claridad respecto a quienes, dónde y qué vacunas se administrarán, de la misma manera, aún no se ha definido cómo se administrará el presupuesto para esta operación. Si es necesario crear centros de inmunización, entrenar al personal que las administre, llevar un registro único de personas vacunadas, del seguimiento de las personas, de las denuncias de reacciones adversas, de la efectividad de las vacunas.

9. Producción, logística y trazabilidad: algunas vacunas como las vacunas a ARNm (Pfizer) deben almacenarse y transportarse a aproximadamente -80° C. El desafío de mantener la trazabilidad del control de temperatura de grandes volúmenes de dosis de vacuna durante todo el proceso de transporte y almacenamiento, particularmente en un país con baja infraestructura, requiere de una gran inversión. Especialmente si la vacuna debe viajar refrigerada en transporte aéreo, existen limitaciones específicas para el embalaje con hielo seco (que libera dióxido de carbono, generando toxicidad en grandes empaques). El transporte marítimo podría ser una opción, considerando el mayor que tiempo que requiere.

8. CONCLUSIÓN

Dado que la pandemia COVID-19 ha provocado una crisis profunda global a nivel sanitario, social y económico, que ha evidenciado en forma dolorosa ciertos determinantes políticos, socioculturales y comerciales respecto del cuidado de la salud, particularmente de las personas en situación de vulnerabilidad.⁷⁰ Esta crisis mundial ha instado a las universidades, industria farmacéutica, institutos de investigación a trabajar de forma rápida y colaborativa a nivel nacional e inter-

70 Badiani AA, Patel JA, Ziolkowski K, Nielsen FBH. Pfizer: The miracle vaccine for COVID-19? *Public Health in Practice*. 2020;1:100061. doi:10.1016/j.puhip.2020.100061

nacional para el desarrollo de vacunas contra el virus SARS-CoV-2. Sin embargo, aún se aprueben las vacunas, cuando se establezca que son seguras y efectivas, no significa que la pandemia terminará definitivamente. Existen muchos obstáculos relacionados con el acceso, la distribución y ciertas características del almacenamiento de las vacunas que no se encuentran comúnmente en clínicas y hospitales rurales, sobre todo en los países que no produzcan las vacunas. Si bien es claro que cuanto antes tengamos una vacuna, segura y efectiva, más rápido será el control de esta pandemia y evitará la enfermedad y muerte de más personas. Pero es necesario un esfuerzo conjunto de los países con el intento de que exista una colaboración entre países de altos y bajos ingresos para lograr un proceso coordinado, rápido y eficiente, que facilite un acceso transparente y equitativo a las vacunas COVID-19 en todo el mundo. Sin duda, es necesario aprender de esta dramática circunstancia global, porque es evidente que debido a la superpoblación mundial y al rápido y extenso traslado de la población a nivel global, está no es la última pandemia que la humanidad deberá enfrentar. Pero el reconocer los errores cometidos antes y durante la pandemia en el cuidado de la salud de las personas, la debilidad y desorganizada gobernanza de los sistemas de salud, la gran cantidad de personas que viven en situación de vulnerabilidad, nos permitirán prepararnos para tener un modelo de respuesta rápida a nivel mundial para la próxima pandemia.⁷¹

71 Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol.* 2021; 222:108634. doi:10.1016/j.clim.2020.108634