Volumen 12, No. 1
Abril 2021
BOLETÍN FARMACOLÓGICO
Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

VACUNAS CONTRA LA COVID 19. ¿QUÉ SABEMOS AL DÍA DE HOY?

Dres. Agustina De Santis, Federico Garafoni, Noelia Speranza

La irrupción de esta nueva enfermedad en diciembre de 2019, supuso un desafío desde el punto de vista terapéutico, porque obligó a desarrollar estrategias de tratamiento basadas en evidencia obtenida de estudios clínicos que debían cumplir con todos los estándares actuales para su realización, pero en el contexto de la urgencia y en muchos casos investigando sobre tratamientos para los cuales no existía experiencia previa robusta y en otros casos completamente *sui generis*.

Desde entonces los esfuerzos han sido máximos para encontrar algún tratamiento eficaz y seguro para esta enfermedad. La comunidad científica ha respondido aumentando exponencialmente las investigaciones y las publicaciones "en tiempos sin tiempos", donde también ha aumentado la difusión de trabajos científicos no arbitrados (*pre print*) publicados en repositorios para este tipo de documentos y las comunicaciones de prensa, entre otros. Esto ha traído aparejado cambios en la manera en que se produce, analiza y publica el conocimiento científico, desde trabajos con numerosas limitaciones metodológicas, a decisiones internacionales en políticas de salud algo apresuradas [1-5].

Vacunas contra la Covid 19

Las vacunas son productos inmunobiológicos que ofrecen protección parcial o completa contra enfermedades infecciosas y sus complicaciones, pilares de la prevención primaria en salud pública. Pueden clasificarse según criterios microbiológicos en vacunas bacterianas, virales (vivas o inactivadas), o sanitarios (uso sistemático y no sistemático) [6,7] .

En general se componen de un antígeno, líquido de suspensión, agente estabilizador y adyuvantes. El antígeno (agente involucrado principalmente en la respuesta inmunogénica) se obtiene de microorganismos atenuados, microorganismos inactivados, fragmentos de microorganismos obtenidos por tecnología recombinante, o por tecnología reasortante; en la que se recombinan cepas de distintos microorganismos de la misma o de diferente especie [8,9].

La investigación y diseño de vacunas implica un gran desafío, y no es un proceso que ocurre de manera rápida. Un ejemplo de esto es la vacuna contra el ébola, la cual surgió en 2019, 43 años luego del descubrimiento de este virus. En la tabla 1 se enumeran las principales diferencias en las fases de desarrollo de una vacuna clásica *versus* vacuna Covid 19 [10,11].

Volumen 12, No. 1
Abril 2021
BOLETÍN FARMACOLÓGICO
Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Tabla 1. Fases de desarrollo de vacunas clásicas *versus* Covid 19.

Vacunas clásicas	Vacunas Covid 19
Fase preclínica (18-30 meses)	Fase preclínica (0 meses)
Fase I (docenas de voluntarios, 30 meses)	Fase I (docenas de voluntarios, 6 meses)
Fase II (cientos de voluntarios, 32 meses)	Fase II (cientos de voluntarios, 6 meses)
Fase III (miles de voluntarios, 30 meses)	Fase III (miles de voluntarios, 0 meses)
Aprobación, manufacturación y vacunación (12-24 meses)	Aprobación, manufacturación y vacunación (billones de dosis/individuos, 6 meses)

Modificado de: *Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges* [11].

Las vacunas la contra Covid 19, se pueden agrupar según su composición como [12,13]:

- Vacunas con virus,
- Vacunas con ácidos nucleicos,
- Vacunas con vectores víricos, y
- Vacunas con proteínas

En la figura 1 se detallan las principales ventajas y desventajas de su diseño.

- ***Vacunas con virus***

Presentan como agente antigénico al virus en cuestión (en este caso coronavirus), de forma atenuada o inactivada. Requieren numerosas pruebas para garantizar su inocuidad para su empleo seguro en humanos. Ejemplo de este tipo de vacunas son las vacunas contra la polio o sarampión.

En el caso de las vacunas inactivadas, el virus se somete a procesos químicos (formaldehído), o físicos (calor), con el fin de atenuar su capacidad infecciosa. Dentro de las

Volumen 12, No. 1
Abril 2021
BOLETÍN FARMACOLÓGICO
Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

vacunas contra la Covid 19 existen vacunas como CoronaVac (del laboratorio Sinovac), la del laboratorio Sinopharm o Covaxin (del laboratorio Barath).

En el caso de virus atenuados implica la necesidad del pasaje del virus por células humanas o animales, con el objetivo de ganar mutaciones y así perder capacidad infecciosa. Aún no hay en el mercado ninguna vacuna con estas características para la infección por SARS CoV 2.

Vacunas de ácidos nucleicos

Son vacunas inocuas y de fácil desarrollo que utilizan el material genético que codifica para proteínas víricas particulares, y se inoculan en células humanas para su posterior síntesis. Este tipo de vacuna utiliza principalmente como antígeno el ARN de la proteína S del SARS-Cov-2. Las primeras vacunas utilizadas con esta tecnología han sido justamente para prevenir esta infección y entre los ejemplos se destacan la vacuna de Pfizer BioNtech (comercializada en Europa como Comirnaty) o la del laboratorio Moderna. También existen en desarrollo vacunas a base de ADN pero aún no se ha comercializado ninguna de esta plataforma.

- ***Vacunas con vectores víricos***

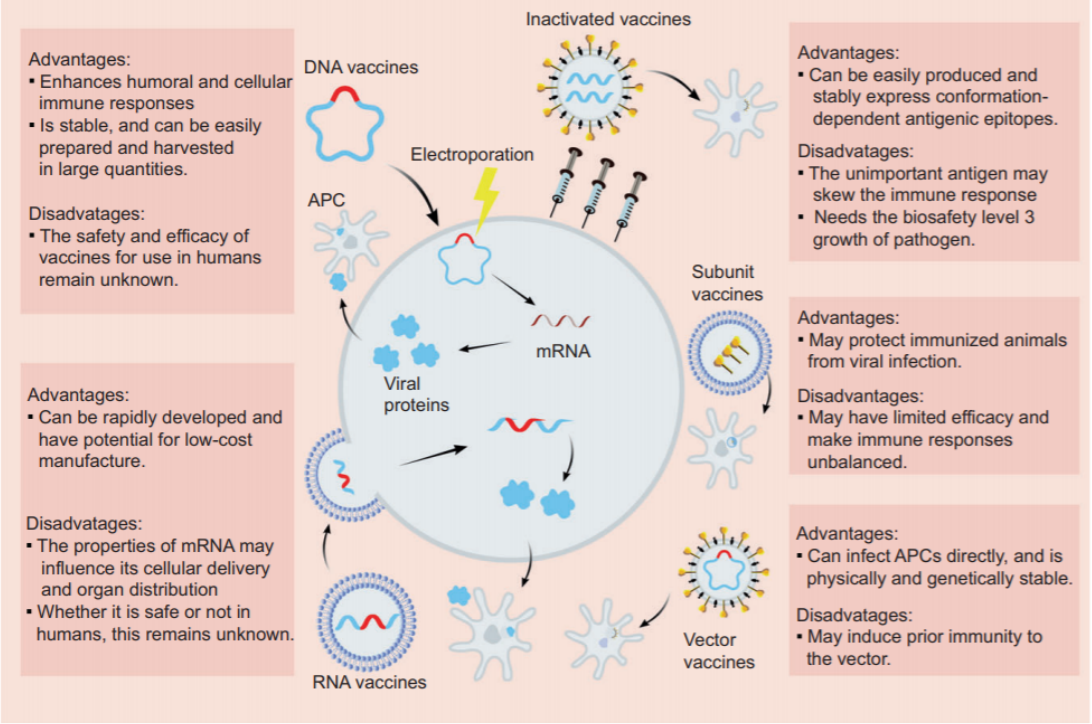
Estas emplean el material genético del coronavirus y un **vector viral** que es un virus modificado que hace de vehículo para introducir material genético exógeno en el núcleo de una célula. Estos vectores cumplen únicamente con la función de la inserción del material genético sin capacidad infectiva. Se dispone de dos modalidades, con vector vírico replicativo y no replicativo. Actualmente se están utilizando las de vector vírico no replicativo. Esta modalidad se emplea hace mucho tiempo en las terapias génicas, pero no se disponía comercialmente de vacunas con dicha tecnología. Algunos de los ejemplos de las vacunas utilizadas actualmente son las de AstraZeneca (que utiliza vectores virales de adenovirus de chimpancé), Janssen (Johnson & Johnson), Sputnik V (del Instituto Gamaleya, que utiliza dos vectores virales de adenovirus heterólogos para la primera y segunda dosis) o CanSino.

- ***Vacunas con proteínas***

La finalidad de esta estrategia consiste en administrar proteínas o fragmentos de esta, capaces de inducir una respuesta inmunológica en el huésped. Metodológicamente se presentan dos variantes, aquellas constituidas por subunidades proteicas o partículas similvíricas. Están centradas en la proteína S o en un segmento de ésta, como el dominio de fijación al receptor. A destacar, requieren de la presencia de coadyuvantes para estimular la inmunidad. Entre las vacunas en desarrollo está la del laboratorio Novavax, aún no aprobada para su uso.

Volumen 12, No. 1
Abril 2021
BOLETÍN FARMACOLÓGICO
Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Figura 1. Diferentes tipos de vacunas, ventajas y desventajas.



Extraído de: *Dong Y, Dai T, Wei Y. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates* [12].

La mayoría de las vacunas en estudio y de las aprobadas a nivel internacional requieren pautas de administración de dos dosis y se utilizan por vía intramuscular.

En la figura 2, compartida por DIME (herramienta creada en 2013 de la que participan ocho países de América Latina y tienen como objetivo promover la gestión inteligente de medicamentos de alto impacto financiero con el fin de mejorar el acceso, la equidad y la eficiencia en el uso de los recursos públicos de salud) se visualizan las principales vacunas autorizadas a nivel mundial, los datos de eficacia, seguridad y pauta de administración.

Figura 2. Resumen de las principales características de las vacunas contra la Covid 19 disponibles a nivel internacional.

Volumen 12, No. 1
Abril 2021

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Resumen de la información disponible para las principales vacunas aprobadas contra COVID-19

Abril 21 de 2021

Vacuna (Fabricante)	Tecnología	Dosis	Almacenamiento	Eficacia general	Eficacia para casos graves de COVID-19	Eventos adversos reportados [1]	Autorizaciones	Precio [2]
Comirnaty (Pfzier/ BioNTech)	ARNm	30 µg 2 dosis Días 0 y 28	Entre -80 y -60 °C 2-8°C durante 5 días	95% 7 días luego de la 2nda dosis	88,9% luego de la 1ra dosis	Dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular. *Poco frecuentes:* Anafilaxia	Autorizado de comercialización y uso en 51 países.	Entre 6,75 Y 19,50 USD
mRNA-1273 (Moderna)	ARNm	100 µg 2 dosis Días 0 y 21	Entre -25 y -15 °C 2-8°C durante 30 días	>90% 14 días luego de la 2nda dosis	>95% 14 días luego de 2nda dosis	Dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular. *Poco frecuentes:* Anafilaxia	Autorizado de comercialización y uso en 17 países.	Entre 15,00 y 37,00 USD
AZD1222 (AstraZeneca / Universidad de Oxford)	Vector Viral	$5x10^{10}$ partículas del virus. 2 Dosis Días 0 y 28*	Entre 2 y 8 °C por 6 meses	76% 14 días luego de la 2nda dosis	100% 21 días luego de la 2nda dosis	Sensibilidad y dolor en el lugar de inyección, fatiga, dolor de cabeza *Muy raros:* Eventos trombóticos y trombocitopenia	Autorizado de comercialización y uso en 60 países	Entre 2,72 y 8,50 USD
CoronaVac (SinoVac)	Virus Inactivado	3 µg Dos dosis Días 0 y 14	Entre 2 y 8 °C	50, 65% en Brasil 67% casos sintomáticos en Chile	100% en casos graves en Brasil 89% prevensión entrada a UCI en Chile	*Reportados en ensayos clínicos:* Dolor en sitio de inyección, eritema, hinchazón, Cefalea, fatiga, mialgias, náuseas	Autorizado para comercialización y uso en 21 países	Entre 10,30 y 29,75 USD
Sputnik V (Instituto Gamaleya)	Vector Viral	10^{11} partículas del virus 2 dosis Días 0 y 21	-18°C formulación líquida 2-8°C liofilizado	91,4% 7 días luego de la 2nda dosis	100% 21 días luego de la 2nda dosis	Fiebre, dolor de cabeza, reacción local en el lugar de la inyección	Autorización de comercialización y uso en 62 países	Entre 3,00 y 10,00 USD
Ad26.CoV2.S (Janssen)	Vector Viral	$5x10^{10}$ partículas del virus. 1 Dosis	-20 °C, 2-8°C por 3 meses	72% en Estados Unidos, 66% en América, 57% en Sudáfrica	85% después de 28 días 100% luego de 49 días	*Reportados en ensayos clínicos:* Dolor en el luhar de inyección, dolor de cabeza, fatiga, fiebre *Muy raros:* Eventos trombóticos y trombocitopenia	Autorización de comercialización de emergencia 17países	Entre 8,50 y 10,00 USD
BBIBP-CorV (Sinopharm)	Virus Inactivado	4 µg 2 dosis Día 0 y 21	2-8°C	79% a 86%	Desconocido	No reportado	Autorización de comercialización de emergencia en 20 países	Entre 18,60 y 44,00 USD

1. Información recopilado de reportes de farmacovigilancia de ESAVI para la región de Latinoamérica.
2. Información de precios tomada de: UNICEF **COVID-19 Vaccine Market Dashboard**. https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard

Tabla adaptada y actualizada de: Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. JAMA. Published online February 26, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3199

Extraído de: https://twitter.com/DIMEdecisiones/status/1385668675584368641?s=20

Volumen 12, No. 1
Abril 2021
BOLETÍN FARMACOLÓGICO
Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

En Uruguay se están utilizando tres vacunas: la de Pfizer BioNtech, CoronaVac y la vacuna de Oxford AstraZeneca [13].

La eficacia para la prevención sintomática de la infección por SARS Cov 2 reportada por las vacunas disponibles superan el mínimo de 50% establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) Estos datos surgen de los estudios de fase III con la que estas vacunas han sido registradas para su uso en diferentes países. Si bien ya están surgiendo datos de fase IV, es decir de de efectividad en la vida real, aún es necesario seguir conociendo datos que seguirán surgiendo de los estudios de fase III, muchos de los cuales aún siguen en curso [14,15].

Hay aspectos como la duración de la protección, en beneficio en algunos grupos de personas, la eficacia en la prevención de la trasmisión de la infección que aún deben continuar caracterizándose. Seguramente se dará una combinación de información que surja de estudios de fase III y IV. A éstos se agrega, en el dinamismo de esta situación epidemiológica, la necesidad de incorporar nuevas interrogantes sobre la marcha, como por ejemplo la eficacia sobre las variantes de SARS CoV 2 que han surgido.

Por último, y fundamental, se deberá, y se está haciendo, hacer una estricta farmacovigilancia de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). La farmacovigilancia constituye el corazón de la fase IV del desarrollo de los medicamentos y es el mejor momento de caracterizar eventos adversos. Esto se debe a que, como es conocido y como debe ser, las vacunas son los productos biológicos que presentan el mayor balance beneficio riesgo, en el entendido que se utilizan en personas sanas para prevenir el desarrollo de una infección o enfermedad. Las diferentes herramientas de la farmacovigilancia permitirán conocer la frecuencia de ESAVI comunes o dar a conocer ESAVI menos comunes y potencialmente más graves. Esto además es lo que permite gestionar este riesgo, para hacer recomendaciones de uso aún más seguras de las vacunas.

Entre las principales señales que han surgido al momento se destacan la anafilaxia reportada para las vacunas de ARN (Pfizer BioNtech y Moderna) y los eventos trombóticos para las vacunas de vectores virales (Jannsen y AstraZeneca)[16-19].

Las vacunas contra la Covid 19 han puesto en evidencia una vez más la importancia de esta herramienta de prevención primaria. Es necesario que los grandes esfuerzos de investigación y desarrollo que se vienen realizando lleguen equitativa y asequiblemente a todas las personas, en el entendido, quizas nunca más claro, de que los medicamentos son productos de bien social [20,21].

Volumen 12, No. 1
Abril 2021
BOLETÍN FARMACOLÓGICO
Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Dada la velocidad con la que se han desarrollado, la fase IV es la que permitirá continuar caracterizando su efectividad y seguridad, y deben continuar los estudios de fase II y III para responder otras preguntas aún sin respuesta. Antes de terminar de conocer el impacto que las vacunas actualmente disponibles podrán tener, es necesario considerar que existirán, probablemente, futuras generaciones de estas vacunas, y que, además, las plataformas vacunales más innovadoras que se están utilizando actualmente, serán la base para el desarrollo de nuevas vacunas para otras infecciones que aún no cuentan con herramientas de prevención primaria como éstas. El tiempo dará más respuestas.

Bibliografía

1. Brote de enfermedad por coronavirus (Covid 19). Organización Mundial de la Salud (OMS) Disponible en: https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
2. Departamento de Farmacología y Terapéutica. ¿Existe tratamiento específico de la infección Covid -19?: evidencia aún escasa. Boletín Farmacológico Especial Covid 19 Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=253&Itemid=85
3. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Aspectos Farmacoterapéuticos. Boletín Farmacológico Especial Covid 19 Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=248&Itemid=85
4. Scasso C, Medina J. Desafíos de las publicaciones científicas en la pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Rev Méd Urug 2020; 36(3):316-321
5. Tamosiunas G. La farmacología en tiempos de la pandemia del PIENSO, LUEGO DECIDO QUE PRESCRIBO, COMO RAZÓN DE MI EXISTENCIA. Boletín Farmacológico. Especial Covid 19. Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=251&Itemid=85
6. Wu, A. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe. 27, 325–328 (2020).
7. Barrios P. Inmunoprofilaxis. Vacunas. En: UdelaR. Facultad de Medicina. Departamento de Bacteriología y Virología. Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2 ed. Montevideo:Oficina del Libro FEFMUR, 2006:593-5.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Active and passive immunization Red Book. 2016: 1-101.
9. Savio E, Celi A, Sartori G, Vázquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología (API 2017).
10. Covid 19 vaccine development pipeline gears up. The Lancet. 2020; 395:1721-1752.
11. Calina D, Docea A, Petrakis D. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). International Journal of Molecular Medicine. 2020;46: 3-16.

12. Dong Y, Dai T, Wei Y. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:237.
13. Ministerio de Salud Pública. Preguntas/aspectos técnicos de las vacunas contra COVID-19 para profesionales de la salud. Disponible en la página web: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/preguntasaspectos-tecnicos-vacunas-contra-covid-19-para-profesionales-salud. Consultado 25/4/21.
14. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2 . Nature. 2020;580:576-577.
15. Boletín #26 Sobre las vacunas en fase III para Covid 19. Disponible en: http://pensamiento.unal.edu.co/fileadmin/recursos/focos/medicamentos/docs/ACTUALIZACION_DIME_COVID-Boletin__26.pdf
16. OPS/OMS. Información regional y global consolidada sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización /ESAVI) contra la COVID-19 y otras actualizaciones. Disponible en: http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/04/Actualizacio%C3%ACn-ESAVI-Vacunas-COVID-11-de-ABRIL.pdf Consultado: 25/4/21.
17. Food and Drug Administration. FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough Consultado el 25/4/21.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-actualizacion-sobre-el-riesgo-de-trombosis/ Consultado el 25/4/21.
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 4to. informe de Farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/4o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/ Consultado el 25/04/21.
20. Seminario virtual en Udelar. Vacunas contra Covid 19: ¿Las habrá? ¿Cuándo? ¿Para quiénes? Link youtube: https://youtu.be/VTcvjKWkQy0
21. OMS. Colaboración para un acceso equitativo mundial a las vacunas contra Covid 19. Disponible en: https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax

Volumen 12, No. 1
Abril 2021

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"