

Vacunas COVID-19

COVID-19 vaccines

Marta Gabriela Santi¹, Alejandra Ferreyra²

Resumen

A fines del año 2019, un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, causa un importante aumento de casos de neumonía en Wuhan (China), enfermedad que se propagó por todo el mundo obligando a la OMS, en febrero del año 2020 a declarar estado de pandemia. El desarrollo de las vacunas para el SARS-CoV-1 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio facilitó el camino para el rápido desarrollo de la vacuna COVID-19. El principal objetivo de la vacuna SARS-CoV-1 y MERS fue la proteína de pico de superficie, también presente en la proteína análoga del SARS-CoV-2, uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) e, induciendo esta la fusión de membrana, los anticuerpos se unen al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga del SARS-CoV-2. De este modo se puede prevenir la unión a la célula huésped y neutralizar el virus, y este mecanismo es el objetivo en el desarrollo de las vacunas contra el COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, pandemia, inmunización, vacuna RNA, vacuna DNA, vacunas COVID-19.

Abstract

In 2019, a new coronavirus, SARS-CoV-2, causes a significant increase in cases of pneumonia in Wuhan China, this disease spread throughout the world forcing the WHO, in February 2020, to declare a state of pandemic. Due to the development of the vaccines for SARS-CoV-1 and the Middle East respiratory syndrome, the development of the covid-19 vaccine increased. The main target of the SARS-CoV-1 and MERS vaccine was: the surface spike protein also present in the Analogous protein of SARS-CoV-2 by binding to the receptor for angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) and inducing membrane fusion, the antibodies bind to the receptor-binding domain (RBD) of the spike protein of SARS-CoV-2 and can prevent binding to the host cell and neutralize the virus. This mechanism being the objective in the development of vaccines against covid-19.

Keywords: COVID-19, pandemic, immunization, RNA vaccine, DNA vaccine.

Alergia e Inmunología Clínica 2021;40(1):010-014

Introducción

El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) es una de las intervenciones sanitarias más efectivas en cuanto a prevención desde 1974.

Hace 19 años, la última semana de abril fue declarada la SEMANA MUNDIAL DE LA INMUNIZACIÓN por la OMS, permitiendo que 6 enfermedades prevenibles fueran erradicadas de América. Este año el foco está puesto en evitar las complicaciones graves de la COVID-19.

Desarrollo de una vacuna

Desarrollar una vacuna es un proceso que lleva de 10 a 15 años, involucra a organizaciones públicas y privadas, con procesos reglamentados y estandarizados. Desde principios del siglo XX, tras algunos eventos desafortunados con ensayos de vacunas contra la poliomielitis, viruela y difteria, cada país cuenta con organismos reguladores y supervisores, tal como la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), regidas por un Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, si bien en 1953 se creó el primer Reglamento Alimentario, recién en

1992 se unificaron las actividades regulatorias en un solo ente, la ANMAT, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación.

Antes de autorizar la administración de una vacuna, su desarrollo se somete a distintos ensayos a fin de asegurar su **eficacia** (capacidad para producir el efecto deseado) y **eficiencia** (concepto referido al rendimiento de los medios y desarrollo para conseguir el objetivo).

El puntapié inicial lo da la identificación del antígeno capaz de provocar respuesta inmune. Esta fase de investigación básica se desarrolla íntegramente en el laboratorio, y dura entre 2-4 años.

Las etapas preclínicas (1-2 años) corresponden a estudios en cultivos celulares y pruebas en animales, evaluando la capacidad inmunógena y seguridad de la vacuna. Si la respuesta es la adecuada y se muestran elementos de seguridad que permitan prever resultados favorables en humanos y estimar las dosis iniciales, se continúa hacia la fase clínica con controles de seguridad y eficacia, cada vez más rigurosos a medida que se progresa en el desarrollo. Generalmente involucran a sectores privados, quienes deben presentar la solicitud de investigación a los entes gubernamentales correspondientes, justificando la necesidad y explicando los procesos y resultados obtenidos a la fecha, dependiendo de su autorización para proseguir el desarrollo.

Seguidamente se inician estudios clínicos en humanos. La **fase I**, en pequeños grupos de voluntarios, sanos, adultos jóvenes (aun si está dirigida a niños), es abierta y tiene como objetivo evaluar la seguridad y determinar tipo y alcance de la respuesta inmunológica. La **fase II**, con ensayos aleatorios y controlados, abarca a un grupo más amplio de personas con las mismas características de la población objetivo, algunos de los cuales pueden pertenecer a grupos de ries-

1. Especialista en Infectología.

2. Especialista en Alergia e Inmunología.

Correspondencia: Marta G. Santi. infectologia.martasanti@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Recibido: 27/03/2021 | Aceptado: 19/05/2021

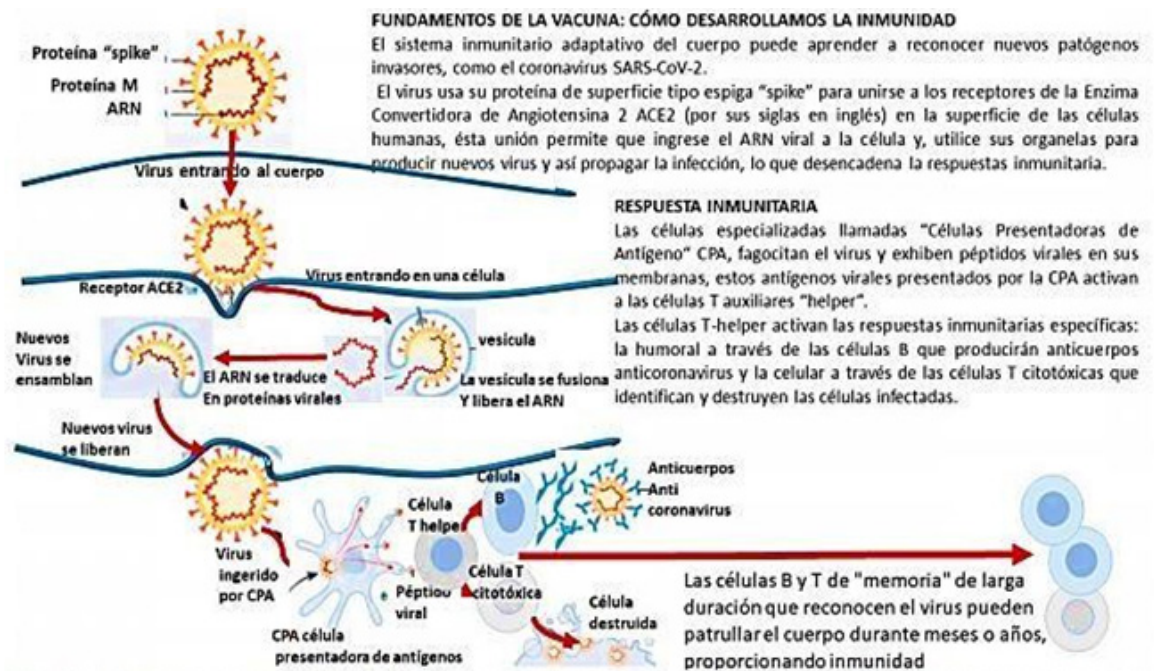


Figura 1. Esquema simplificado del desarrollo de inmunidad que se pretende alcanzar con una vacuna. Tomado de: Sterin Prynck AE. Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso. *Rev Hosp Ital B Aires* 2020;40(2):63-75.

go de la enfermedad a prevenir, amplían conocimientos de la etapa anterior, además de dosis propuestas, método de aplicación y programa de vacunación. Aquellas que avancen, se aplican (**fase III**) a poblaciones aleatorias en doble ciego, lo cual permite demostrar efectos secundarios poco usuales y prueba la eficacia en cuanto a prevención, producción de anticuerpos u otro tipo de respuesta inmunológica relacionada. Esta fase III generalmente se realiza en muchos países, en varias localidades, para validar la eficacia en diferentes grupos poblacionales. Aun superadas estas fases, todas son supervisadas en el momento de su fabricación, almacenamiento y distribución.

En ocasiones pueden continuarse los ensayos en la **fase IV** para proporcionar información adicional y otros posibles usos.

Posteriormente se someten a los controles de eficacia y seguridad previas a la autorización de los entes regulatorios, quienes posteriormente deben continuar el seguimiento estricto mientras esté vigente su uso.

Los sistemas nacionales de farmacovigilancia recogen las notificaciones voluntarias de efectos adversos que se atribuyen a vacunas. En nuestro país, y dependiente de la ANMAT, funciona el registro ESAVI (efectos adversos supuestamente atribuidos a vacunas e inmunización).

Promover una nueva vacuna puede responder al objetivo de proteger a la población de alguna enfermedad, introducir una nueva formulación de una vacuna preexistente, o una combinación que permita que vacunas individuales sean aplicadas en el mismo momento, o a un preparado con nueva vía de administración, todo dependiendo de los posibles efectos secundarios, ampliación en la cobertura o facilidad en la administración. La decisión de agregarla al Calendario Anual de Inmunizaciones se basa en principios dictados por el SAGE (Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunizaciones) dependiente de la OMS.

Las vacunas contra la COVID-19 no escapan a las rigurosas normas dispuestas por los organismos internacionales y

nacionales. En los ensayos se han incluido a personas de una amplia gama de edades, de ambos sexos y de distintos orígenes étnicos, e incluso a quienes presentan enfermedades, donde los resultados indicaron alta efectividad y seguridad en todos los grupos poblacionales.

En vista de la situación actual, parecen ser nuestra solución. En 2020, líderes mundiales, gobiernos, organizaciones sanitarias y filántropos pusieron en marcha el **ACT** (*Acelerador ACT*), marco de colaboración para el desarrollo y producción de pruebas diagnósticas, tratamientos, vacunas contra la COVID-19, y el acceso equitativo a los mismos. La OMS se centra en el acceso y la asignación justa y equitativa. La mayoría de los programas de inmunización focalizan en la protección de personal sanitario, adultos mayores, personas con factores de riesgo, con requerimiento de 2 dosis del mismo producto para la cobertura óptima, aunque puede variar según las nuevas evidencias que se presenten.

El objetivo de las vacunas contra COVID-19 es generar una respuesta inmune para bloquear el virus o eliminarlo sin causar enfermedad. La inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 está integrada por la respuesta inmunitaria humoral (anticuerpos neutralizantes) e Inmunidad celular (proliferación de células T CD4 y CD8). Esta acción inmunológica induce anticuerpos contra la proteína S del virus¹ (**Figura 1**).

Existen diferentes estrategias o plataformas que se utilizan para el desarrollo de vacunas COVID-19:

1. **Vacunas inactivadas.** Se producen cultivando el virus SARS-CoV-2 en cultivo celular y luego se inactiva con formaldehído o calor perdiendo su capacidad de replicación.
2. **Vacunas vivas atenuadas.** Se realiza mediante el desarrollo de versiones debilitadas genéticas del virus. Actualmente en estudio.
3. **Vacunas de proteínas recombinantes.** Están compuestas por proteínas virales que se han expresado en uno o varios sistemas
4. **Vacunas de vector replicación incompetente.** Estas vacunas utilizan un vector de virus diferente que ha sido diseñado para no replicarse, pero para expresar la proteína viral.

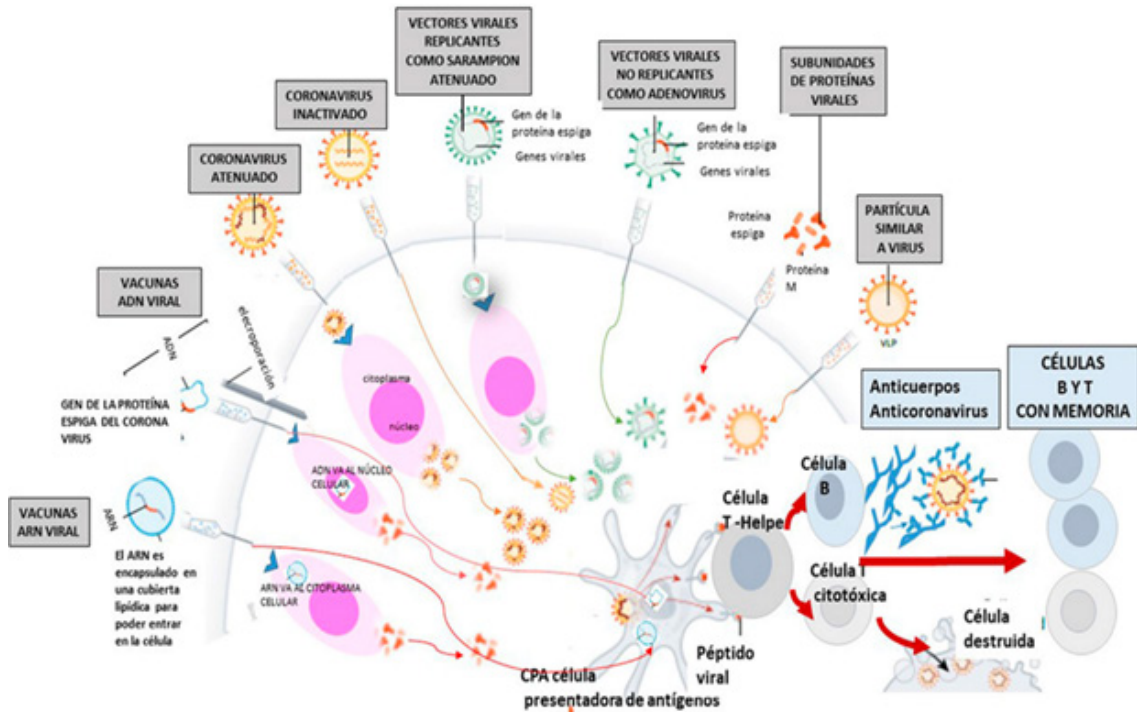


Figura 2. Esquema representativo de las diferentes estrategias y plataformas vacunales en curso, resumen del mecanismo de acción de las diferentes estrategias en desarrollo. Tomado de: Sterin Prync AE. Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso. *Rev Hosp Ital B Aires* 2020;40(2):63-75.

5. **Vacunas de vector con capacidad de replicación.** Derivan de cepas de virus atenuados; dan una respuesta más fuerte.
6. **Vacunas con vectores de virus inactivados.** Estos vectores son más seguros porque no pueden replicarse en el huésped inmunosuprimido.
7. **Vacunas ADN.** Contienen ADN plasmídico, debiendo ingresar al núcleo para ser transcrita por el ARNm, generar la proteína y lograr una respuesta inmune².
8. **Vacuna ARN.** Son las primeras para el virus SARS-CoV-2 y representan un enfoque nuevo. El ARNm con nucleótidos modificados está formulado en nanopartículas lipídicas que posibilitan la entrada del ARN no replicante a las células huésped para dirigir la expresión transitoria del antígeno S del SARS-CoV-2. El ARNm codifica una proteína S anclada a la membrana y de longitud completa con 3 mutaciones puntuales en la hélice central. La mutación de estos dos aminoácidos a prolina bloquea la proteína S. La vacuna genera respuesta tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular. Por este mecanismo actúan las vacunas de laboratorios Pfizer/BioNTech y Moderna, autorizadas por la unión Europea en febrero 2021, no disponibles por ahora en Argentina³.

Actualmente en nuestro país se están aplicando 3 de las vacunas disponibles y autorizadas para el uso, a saber:

Sputnik V Gam-COVID-Vac

Plataforma. En base a adenovirus recombinante, esto es, un virus modificado genéticamente. Es el virus del resfrío común. Se corta la secuencia de ADN por lo cual pierde su capacidad de replicarse y causar enfermedad. Del virus SARS-CoV-2 se extrae la información que codifica para la proteína S o *spike*, que es la que se une al receptor ACE 2 en la célula

humana, y se fusiona al material genético del ADN recombinante. Al inocularlo mediante la vacunación se une al receptor, se internaliza en un endosoma, se libera la información genética, llega al núcleo, no se integra a nuestro ADN, queda como episoma, se transcribe y se forma un ARNm que sintetiza la proteína *spike* dentro del citoplasma y se presenta en la superficie celular unida al CMH tipo I. Allí lo presenta a los LT CD8. Otros fragmentos salen de la célula e impactan otras células presentadoras de antígenos (CPA) que presentan los antígenos en el contexto del CMH tipo II a los LT CD4 que liberan IFN γ , IL2 y FNT, o sea citoquinas tipo Th1. Estas estimulan a las CPA, a los LB para que se transformen en células plasmáticas formadoras de anticuerpos específicos anti proteína S (anti-RBD). Se logra así una respuesta humoral y celular con linfoproliferación de CD8 y CD4, y aumento de IFN α .

Origen. Rusia. Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología Gamaleya.

Dosis. Dos componentes. La primera con rAd26 y la segunda con rAd5 (2 diferentes tipos de adenovirus recombinante)

Frecuencia entre componentes: Veintiún días.

Eficacia determinada en ensayos preliminares: 91,6%.

Almacenamiento: -18°C .

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a cualquier componente; enfermedades agudas graves o exacerbación de enfermedades crónicas. La segunda dosis no debe aplicarse en pacientes con reacción anafiláctica con la primera dosis.

Precauciones. Enfermedad febril aguda grave; trombocitopenia y trastornos de la coagulación; epilepsia no controlada u otro trastorno neurológico progresivo.

Covishield Oxford-AstraZeneca

Plataforma. Vector viral no replicativo* (adenovirus recombinante de chimpancé). Producido mediante técnicas de re-

TABLA 1. Eventos relacionados.

| | Sputnik | Covishield | Sinopharm |
|---|--------------|-------------|------------|
| Fiebre, mialgias, artralgias, astenia | 8210 (33,25) | 602 (33,15) | 8 (3,8%) |
| Cefaleas, mialgias, artralgias, astenia | 9497 (38,1%) | 992 (44,6%) | 54 (25,7%) |
| Fiebre | 2065 (8,3%) | 71 (3,89%) | 19 (9,04%) |
| Reacciones parestésicas y/o adenopatías locales | 2306 (9,3%) | 43 (2,36%) | 8 (3,8%) |
| Alergia leve/moderada | 362 (1,46%) | 19 (10,4%) | 23 (10,9%) |
| Anafilaxia | 5 (0,02%) | | 1 (0,47%) |
| Odinofagia | | 5 (0,27%) | |
| Trombocitopenia inmune | | 2 (0,008%) | |
| Síntomas gastrointestinales con o sin fiebre | 1447 (5,98%) | 30 (1,64%) | 14 (6,6%) |

TABLA 2. Eventos indeterminados.

| | Sputnik | Covishield | Sinopharm |
|----------------------------|-------------|------------|-----------|
| Síndrome de Guillain Barré | 1 (0,004%) | | |
| Anafilaxia | 1 (0,004%) | 1 (0,47%) | 1 (0,47%) |
| Ansiedad por vacunación | 147 (0,59%) | 8 (0,43%) | 21 (10%) |

combinación de ADN que expresa la proteína S del SARS-CoV-2 para generar la respuesta inmunológica tanto celular como humoral.

Contiene: L histina, hidrócloruro de L histina, cloruro de magnesio, hexahidrato, polisorbato 80, etanol, cloruro de sodio, edetato disódico.

Origen. *Serum Institute*, India, en colaboración con la Universidad de Oxford y AstraZeneca en el contexto de una transferencia de tecnología.

Dosis: dos

Frecuencia entre dosis: 8-12 semanas

Eficacia determinada en ensayos preliminares: 76% luego de la segunda dosis.

Almacenamiento: 2°C a 8°C. Más estable, no necesita ultracongelación.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a cualquier componente. Contraindicación para la segunda dosis: reacción anafiláctica con la primera dosis.

Precauciones. Enfermedad febril aguda grave; trombocitopenia y trastornos de la coagulación⁵.

Sinopharm

Plataforma. Virus inactivado. Esta tecnología se usa desde 1950 en vacunas contra la polio, rabia y hepatitis A. Sus efectos ya son conocidos. Se aísla el virus, se lo replica en células VERO. Se lo inactiva con β propiolactona, que permite que el virus pierda la infectividad conservando la inmunogenicidad y generando respuesta inmune no solo a la proteína de pico sino también a otros componentes del virus.

Origen. Beijing Institute of Biological Products, República Popular China.

Dosis: 2

Frecuencia entre dosis: 21- 28 días

Eficacia: 79,34% después de 14 días de la segunda dosis.

Almacenamiento: 2°C a 8°C

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a cualquier componente; exacerbación de enfermedades crónicas, que impliquen

TABLA 3. Error programático.

| | Sputnik | Covish'd | Sinopharm |
|-----------------------------------|------------|----------|------------|
| Administración previa de plasma | 1 (0,004%) | | 1 (0,47%) |
| Componente 2 como 1ª dosis | 8 (0,32%) | | |
| Embarazo | 10 (0,04%) | | |
| Error en zona de aplicación | 3 (0,01%) | | |
| Vacunación sin respetar intervalo | 2 (0,1%) | | |
| Lactancia | 10 (0,04%) | | |
| Edad de administración | | | 46 (21,9%) |
| Doble dosis | | | 1 (0,47%) |
| Otros * | 290 (%) | | 4 (1,9%) |

*: COVID-19 activo previo a la vacunación, inmunosuprimido, no respetaron intervalo mínimo, coadministración con otra vacuna, embarazo y lactancia previa autorización, etc.

TABLA 4. Eventos no relacionados con la vacunación (coincidentes).*

| | Sputnik | Covishield | Sinopharm |
|----------|-------------|------------|-----------|
| | 166 (0,67%) | | |
| COVID 19 | | | 1 (0,47%) |

*: Traumatismo de cráneo previo a la vacunación; faringitis; infección aguda COVID-19, muerte súbita origen cardiológico, herpes zoster, hiperglucemia, tromboembolismo pulmonar, hipertensión arterial, infección urinaria, epistaxis, hematuria, síndrome de Guillain Barré, síndrome coronario agudo, cataratas, cólico renal, epilepsia, atelectasia, neumonía adquirida en la comunidad, radiculopatía por compresión medular.⁷

compromiso del estado general. **Contraindicación para la segunda dosis:** reacción anafiláctica con la primera dosis.

Precauciones. Enfermedad febril aguda grave; trombocitopenia y trastornos de la coagulación; epilepsia no controlada u otro trastorno neurológico progresivo.

En el 10° Informe de Vigilancia de Seguridad en Vacunas (2 de abril de 2021) realizado por profesionales de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI) en conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) dependientes del Ministerio de Salud de la Nación, se reportan 26.721 Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunas e Inmunizaciones (ESAVI) posteriores a la vacunación tras la aplicación de 2.541.362 dosis (Sputnik V 1.450.974; Covishield 519.384 y Sinopharm 571.004) registradas en el Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NoMiVac) hasta el 16 de marzo de 2021. El 99,2% de los eventos fueron leves y moderados y el 0,73% necesitó internación⁶ (Tablas 1, 2, 3 y 4).

No concluyentes. Sputnik: pericarditis aguda, aborto del 1er trimestre 2 (0,008%).

Sin datos clínicos. Sputnik: 124 (0,5%). Covishield: 6 (0,32%). Sinopharm: 2 (0,95%).

En análisis: Sputnik: 123 (0,5%). Covishield: 34 (1,86%). Sinopharm: 7 (3,3%).

Consideraciones especiales

Desde la DiCEI se han descripto los lineamientos técnicos para cumplir correctamente con la campaña de vacunación de este año. Las personas a vacunar se priorizarán según el riesgo de exposición y función; el riesgo de enfermedad grave; y según los criterios de vulnerabilidad. La vacunación en grupos de riesgo (personas que viven con VIH, pacientes trasplantados de órganos sólidos o en lista de espera) se mantienen en consideración según el nivel de exposición y el grado de riesgo, individualizando cada caso y valorando el beneficio que puede ofrecer.

En caso de personas que cursen infección aguda por COVID-19, se recomienda postergar la aplicación de la primera dosis, entre 3-6 meses posterior al alta clínica. En aquellos que han padecido la enfermedad, actualmente se recomienda diferir la aplicación 3-6 meses posteriores al alta, según la evidencia de la baja tasa de reinfecciones y la disponibilidad limitada de vacunas. Aquellos con exposición conocida a casos confirmados, deben aplazar la vacunación hasta finalizar el período de aislamiento⁸.

La administración conjunta con otras vacunas del Calendario Nacional de Vacunación no ha sido evaluada. Por lo tanto, se recomienda diferir 14 días la aplicación de otras, salvo potencial riesgo (tétanos, rabia, etc.).

Aquellos que han recibido plasma de convalecientes o anticuerpos monoclonales como parte del tratamiento, se recomienda posponer la aplicación hasta 90 días. No se dispone de datos sobre la intercambiabilidad entre las diferentes vacunas contra la COVID-19, por lo que, a la fecha, se recomienda completar el esquema con la misma vacuna que se inició.

Las vacunas ChAdOx1-S (como AstraZeneca y Covishield*), corresponden a la misma vacuna elaboradas por transferencia de tecnología de distinto laboratorio productor. Por lo cual, en esa situación, no se trataría de “intercambiabilidad de productos” sino de productores, lo que permite combinarlas en su utilización.

Estas recomendaciones quedan sujetas a actualización a medida que se disponga de más información.

Bibliografía

1. <https://www.intramed.net/98021>
2. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna>
3. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-immune-response-following-infection&search=vacuna+covid.&topicRef=129849&anchor=H1575856513&source=see_link#H1575856513
4. https://www.seicap.es/informe-de-farmacovigilancia-vacunas-covid-19-2-_95841.pdf
5. <https://sputnikvaccine.com/esp/>
6. <http://www.sinopharm.com/en/s/1395-4173-38923.html>
7. https://www.seruminstitute.com/product_covishield.php
8. <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>