



**MBA 2020**

**Evaluación de las plataformas tecnológicas de vacunas de COVID-19 y su capacidad de implementación por las diferentes economías para minimizar el impacto de la pandemia**

**Alumno: Sebastian Comellas**

**Tutor: Augusto Pich Otero**

**Año: 2021**

**Lugar: Buenos Aires**

## Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional y por alentarme siempre hacer todo aquello que me haga feliz.

A todos aquellos que, en 23 años de industria farmacéutica, de manera generosa y desinteresada contribuyeron a formar el profesional que soy hoy.

A Augusto Pich Otero por guiarme y acompañarme en el proceso de escribir esta tesis.

A Emma por su paciencia eterna y por estar siempre a mi lado.

## Resumen Ejecutivo

La pandemia de COVID-19 evidenció una falta de acceso equitativo a las vacunas a nivel mundial, siendo las vacunas la principal herramienta terapéutica para minimizar los impactos de la pandemia y finalizar la misma. Sin un acceso equitativo a las vacunas alrededor del mundo y en especial en los países, regiones y economías menos desarrolladas, la finalización de la pandemia parece ser un objetivo utópico.

La metodología de estudio es exploratoria en función de información disponible a la fecha sobre la pandemia y con el objetivo de evaluar las tres principales plataformas tecnológicas disponibles para producir vacunas de COVID-19 (vacunas inactivadas, de ARN mensajero y vectores no replicativos), las capacidades de las diferentes economías (desarrolladas, en vías de desarrollo y subdesarrolladas) para hacer frente a la pandemia mediante planes de inmunización masiva y finalmente combinar ambas evaluaciones para entender cuál es la mejor combinación plataforma tecnológica-economía para minimizar y finalizar los efectos de la pandemia en una economía, región o país determinado. En función del inmenso volumen de información generado día a día sobre la pandemia, el objetivo final de la presente tesis es que sea utilizada de base para evaluaciones posteriores en función de información actualizada y, en consecuencia, permitan utilizar de manera más eficiente los recursos disponibles a nivel mundial.

Los resultados muestran que las plataformas innovadoras que surgieron en los últimos años como las vacunas de ARNm y vectores no replicativos, tienen ventajas sobre tecnologías más clásicas como las vacunas inactivadas en un contexto de pandemia y que las diferentes economías cuentan con capacidades muy diferentes para enfrentar una pandemia. En este sentido, es fundamental fortalecer las capacidades de los países en vías de desarrollo con potencialidad de producir vacunas localmente y mejorar los mecanismos de provisión y accesibilidad en países subdesarrollados dado que ninguna pandemia podrá finalizar en la medida que no haya un acceso equitativo de vacunas a nivel mundial.

## Palabras clave

Pandemia, COVID-19, vacunas, plataforma tecnológica y accesibilidad.

# Índice

## Tabla de contenido

Agradecimientos.....	2
Resumen Ejecutivo .....	3
Palabras clave .....	3
Índice.....	4
Capítulo I- Introducción.....	6
I.1) Objetivo de la tesis.....	7
I.2) Metodología de estudio.....	8
I.3) Estructuración de la tesis.....	8
Capítulo II- Marco teórico .....	10
II.1) Plataformas tecnológicas utilizadas para producir vacunas comerciales contra COVID-19 .....	10
II.2) Requerimientos para el registro y comercialización de vacunas .....	16
II.3) La industria de vacunas a nivel mundial y mecanismos de provisión.....	20
Capítulo III- Marco empírico.....	25
III.1) Evaluación y cuantificación de los diferentes atributos de las plataformas tecnológicas utilizadas para producir vacunas comerciales contra COVID-19 .....	25
III.1.1) Eficacia.....	26
III.1.2) Seguridad (perfil de reacciones adversas).....	29
III.1.3) Precio.....	30
III.1.4) Esquema de vacunación (cantidad de dosis) .....	32
III.1.5) Rango etario de aplicación.....	32
III.1.6) Condiciones de conservación.....	33
III.1.7) Factibilidad de realizar transferencia de tecnología.....	35
III.1.8) Inmunidad vectorial .....	37
III.1.9) Factibilidad de combinar con otras vacunas de COVID-19 .....	38
III.1.10) Facilidad de iniciar la producción en un contexto de pandemia y/o adaptar la composición de la vacuna ante la aparición de variantes .....	39
III.2) Matriz comparativa entre las diferentes plataformas tecnológicas de vacunas de COVID-19.....	41
III.3) Evaluación de las capacidades de los diferentes tipos de economías para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva .....	44

III.3.1) Disponibilidad de Agencias Reguladoras funcionales.....	45
III.3.2) Disponibilidad de mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria .....	47
III.3.3) Disponibilidad de instituciones científicas y universidades proveedoras de know-how sobre vacunas .....	49
III.3.4) Disponibilidad de una industria farmacéutica desarrollada .....	51
III.3.5) Mecanismos utilizados para la adquisición de vacunas de COVID-19 .....	53
III.3.6) Disponibilidad de un sistema de cadena de frío desarrollado .....	55
III.4) Matriz comparativa de las capacidades de los diferentes tipos de economías para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva .....	58
Capítulo IV- Conclusiones.....	60
Bibliografía.....	67
Anexos.....	71
Anexo 1- Compañías productoras de vacunas alrededor de mundo.....	71
Anexo 2- Agencias Reguladoras de referencia en vacunas para OPS .....	74
Anexo 3- Listado y frecuencia de eventos adversos de las vacunas de Sinopharm, AstraZeneca/Oxford y Moderna .....	75

## Capítulo I- Introducción

El brote de un cuadro similar a la neumonía iniciado en la ciudad de Wuhan, República Popular de China en diciembre de 2019, donde se identificó al coronavirus como agente etiológico del mismo, terminó derivando en la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 cuando el brote había alcanzado casi todas las latitudes del planeta (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Con 233.000.000 de casos confirmados y 4.770.000 muertes a nivel mundial en la cuarta semana de Septiembre de 2021 (Organización Mundial de la Salud, 2021), la pandemia de coronavirus ha tenido impacto en múltiples aspectos de nuestra vida, no solo el sanitario, que han afectado negativamente en la calidad de vida de la población a nivel mundial.

El abordaje terapéutico de la pandemia tiene dos aspectos fundamentales. El primero que apunta al tratamiento inespecífico de la sintomatología generada por el cuadro infeccioso debido al coronavirus como, por ejemplo, el uso de antipiréticos para reducir la fiebre y el segundo que apunta al tratamiento específico del agente etiológico causante de la enfermedad, es decir, el coronavirus. En relación a este último aspecto, aunque en el pasado se han realizado numerosas investigaciones y estudios a nivel mundial sobre coronavirus, al momento del inicio del brote, no se disponía de antivirales, sueros (inmunización pasiva) o vacunas (inmunización activa) desarrollados contra coronavirus que permitieran hacer frente a la pandemia. Estas tres herramientas terapéuticas descritas anteriormente con un alcance más específico sobre el coronavirus, se consideran las más indicadas para hacer frente a cualquier enfermedad viral, no solo la causada por coronavirus.

Mientras que, en general, los antivirales y sueros se utilizan sobre las personas infectadas una vez que la infección ya ha sido adquirida, las vacunas tienen un efecto preventivo al aplicarse sobre personas sanas con el objeto de evitar el contagio y/o disminuir el impacto de la enfermedad, si la misma fue adquirida a pesar de haber sido vacunado. Siendo la vacunación la segunda intervención sanitaria más exitosa de la historia para mejorar las condiciones sanitarias y de calidad de vida de la población después de la potabilización del agua, haber contribuido a erradicar del planeta a enfermedades como la Viruela y reducido drásticamente la prevalencia de muchas otras enfermedades infectocontagiosas, pareciera ser sin lugar a duda la herramienta más adecuada para combatir la presente pandemia de coronavirus.

Hay antecedentes en las dos últimas décadas de brotes causados por coronavirus. El primero, dio lugar al síndrome respiratorio agudo grave (SARS por su sigla en inglés) en Asia en febrero de 2003, el cual es una enfermedad respiratoria viral causada por el SARS-CoV. Según la OMS, 8.098 personas enfermaron y 774 murieron en todo el mundo. El brote se llegó a extender por Asia, Europa y América, antes de ser contenido en Julio de 2003. El segundo, dio lugar al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por su sigla en inglés) en Arabia Saudita en abril de 2012, el cual es una infección respiratoria viral por el MERS-CoV. Se estima que más de 1.000 personas se infectaron en todo el mundo y menos de 400 murieron. En relación al desarrollo de vacunas contra el SARS y MERS, aunque hubo instituciones públicas, universidades y compañías farmacéuticas que trabajaron intensamente en el desarrollo vacunas para ambos síndromes, el limitado alcance que tuvieron los brotes, el corto periodo de duración y rápida contención y desaparición, generaron que los desarrollos en curso quedaran trancos. Como consecuencia, al inicio del brote de SARS-CoV-2 en diciembre de 2019, no se disponía de vacunas contra coronavirus aprobadas en ningún país del mundo. Sin embargo, hay que resaltar que los desarrollos antes mencionados realizados durante los brotes de SARS y MERS, proveyeron buena parte de know-how que permitió el desarrollo y la aprobación en tiempo record de las diferentes vacunas de SARS-CoV-2 a partir de finales de diciembre de 2020.

### **I.1) Objetivo de la tesis**

Por medio de la presente tesis se busca responder las siguientes preguntas principales de investigación:

1. ¿Cuál/es plataformas tecnologías disponibles para producir vacunas de COVID será/serán las más adecuadas para disminuir el impacto sanitario y finalizar la pandemia?
2. ¿Cuáles son las capacidades con las que cuenta cada economía para hacer frente a la pandemia en función de una vacunación masiva?
3. ¿Cuál es la mejor combinación plataforma tecnológica de vacunas de COVID- capacidades para disminuir el impacto sanitario y la finalización de la pandemia en cada economía?

Ligadas a las tres preguntas principales de investigación, se busca también responder preguntas específicas de investigación:

1. ¿Se debe focalizar en las nuevas plataformas tecnológicas que prometen ser más efectivas y seguras (por ejemplo, ARNm, y vectores no replicativos) relegando tecnologías más clásicas pero probadas (por ejemplo, vacunas inactivadas)?
2. ¿Darán lugar las vacunas en base a ARNm a una nueva revolución industrial en la producción de vacunas, mejorando la disponibilidad de dosis y acelerando la finalización de la pandemia?
3. ¿Qué plataformas tecnológicas de vacunas deberían adoptar los diferentes tipos de economías en función de las capacidades que disponen de cara a realizar transferencias de tecnologías para producir vacunas localmente?
4. ¿Cómo impactaron los mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria en la disponibilidad oportuna de vacunas de COVID-19?
5. ¿Cuál es el impacto en la finalización de la pandemia de los mecanismos de provisión utilizados por los países para adquirir vacunas de COVID-19?

En consecuencia, los objetivos de la presente tesis son evaluar las diferentes tecnologías disponibles para producir vacunas de COVID-19 y contrastarlos con las capacidades disponibles en los diferentes tipos de economías, para encontrar el mejor mix plataforma tecnológica-economía que contribuya en disminuir el impacto sanitario y la finalización de la pandemia y sentar las bases para realizar evaluaciones posteriores en función de información actualizada y, en consecuencia, que permitan utilizar de manera más eficiente los recursos disponibles a nivel mundial. También se evalúa puntualmente la situación de Latinoamérica y Argentina.

## **I.2) Metodología de estudio**

La metodología de estudio de la presente tesis es exploratoria, utilizando principalmente datos secundarios y con el objetivo de que la misma sea utilizada para evaluaciones posteriores, sobre cuál es la mejor plataforma tecnológica de vacuna a ser utilizada en los diferentes tipos de economías en la presente y futuras pandemias, de manera que se puedan utilizar de manera más eficiente los recursos disponibles.

## **I.3) Estructuración de la tesis**

Para poder desarrollar el objetivo del trabajo, la tesis se estructura en cuatro capítulos:



**Capítulo I:** Introducción del tema a evaluar, planteando los objetivos generales y específicos, metodología de estudio utilizada y estructuración de la tesis.

**Capítulo II:** Marco Teórico, se realiza un repaso de las plataformas tecnológicas disponibles para producir vacunas comerciales de COVID-19, los requerimientos para el registro y comercialización de vacunas y los mecanismos de provisión de vacunas al mercado público y privado por las compañías farmacéuticas siendo los mismos, tres aspectos fundamentales ligados a la accesibilidad de vacunas.

**Capítulo III:** Marco empírico, se describe la evaluación realizada, en forma de matriz, de las diferentes plataformas disponibles para producir vacunas de COVID-19 y de las capacidades de los diferentes tipos de economías para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva.

**Capítulo IV:** Exposición de las conclusiones, dando respuesta a las preguntas planteadas y detallando los hallazgos obtenidos como resultado de la evaluación.

## Capítulo II- Marco teórico

En el marco teórico se evalúan tres aspectos fundamentales ligados a la accesibilidad de vacunas que aportan las bases para comprender como se ha realizado la investigación correspondiente a la presente tesis.

En primer lugar, se describen las diferentes plataformas tecnológicas disponibles para producir vacunas comerciales de COVID-19 y las plataformas tecnológicas en investigación que podrían ser potencialmente fuentes de provisión de vacunas pandémicas de COVID-19 a futuro.

En segundo lugar, se describen los requerimientos para el registro de vacunas antes las Agencias Reguladoras y todos los procesos que son necesarios cumplimentar por las compañías farmacéuticas para la comercialización de vacunas. Se describe la situación a nivel mundial, regional y en Argentina.

En tercer lugar, se realiza una introducción a la industria de vacunas a nivel mundial. Se describen los procesos de provisión de vacunas por parte de las compañías farmacéuticas al mercado público y privado, la provisión a Agencias dependientes de Naciones Unidas y el rol de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en este último mecanismo.

### II.1) Plataformas tecnológicas utilizadas para producir vacunas comerciales contra COVID-19

Entre los diferentes trackers disponibles de vacunas de COVID-19, con información sobre las diferentes vacunas desarrolladas que se encuentran en etapa de evaluación de ensayos pre-clínicos, clínicos y aprobadas por Agencias Reguladoras y/o OMS, el tracker de la London School of Hygiene & Tropical Medicine es uno de los más reconocidos y consultados a nivel mundial (COVID-19 vaccine tracker- London School of Hygiene & Tropical Medicine).

En dicho tracker se puede observar las diferentes plataformas tecnológicas que poseen vacunas aprobadas por Agencias Reguladoras/OMS y utilizadas masivamente en planes de vacunación alrededor del mundo a agosto de 2021. Dichas plataformas son:

- **Vacunas inactivadas (8)**
  - Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products (China)
  - Bharat Biotech (India)

- Chumakov Center (Rusia)
- Research Center for Biological Safety Problems (Kazajistán)
- Shifa Pharmed (Irán)
- Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd. (China)
- Sinovac (China)
- Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products (China)
- **Vacunas de ARNm (2)**
  - Pfizer/BioNTech (EE.UU./Alemania)
  - Moderna (EE.UU.)
- **Vacunas de vectores no replicativos (4)**
  - University of Oxford/AstraZeneca (Reino Unido)
  - Gamaleya Research Institute (Rusia)
  - CanSino Biological INC/Beijing Institute of Biotechnology (Canadá/China)
  - Janssen Pharmaceutical Companies (EE.UU.)
- **Vacunas de subunidades (4)**
  - Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical (China)
  - Instituto Finlay (Cuba)
  - Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Cuba)
  - Vector Institute (Rusia)

Además de otras vacunas con las 4 tecnologías descritas arriba, se encuentran en etapa de evaluación preclínica (223 vacunas) y clínica (102 vacunas) un total de 325 vacunas, en base a las siguientes tecnologías:

- Vacunas de ADN
- Vacunas de vectores replicativos
- Vacunas atenuadas
- Virus-like particles
- Otros tipos

A continuación, se realiza una descripción de las 4 tecnologías utilizadas para producir vacunas de COVID-19, que se encuentran aprobadas por Agencias Regulatoras/OMS y utilizadas masivamente en planes de vacunación alrededor del mundo.

## 1. Vacunas Inactivadas

Son vacunas que contienen al virus SARS-CoV-2 inactivados por métodos químicos (beta-propiolactona).

### Antecedentes históricos

El primer antecedente de inactivación de virus con fines de vacuna fue descrito por Salmon y Smith en 1886 inmunizando palomas con un virus similar al cólera muerto por calor, con lo cual demostró al mundo científico que la inmunización con patógenos inactivados puede brindar protección contra enfermedades infecciosas. Las bases de la inmunización con preparaciones de virus inactivados también se establecieron en 1885 con el virus de la Rabia parcialmente inactivado de Louis Pasteur. Sin embargo, el desarrollo de vacunas virales inactivadas de manera masiva se produjo con el desarrollo de las técnicas de cultivo celular que permitieron la replicación de los patógenos virales in vitro y la producción a gran escala de virus como fuente de vacunas inactivadas. Dicho avance se atribuyó a Enders, Weller y Robbins, quienes recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1954 (Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control, 2015, pág. 45).

En relación a las vacunas inactivadas de COVID-19 utilizadas masivamente a nivel mundial durante la pandemia, los principales desarrollos fueron realizados por compañías chinas como, por ejemplo, Sinopharm y Sinovac. Los procesos de desarrollo, producción y control de vacunas suelen ser considerados información confidencial por las compañías farmacéuticas y no suelen ser publicados. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos realizados para demostrar la eficacia y seguridad de las mismas suelen ser publicados en revistas científicas de referencia.

### Mecanismo de acción:

- 1.1 Cuando se inyecta la vacuna, los virus inactivados son captados por las células presentadoras de antígenos que activan la inmunidad humoral, mediada por linfocitos B, los cuales generan anticuerpos contra la proteína de la espiga y neutralizan al virus SARS-CoV-2.
- 1.2 Las células presentadoras de antígenos también activan la inmunidad celular, mediada por linfocitos T, que coordinan la respuesta del sistema inmune y atacan las células infectadas por el virus SARS-CoV-2.

Ventajas: son más seguras que las vacunas atenuadas (en base a virus vivo) ya que el virus SARS-CoV-2 no puede revertir o mutar a formas virulentas y generar la enfermedad.

Desventaja: generan una inmunoreacción más débil, por ende, suelen requerirse refuerzos y pueden necesitar un adyuvante (sustancia que mejora la respuesta inmunológica de las vacunas de COVID-19. Se suelen utilizar como adyuvantes derivados del Aluminio como fosfatos o hidróxidos).

## **2. Vacunas de ARNm**

Son vacunas que contienen el material genético (en este caso ARNm) que codifica para la proteína de la espiga responsable del ingreso del virus SARS-CoV-2 a las células humanas. Tras la vacunación y una vez que la secuencia de ARNm ingresa en las células humanas, utiliza la maquinaria celular para producir la proteína que codifica. El sistema inmunológico reconoce esta proteína y produce una respuesta inmunitaria que puede proteger contra la infección natural.

### Antecedentes históricos

Wolff et al. (Universidad de Wisconsin) publicó en 1990 los primeros resultados exitosos de la utilización de ARNm como vacunas (Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo, 23 de Marzo 1990, págs. 1465-1468). Sin embargo, el gran avance que permitió la utilización terapéutica del ARNm como vacuna se debe a las investigaciones de Katalin Karikó y Drew Weissman sobre las modificaciones de nucleósidos que suprimen la inmunogenicidad del ARN. Dichos hallazgos dieron lugar a dos patentes en Estados Unidos (Estados Unidos Patente nº US8278036B2, 2006) (Estados Unidos Patente nº US8748089B2, 2013) y sentaron las bases de la tecnología de las vacunas de ARNm de COVID-19 de Pfizer/BioNTech y Moderna.

### Mecanismo de acción:

- 2.1. El ARNm que codifica para la proteína de la espiga del virus SARS-CoV-2 se encuentra envuelta en nanopartículas lipídicas que protegen esta frágil macromolécula de las enzimas naturales que hay en el cuerpo cuando se la inyecta.
- 2.2. Cuando se inyecta la vacuna, las nanopartículas se fusionan con la membrana de las células humanas y liberan el ARNm en el citoplasma de las células.
- 2.3. La secuencia de ARNm es traducida para formar las proteínas de la espiga del SARS-CoV-2.
- 2.4. Estas proteínas de la espiga migran a la superficie de las células y son reconocidas por las células presentadoras de antígenos el sistema inmunológico.

2.5. Las células presentadoras de antígenos activan la inmunidad humoral, mediada por linfocitos B, los cuales generan anticuerpos contra la proteína de la espiga y neutralizan al virus SARS-CoV-2 (Kuby, 2007).

2.6. Las células presentadoras de antígenos también activan la inmunidad celular, mediada por linfocitos T, que coordinan la respuesta del sistema inmune y atacan las células infectadas por el virus SARS-CoV-2 (Kuby, 2007).

Ventajas: no involucra agentes infecciosos, se producen más rápido y a menor costo.

Desventaja: la respuesta inmune generada puede no ser tan potente como la inducida con vacunas que contienen el virus completo. Es posible que se requieran múltiples dosis. Pocos antecedentes de comercialización (las vacunas de COVID de Pfizer/BioNTech y Moderna fueron las primeras aprobadas en humanos utilizando esta tecnología).

### 3. **Vacunas de vectores no replicativos**

Son vacunas que contienen el material genético (en este caso ADN) que codifica para la proteína de la espiga dentro de un virus no relacionado que actúa como portador o vector (Adenovirus) del material genético. Una vez en el organismo, los vectores virales no pueden multiplicarse en las células humanas (vectores no replicativos) ya que fueron removidos las secuencias de ADN necesarias para la replicación del virus.

#### Antecedentes históricos

El concepto de vector viral se introdujo en 1972. Jackson et al. generó ADN recombinante del virus SV40 (virus 40 vacuolado de simio) mediante ingeniería genética. Posteriormente, Moss et al. informó del uso del virus vaccinia como vector de expresión génica transitoria en 1982 (Developments in Viral Vector-Based Vaccines, 2014, págs. 624-641).

Los antecedentes de vacunas autorizadas basadas en la tecnología de vectores virales corresponden a vacunas contra el Ébola. VSV-ZEBOV fue aprobada en 2019 en la Unión Europea por la EMA y en Estados Unidos por FDA y Zabdeno/Mvabea aprobada por la EMA en 2020.

En relación a las vacunas de vectores virales de COVID-19 utilizadas masivamente a nivel mundial durante la pandemia, los principales desarrollos fueron realizados por la Universidad of Oxford/AstraZeneca, Instituto Gamaleya y Janssen. Los procesos de desarrollo, producción y control de vacunas suelen ser considerados información confidencial por las compañías farmacéuticas y no suelen ser publicados. Sin embargo, los

resultados de los ensayos clínicos realizados para demostrar la eficacia y seguridad de las mismas suelen ser publicados en revistas científicas de referencia.

Mecanismo de acción:

- 3.1. El ADN que codifica para la proteína de la espiga del virus SARS-CoV-2 se encuentra dentro de un vector de Adenovirus que protege el material genético.
- 3.2. Cuando se inyecta la vacuna, los adenovirus interactúan con las proteínas de la superficie celular y son envueltos por la membrana celular e internalizados.
- 3.3. Una vez en el interior de la célula, el Adenovirus se libera de su envoltura, se dirige al núcleo de la célula y logra introducir el ADN del adenovirus que contiene la secuencia que codifica para la proteína de la espiga.
- 3.4. En el núcleo de la célula, la secuencia de ADN que codifica para las proteínas de la espiga es transcrito a ARNm.
- 3.5. El ARNm sale del núcleo y es traducido en el citoplasma para formar las proteínas de la espiga del SARS-CoV-2.
- 3.6. A partir de aquí que secuencia es la misma que la descrita en el punto 2.4.

Ventajas: produce amplias respuestas inmunitarias que incluyen respuestas de linfocitos B y T.

Desventaja: no está claro si un solo vector se puede utilizar para múltiples aplicaciones de la vacuna, dado que se puede generar respuesta inmune contra el vector disminuyendo la eficacia de la vacuna. A dicho fenómeno, se lo llama inmunidad vectorial.

#### **4. Vacunas de subunidades**

Son vacunas que solamente utilizan las proteínas de la espiga del virus SARS-CoV-2 (solas o formando nanopartículas).

Mecanismo de acción:

- 4.1 Cuando se inyecta la vacuna, las proteínas de la espiga son captados por las células presentadoras de antígenos que activan la inmunidad humoral, mediada por linfocitos B, los cuales generan anticuerpos contra la proteína de la espiga y neutralizan al virus SARS-CoV-2.
- 4.2 Las células presentadoras de antígenos también activan la inmunidad celular, mediada por linfocitos T, que coordinan la respuesta del sistema inmune y atacan las células infectadas por el virus SARS-CoV-2.

Ventajas: poco reactogénicas, es decir, generan pocas reacciones adversas.

Desventaja: suelen requerir refuerzos y adjuvantes para generar una mejor respuesta inmunológica.

## **II.2) Requerimientos para el registro y comercialización de vacunas**

Dentro de los diferentes tipos de medicamentos producidos por las compañías farmacéuticas y fiscalizados por las Agencias Reguladoras a nivel mundial, las vacunas se encuentran históricamente entre los medicamentos más regulados, solo equiparados en la última década por los productos biosimilares. El hecho de que las vacunas sean el tipo de medicamento más regulado a nivel mundial se debe principalmente al hecho que son medicamentos aplicados masivamente a personas sanas, a diferencia de los medicamentos en general que se suele aplicar a personas que poseen algún tipo de patología, y al hecho que suelen aplicarse en rangos etarios muy amplios que van desde las pocas semanas de vida hasta ancianos. El uso tan generalizado de las vacunas para prevenir diferentes enfermedades, hace que estén sujetas a intensos procesos de fiscalización por las Agencias Reguladoras a nivel mundial, tanto en la etapa de evaluación para otorgar la autorización de comercialización (etapa previa a la comercialización), como una vez que están en el mercado aplicándose masivamente (etapa posterior a la comercialización). El hecho de cada lote de vacuna producida por una compañía farmacéutica debe ser liberada previo a su comercialización por la Autoridad Reguladora del país donde se va a aplicar, es un buen indicativo de que tan regulados se encuentra este tipo de medicamento. Este proceso de “liberación lote a lote” se encuentra armonizado a nivel mundial por la mayoría de las Agencias Reguladoras y surge de recomendaciones de la OMS.

La función de las Agencias Reguladoras a nivel mundial, es asegurar que todas las vacunas que se comercialicen cumplan con los atributos de calidad, seguridad y eficacia. Cuando hablamos de calidad, nos referimos a que las mismas sean fabricadas y controladas en función de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP- Good Manufacturing Practices, por su sigla en inglés) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP- Good Laboratory Practice, por su sigla en inglés) y analizadas en función de una monografía de una Farmacopea de referencia o una especificación aprobada por la Agencia Reguladora de cada país. Cuando hablamos de Seguridad, nos referimos a que los beneficios de la vacuna deben sobrepasar a los riesgos de la misma, es decir, debe poseer un perfil de eventos



adversos tolerables para el paciente. Y finalmente por eficacia, nos referimos que la vacuna debe proteger contra el microorganismo/s contra la cual fue diseñada.

Las funciones de las Agencias Regulatoras en relación a la comercialización de vacunas, se basan en 2 aspectos:

- Evaluación pre-comercialización, que corresponde básicamente a la evaluación del dossier provisto por el fabricante para permitir la comercialización en el país bajo la órbita de la Agencia Reguladora responsable de dicha evaluación. El dossier es un paquete de documentación que incluye toda la información de un producto farmacéutico desarrollado para asegurar la calidad, seguridad y eficacia y que es requerida por las Agencias Regulatoras para otorgar la autorización de comercialización.
- Evaluación post-comercialización, que corresponde a la evaluación de los lotes de la vacuna aprobada una vez que estos ingresan al mercado, así como también toda la fiscalización realizada para verificar el cumplimiento de la normativa local y el monitoreo de la seguridad de la vacuna una vez que se comienza a aplicar masivamente, por medio del sistema de farmacovigilancia implementado por dicha Agencia, por ejemplo dicho monitoreo en Estados Unidos es realizado conjuntamente entre la FDA (Food and Drug Administration) como Agencia Reguladora de medicamentos en dicho país y CDC (Centro de Control de Enfermedades) por medio del Sistema VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System).

Las Agencias Regulatoras de los países desarrollados (países de alta vigilancia sanitaria) como, por ejemplo, Estados Unidos, Canadá, Unión Europea, Japón y Australia (entre otros) tienen los requerimientos más exigentes para el registro y fiscalización de medicamentos en general y vacunas en particular y se caracterizan por tener dentro de su estructura departamentos específicos para la evaluación y fiscalización de vacunas como, por ejemplo, el CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) de la FDA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) juega un rol fundamental en generar lineamientos para la evaluación y fiscalización de vacunas, los cuales no necesariamente deben ser adoptados por los países miembros. Estos lineamientos suelen ser adoptados por algunas Agencias

Reguladoras de los diferentes países miembros como regulación propia y en otros casos suelen ser tomados como base para generar su regulación local. Históricamente, tanto OMS a nivel mundial como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a nivel de las Américas, han jugado un rol clave para fortalecer las capacidades reguladoras y de fiscalización de las Agencias Reguladoras en pos del objetivo de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas disponibles en el mercado.

A nivel de Latinoamérica, los países con producción local de vacunas, es decir, Argentina, Brasil, Cuba y México, además de poseer Agencias Reguladoras con la más alta calificación (Nivel IV) otorgada por la OPS, también son Autoridades Reguladoras de referencia en vacunas. Estas cuatro Agencias Reguladoras, es decir, ANMAT (Argentina), ANVISA (Brasil), CECMED (Cuba) y Cofepris (México) poseen departamentos específicos con un alto grado de expertise para evaluar y fiscalizar vacunas. La Dirección de Evaluación de Biológicos y Radiofármacos de ANMAT en Argentina es un buen ejemplo.

En relación al proceso de registro de vacunas (y medicamentos en general) necesario para la comercialización y acceso de las mismas al mercado, hay una tendencia a nivel mundial hacia la adopción del formato CTD (Common Technical Document) como formato para presentar el dossier del producto a ser evaluado por las Agencias Reguladoras. Aunque hay organismos como la ICH (International Council for Harmonisation) que han trabajado arduamente en definir un formato armonizado (ICH, 2021), varios autores (Dellepiane et al., 2018, págs. 3389–3396) han evaluado la diversidad de formatos CTD que hay nivel mundial como, por ejemplo, ICH CTH, Asean CTD, OPS CTD y OMS CTD entre otros, generando procesos de evaluación por parte de las Agencias Reguladoras repetitivos y redundantes y dificultando la accesibilidad oportuna en vacuna en muchos países. La situación es aún más compleja en aquellos países donde no se ha adoptado el formato CTD para el registro de vacunas, no posee una Agencia Reguladora funcional o carecen de expertise técnico para evaluar vacunas.

Por otro lado, la evaluación de vacunas en contextos de emergencias sanitarias no está contemplada en la regulación de muchas Agencias Reguladoras. Los países de alta vigilancia sanitaria suelen tener procedimientos definidos para el registro de vacunas en condiciones sanitarias de emergencia o epidemias/pandemias, en las cuales se establece claramente el proceso y plazos de aprobación y permiten una accesibilidad oportuna de las mismas. En los países de baja vigilancia sanitaria, se suele carecer de procedimientos de registro de vacuna en condiciones de

condiciones sanitarias de emergencia o epidemias/pandemias y si los hay, no hay mecanismos y plazos claros de cómo se deben implementar. En Argentina, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) contempla en el punto 5 de su disposición n° 705/2005 sobre registro de vacuna (Requisitos para la inscripción de vacunas, 2005), la situación de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria (Registro de vacunas de interés sanitario en emergencias). Adicionalmente a Argentina, una situación similar se observa en Agencias Reguladoras de referencia de la región como, ANVISA (Brasil), INVIMA (Colombia), CECMED (Cuba) y Cofepris (México).

Además del rol anteriormente descrito que juega la OMS a nivel mundial generando lineamientos para la evaluación y fiscalización de vacunas, también juega un rol fundamental en la evaluación y fiscalización de vacunas que son provistas por medio de dos mecanismos:

- Precalificación de vacunas (Organización Mundial de la Salud, 2021): básicamente consiste en un programa al que deben aplicar los fabricantes de vacunas que quieran proveer vacunas a Agencias dependientes de Naciones Unidas como, por ejemplo, UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) y OPS y que tiene como objetivo asegurar calidad, seguridad y eficacia de las vacunas provistas. Dicho programa consiste, mediante el pago de un fee, en:
  - La evaluación del dossier de la vacuna por parte de expertos de OMS.
  - Análisis de muestras de lotes productivos de la vacuna por la red de laboratorios de OMS (WHO-National Control Laboratory Network for Biologicals).
  - Inspección de la planta elaboradora por parte de OMS.

En caso que el proceso sea satisfactorio, OMS recomienda a las Agencias dependientes de Naciones Unidas la compra de dicha vacuna. El mecanismo aplica específicamente a la calificación de vacunas y no de fabricantes. Las vacunas precalificadas por OMS pasan a formar parte de un listado de consulta pública (WHO-List of Prequalified Vaccines, 2021).

- EUL (Emergency Use List) (Organización Mundial de la Salud, 2021): básicamente consiste en un procedimiento para evaluar vacunas, otros medicamentos y kit de diagnósticos in vitro sin registro en caso de emergencia de salud pública, con el fin

último de acelerar la disponibilidad de estos productos. Se utiliza cuando la comunidad/autoridades pueden estar dispuestas a tolerar menos certidumbre sobre la eficacia y la seguridad, dada la morbilidad/mortalidad de una enfermedad y la falta o la escasez de tratamiento, diagnóstico o detección u opciones de prevención. En el caso de vacunas, básicamente consiste en una evaluación regulatoria continua (rolling regulatory review) del riesgo-beneficio de un conjunto esencial de datos de calidad, seguridad y eficacia para su uso durante emergencias sanitarias. El resultado final es una recomendación para uso de emergencia por un tiempo limitado. Según los lineamientos de OMS, el proceso debe continuar con vistas a la obtención de la autorización por una Agencia Reguladora o por el mecanismo de precalificación de OMS.

Mediante el mecanismo EUL, se logró la aprobación de la 1er vacuna contra el Ébola (VSV-ZEBOV, marca Ervebo), lo cual permitió su utilización en un brote en África occidental en marzo de 2016.

### **II.3) La industria de vacunas a nivel mundial y mecanismos de provisión**

#### La industria de vacunas a nivel mundial

La Industria de las vacunas corresponde solo al 2-3% del total de la industria farmacéutica a nivel mundial (Plotkin, 2007). Según la OMS, las compañías productoras de vacunas se distribuyen en 50 países alrededor mundo, focalizándose principalmente en países desarrollados y Asia (ver anexo 1). Las grandes compañías farmacéuticas productoras de vacunas, es decir aquellas con facturaciones anuales mayores al billón de USD, se focalizan principalmente en Estados Unidos y Europa. En las últimas décadas, dentro Asia, China e India emergieron como grandes potencias productoras y proveedoras de vacunas a nivel mundial, por ejemplo, Serum Institute of India es desde hace dos décadas el mayor productor mundial de vacunas, proveyendo 2 de cada 3 vacunas utilizadas para inmunización en la infancia en programas de Agencias dependientes de Naciones Unidas a nivel mundial. En el caso de Latinoamérica y África, se observa producción de vacunas en países puntuales como, por ejemplo, Argentina, Brasil, Cuba, México y Sudáfrica. Siendo Brasil el más importante productor de vacunas en Latinoamérica.

Aunque se realiza, principalmente, desarrollo de nuevas vacunas tanto en países desarrollados como en Asia, Estados Unidos ha sido históricamente un importante polo de

investigación y desarrollo de vacunas. En los últimos 35 años, 2 de cada 3 nuevas vacunas aprobadas alrededor del mundo fueron desarrolladas en dicho país, lo cual es consecuencia de una estrecha colaboración entre el sector público y privado, es decir, organismos estatales como, por ejemplo, la FDA, CDC y NIH (Institutos Nacionales de Salud), los sectores académicos y la industria farmacéutica.

En función que las vacunas son productos farmacéuticos difíciles de desarrollar y muy complejos, dado que en alguna/s etapa/s de su desarrollo se debe trabajar con microorganismos vivos (los cuales de por sí poseen alta variabilidad biológica) y muy costosos, en los últimos 60 años ha habido una reducción del número de compañías farmacéuticas productoras de vacunas en países desarrollados y esto se ha debido principalmente a dos fenómenos:

- La creación y consolidación de compañías más grandes para reducir los costos de investigación y desarrollo. Algunos ejemplos de dicho fenómeno, son las fusiones de Glaxo y SmithKline o Lederle y Wyeth, entre otras.
- El abandono del negocio de vacunas por grandes compañías como, por ejemplo, Eli Lilly y Squibb.

En relación a este último fenómeno, algunos historiadores del mundo de las vacunas como el Dr. Paul Offit, han manifestado que las demandas judiciales que siguieron a problemas de seguridad con algunas vacunas en el pasado como, por ejemplo, el incidente Cutter ocurrido en Estados Unidos en la década del 50' con la vacuna anti poliomielítica inactivada, han fomentado el desinterés de muchas grandes compañías farmacéuticas por las vacunas (Offit, 2005).

Finalmente, hay que resaltar a un stakeholder reciente en el mundo de las vacunas que es CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) que tiene un importante rol en el desarrollo de vacunas contra enfermedades emergentes y pandémicas, la cual se financia de donaciones públicas y privadas, muchas de las cuales provienen de la filantropía (CEPI-The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations).

#### Mecanismo de provisión de vacunas

Como se ha descrito en la introducción, al ser la vacunación una de las intervenciones sanitarias más importantes de la historia para prevenir muchas enfermedades infecciosas, la provisión pública de vacunas por parte de los países a través de los Planes Nacionales de Inmunización, juega un rol fundamental para minimizar el impacto de dichas enfermedades.

La adquisición de vacunas, por parte de los diferentes países, para abastecer a sus Planes Nacionales de Inmunización, se realiza básicamente a través de dos mecanismos:

- Adquisición por compra directa (acuerdos bilaterales): en este caso, los estados realizan acuerdos de compra con compañías farmacéuticas.
- Adquisición por licitación: en este caso, las compañías farmacéuticas interesadas en participar en el proceso, formulan sus propuestas cumpliendo las bases del pliego de condiciones y se selecciona la mejor propuesta, generalmente ligada al menor precio.

En Latinoamérica, se dispone de un mecanismo de provisión mediado por la OPS, llamado Fondo Rotatorio (Organización Panamericana de la Salud, 2021), que consiste en un programa de compra conjunta de vacunas por parte de los países miembros, que tiene dos objetivos principales:

- Asegurar el suministro de las vacunas que forman los calendarios de vacunación de cada país dentro de OPS.
- Mejorar los precios de compra al realizar compras de grandes volúmenes.

Los requisitos para que las compañías farmacéuticas puedan proveer a dicho mecanismo, son:

- Haber ganado la licitación de OPS para proveer la/s vacuna/s requeridas.
- Poseer la/s vacuna/s a proveer precalificadas por OMS o en su defecto debe ser producidas en países que poseen Agencias Reguladoras de referencia en vacunas para OPS (ver anexo 2).

En Latinoamérica, hay muchos países que adquieren exclusivamente vacunas por dicho mecanismo por cuestiones de transparencia, mientras otros países combinan dicho mecanismo con licitaciones públicas y/o compras directas.

En relación a la provisión de vacunas a países pobres (low-income countries), hay que mencionar el rol fundamental que juega GAVI (GAVI The Vaccine Alliance, 2021), generando robustez para el pronóstico de la demanda, un compromiso a largo plazo y credibilidad financiera antes las compañías farmacéuticas proveedoras de vacunas y permitiendo una globalización completa en la provisión de vacunas.

En relación a la provisión de vacunas para ciertas enfermedades infecciosas endémicas en ciertos países, hay que mencionar el rol que juegan diferentes organismos estatales para la provisión

de dichas vacunas, que no resultan tentadoras para las grandes compañías farmacéuticas o que son necesarias para asegurar el auto-abastecimiento y mantener la situación sanitaria controlada en el país. Dos ejemplos de dicha situación en la región, son el Instituto Maiztegui en Pergamino, como parte de la ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos Malbrán”) produciendo la vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina (Virus Junin) o Bio-Manguinhos/Fiocruz, en Brasil, produciendo la vacuna contra la Fiebre Amarilla para mantener controlada la situación sanitaria de una enfermedad con alta incidencia en dicho país.

Finalmente, haremos referencia a dos puntos importantes, el primero es sobre el desacople que hay a nivel mundial en relación a donde se encuentran el grueso de las enfermedades prevenibles por vacunación y donde se venden el grueso de las vacunas producidas y el segundo punto es sobre el precio de las vacunas.

En relación al primer punto, el economista Miloud Kaddar realizó varios trabajos de investigación sobre provisión de vacunas para la OMS donde observó que el 15% de la población mundial se encuentra en países desarrollados y el 85% en países en desarrollo y el 7 % del impacto de enfermedades prevenibles por vacunación medido como burden of disease o BoD (impacto de un problema de salud medido por el costo financiero, la mortalidad, la morbilidad u otros indicadores) ocurre en países desarrollados y 93% en países en desarrollo, sin embargo, el 82% de la vacunas producidas a nivel mundial son vendidas en países desarrollados y solo el 18% en países en desarrollo. Estos números ponen en evidencia el tremendo desacople existente entre donde se encuentra el grueso de la población mundial, donde están el grueso de las enfermedades prevenibles por vacunación y donde se aplican el grueso de las vacunas (Miloud Kaddar, 2013).

Finalmente, en relación al segundo punto ligado al precio de las vacunas, a lo largo de las últimas décadas ha habido una presión cada vez mayor por parte de la población por vacunas más baratas. A su vez las compañías farmacéuticas, definen el precio de las vacunas en función de la inversión que hicieron para el desarrollo de las mismas (el desarrollo de una vacuna demanda, en promedio, 10 años desde el comienzo del desarrollo hasta la comercialización y una inversión de entre 800 y 1000 millones de USD, según el autor), el impacto sanitario para la sociedad (disminución de la morbilidad, mortalidad y aumento de la calidad de vida), el alto nivel de costos que manejan al ser parte de una de las industrias más reguladas a nivel mundial y el mercado acotado que posee cada vacuna en función de las recomendaciones de las Comisiones Nacionales de Inmunización de cada país. En general, las compañías farmacéuticas, están más restringidas en

cuanto a los precios que puede cobrar cuando hablamos de provisión de vacunas a estados para Planes Nacionales de Inmunización. En el caso de la venta al mercado privado, las restricciones de precio suelen ser menores. Históricamente, ha habido poca claridad en cuanto a los precios de provisión de las vacunas a los diferentes países, pero siempre se ha afirmado que los precios de venta más caros a países desarrollados, suelen financiar los precios más baratos a países en desarrollos. Hay excepciones, como el caso del Fondo Rotario de OPS, donde los precios de provisión son públicos (Precios Vacunas Fondo Rotatorio para 2021) y suelen tomarse como base para licitaciones públicas, en diferentes países de la región, para la adquisición de vacunas por fuera de dicho mecanismo. También hay que mencionar que, a partir del comienzo del siglo XXI, con la aparición de varias vacunas muy esperadas como, por ejemplo, neumococo y meningococo conjugadas, virus de Papiloma Humano y Rotavirus, también surgió una clase media más dispuesta a pagar por ellas cuando las mismas no son cubiertas por los Planes Nacionales de Inmunización.



## Capítulo III- Marco empírico

En primer lugar, se realiza una evaluación detallada de los diferentes atributos de las plataformas tecnológicas utilizadas para producir vacunas comerciales contra COVID-19. En base a dicha evaluación, se realiza una cuantificación de cada atributo en base a un racional y se obtiene un score para cada vacuna en relación a su capacidad de impacto en la finalización de la pandemia. Los resultados se muestran en forma de matriz para facilitar la comparación entre plataformas y entre las diferentes vacunas comerciales por plataforma.

En segundo lugar, se realiza una evaluación de las capacidades de los diferentes tipos de economías para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva, haciendo foco en la disponibilidad de Agencias Reguladoras funcionales, mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria, instituciones científicas y universidades proveedoras de know-how sobre vacunas, la existencia de una industria farmacéutica desarrollada y un sistema de cadena de frío desarrollado que permita realizar la distribución de las mismas. Los resultados también se muestran en forma de matriz.

### **III.1) Evaluación y cuantificación de los diferentes atributos de las plataformas tecnológicas utilizadas para producir vacunas comerciales contra COVID-19**

A continuación, se detallan los diferentes atributos a evaluar de las diferentes plataformas tecnológicas utilizadas para producir vacunas comerciales contra COVID-19:

- Eficacia
- Seguridad (perfil de reacciones adversas)
- Precio
- Esquema de vacunación (cantidad de dosis)
- Rango etario de aplicación
- Condiciones de conservación
- Factibilidad de realizar transferencia de tecnología
- Inmunidad vectorial
- Factibilidad de combinar con otras vacunas de COVID-19
- Facilidad de iniciar la producción en un contexto de pandemia y/o adaptar la composición de la vacuna ante la aparición de variantes

En función de cada atributo evaluado para cada plataforma de vacuna de COVID-19, se genera una matriz donde se define un score para cada plataforma y su correspondiente racional de cuantificación. Una vez evaluado todos los atributos, la vacuna con el score más alto se considera la más apta para minimizar los efectos de la pandemia. La evaluación se realiza en función de las vacunas comerciales más representativas de cada plataforma.

Debido a la escasa información disponible de las vacunas de subunidades aprobadas y al hecho que la mayoría de este tipo de vacunas fue aprobada para su uso en un país puntual y que no son de uso generalizado a nivel mundial, se limita la evaluación a las 3 principales plataformas utilizadas a nivel mundial, es decir, vacunas inactivadas, vacunas de ARNm y vacunas de vectores no replicativos.

### **III.1.1) Eficacia**

La eficacia de una vacuna es el porcentaje de reducción de la incidencia de una enfermedad en personas que fueron vacunadas con respecto a un grupo de control que no fue vacunado. A modo de ejemplo, cuando decimos que una vacuna tiene un 95% de eficacia, esto significa que una persona vacunada tiene un 95% menos de probabilidades de contraer la enfermedad que una persona no vacunada. La eficacia de una vacuna se evalúa en condiciones controladas de un ensayo clínico y es un requisito mandatorio a ser evaluado por las Agencias Reguladoras. Dichas Agencias evalúan y aprueban los protocolos que definen como se realizarán los ensayos clínicos antes del que los mismos comiencen y, una vez finalizados, evalúan los resultados como parte de la solicitud de registro de las vacunas para permitir la comercialización de las mismas.

Hay un criterio armonizado entre las Agencias Reguladoras a la hora del registro y evaluación de una vacuna, que es el criterio de “no inferioridad”, es decir que, al evaluar la eficacia de una vacuna durante un ensayo clínico, la misma debe ser evaluada contra una vacuna de referencia en el mercado y la eficacia de la vacuna en evaluación debe ser igual o mayor que la vacuna de referencia. El objetivo de este criterio es evitar que accedan al mercado vacunas con un nivel de protección menor que las vacunas que se encuentran en el mercado contra una enfermedad puntual. A los efectos de la evaluación de la eficacia de las vacunas de COVID-19, dado que al momento del comienzo de la pandemia no se disponía de vacunas aprobadas y comercializadas, los ensayos clínicos se realizaron comparando grupos de personas vacunadas con la vacuna a evaluar

contra personas a las que se le aplicó un placebo. Un placebo se refiere a una sustancia que carece de una actividad específica contra el COVID-19 en este caso y se utilizan para medir los efectos beneficiosos y adversos de una nueva vacuna al compararlos contra este dado que no tienen efecto.

Hay que tener presente que, a los efectos de la disponibilidad de una vacuna en el mercado, la realización de ensayos clínicos por parte de las compañías farmacéuticas, demandan muchos recursos económicos (100-800 millones de USD, según el autor) y tiempo (en promedio de 3 a 5 años, según el autor). Los ensayos clínicos se dividen en varias etapas (Plotkin, Vaccines, 2018):

- Fase I: se enrolan entre 20 y 100 voluntarios sanos. Se realiza una evaluación preliminar de la seguridad e inmunogenicidad (capacidad de generar respuesta inmune).
- Fase II: se enrolan cientos de voluntarios. Brindan más información sobre la seguridad e inmunogenicidad. También se evalúa la dosis óptima.
- Fase III: se enrolan miles de voluntarios. Son ensayos a gran escala que proporcionan una evaluación más completa de la seguridad y una evaluación definitiva de la eficacia de la vacuna.

Cabe aclarar que, aunque en las tres etapas se evalúa la seguridad y eficacia de las vacunas, en las fases I-II se suele hacer mayor foco en la seguridad y en las en las fases II-III se suele hacer mayor foco en la eficacia.

Para poder avanzar en cada una de las etapas antes descritas, se debe obtener resultados satisfactorios en la evaluación, tanto de la eficacia y la seguridad, en la etapa previa.

En el caso de las vacunas de COVID-19, el tiempo record en el cual fueron aprobadas, se debió principalmente:

- Al solapamiento de etapas al realizar los ensayos clínicos, es decir, se comenzaron ensayos clínicos de fase II mientras se realizaban los de fase I y de fase III mientras se realizaban los de fase II. Incluso se realizaron ensayos de fase I-II y II-III en paralelo.
- Al enorme nivel de recursos monetarios y humanos que se invirtieron por parte de Gobiernos, Industria Farmacéutica, Universidades, Centros de Investigación, Agencias Reguladoras y Organismo no Gubernamentales.

En relación a este punto, hay que aclarar la diferencia entre eficacia y efectividad, dado que no son lo mismo. La efectividad es la capacidad que tiene la vacuna de proteger contra la

enfermedad cuando ya está en el mercado, es decir, en el mundo real o condiciones de campo. En contraposición, a la eficacia que es la capacidad que tiene la vacuna de proteger contra una enfermedad en condiciones controladas de un ensayo clínico. Dicha diferencia se puede apreciar claramente en las vacunas de Rotavirus, donde se puede observar en países desarrollados, niveles de efectividad en campo similares a los niveles de eficacia determinados en los ensayos clínicos, mientras que, en países en desarrollo, se observa menor nivel de efectividad de la vacunación debido a las condiciones sanitarias, económicas, nutricionales e higiénicas existentes.

La eficacia es un atributo de las vacunas que mide la capacidad de protección de las mismas, sin embargo, hay que ser cuidadoso a la hora de comparar vacunas de COVID-19 y definir cuál es mejor en función de los valores de eficacia. Un ejemplo claro de esta situación se observó en Estados Unidos posteriormente a la aprobación de la vacuna en base a vectores no replicativos de Janssen. Los resultados iniciales de eficacia de la vacuna de Janssen, mostraron valores del orden del 66%, bastante por debajo de los valores de las vacunas de Pfizer/BioNtech y Moderna que estaban por arriba del 90%. Esto generó rechazo a la vacuna de Janssen por parte de la población. Al comparar los ensayos clínicos realizados sobre la vacuna de Janssen, con los de Pfizer/BioNtech y Moderna, se observaron diferencias importantes:

- Los ensayos clínicos de las vacunas de ARNm y Janssen, se realizaron en diferentes épocas del año en Estados Unidos. En meses más cálidos para las vacunas de ARNm y en meses más fríos para la vacuna de Janssen, por ende, había mayor probabilidad de los participantes de estar expuesto a la infección por COVID-19 en el segundo caso.
- Los ensayos clínicos de la vacuna de Janssen se evaluaron también en otros países y épocas del año diferentes a las de Estados Unidos y dichos países tenían variantes en circulación diferentes (la beta en el caso de Sudáfrica) a las que había en Estados Unidos cuando se realizaron los ensayos clínicos de las vacunas de ARNm.

Para poder comparar las vacunas de COVID deberían haberse sometido al mismo ensayo clínico, con el mismo criterio de inclusión, en el mismo país y en la misma época. Sin embargo, el hecho más importante es que las tres vacunas mostraron resultados similares y cercanos al 100% en la capacidad de evitar la enfermedad grave, hospitalización y muerte.

**Tabla n° 1- Eficacia**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Eficacia	78,1% (Sinopharm) 51% (Sinovac/Estudio Brasil)	95% (Pfizer) 94,1% (Moderna)	96,1% (Sputnik V) 63,1% (AstraZeneca) 85,4% (Janssen)
	Score	6,5	9,5	8,2

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, en función del promedio de las eficacias de las vacunas comerciales de cada plataforma.

### III.1.2) Seguridad (perfil de reacciones adversas)

En relación a la evaluación de la eficacia y la seguridad de las vacunas, aunque dichos atributos son evaluados a lo largo de las tres etapas de los ensayos clínicos (fase I, II y III), se hace más foco en la seguridad en las fases I y II y en la eficacia en las fases II y III. A pesar que se enrolean un gran número de pacientes al realizar un ensayo clínico de una vacuna, hay reacciones adversas que pueden darse en muy baja proporción, por ende, se hacen evidentes una vez que la vacuna se aplica masivamente en la población y pueden llevar en un caso extremo al recall (retiro de mercado) de un medicamento como, por ejemplo, ocurrió en el año 1999 con la primer vacuna comercial contra Rotavirus en Estados Unidos, al detectarse durante su utilización masiva casos de invaginación intestinal, un efecto adverso grave potencialmente fatal. En este sentido, la Farmacovigilancia juega un rol fundamental al monitorear las vacunas que se están siendo aplicada en el mercado para verificar que la relación beneficio-riesgo del medicamento sea favorable.

No es intención de la presente evaluación realizar un análisis exhaustivo de los eventos adversos de los 3 tipos de vacunas, pero a modo de ejemplo, se listan los eventos adversos locales (en el sitio de aplicación) y generales de las vacunas de Sinopharm, AstraZeneca/Oxford y Moderna como ejemplos representativos de cada tipo de plataforma (ver anexo 3).

Durante la utilización masiva de dichas plataformas, en general, no se han detectado eventos adversos graves, pero si hay que mencionar el hallazgo de coágulos sanguíneos a nivel cerebral como evento adverso grave detectado en muy baja proporción con las vacunas de

AstraZeneca/Oxford y Janssen. Esto llevó a una suspensión transitoria de la utilización de la vacuna de AstraZeneca/Oxford en varios países de Europa, entre marzo y abril de 2021, hasta que la Agencia Reguladora Europea (EMA- European Medicines Agency) confirmó que los coágulos sanguíneos son un evento adverso muy raro y confirmó la relación beneficio-riesgo de la vacuna (EMA- European Medicines Agency, 2021). Una situación similar ocurrió con la vacuna de Janssen en Estados Unidos en abril de 2021, que llevó una suspensión temporaria de la vacunación por parte del CDC y la FDA, la cual fue levantada cuando dichos organismos confirmaron que los beneficios de la vacuna exceden los riesgos (CDC- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2021). En relación a estas dos situaciones, hay que observar que por más que los estudios realizados demostraron que ambas vacunas son seguras y dichos eventos adversos graves son muy raros, han generado rechazo en parte de la población que se ha mostrado reticente a ser inmunizada con dichas vacunas, lo cual tiene un impacto significativo en el control de la situación sanitaria y finalización de la pandemia.

**Tabla n° 2- Seguridad (perfil de reacciones adversas)**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Seguridad	Sinopharm Sinovac	Pfizer Moderna	Sputnik V Astra Zeneca Janssen
	Score	10	10	9

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, en función del perfil de eventos adversos y la presencia de eventos adversos graves.

### III.1.3) Precio

En relación al precio de las vacunas de COVID-19, tal como se mencionó en la introducción, el precio de las mismas está condicionada por los mismos múltiples factores que afectan a las vacunas en general. Sin embargo, en el contexto actual de pandemia, adicionalmente hay que considerar los grandes aportes de capital que se tuvieron que realizar para poder lograr la aprobación de las mismas en tiempo record. En relación a dichos aportes, en el caso de los países desarrollados y poniendo como caso emblemático a Estados Unidos, el gobierno federal

desembolso en promedio entre 1.000-1.500 millones de dólares a tres grandes compañías farmacéuticas para asegurar la provisión de vacunas en el menor tiempo posible.

El costo promedio de las vacunas se encuentra entre 2,20-6,50 UDS/dosis (Plotkin, Vaccines, 2018, pág. 43), donde el extremo inferior representa a vacunas establecidas en el mercado y el superior a vacunas de reciente ingreso en el mercado. En caso de los precios de las vacunas de COVID-19, en función de la información recopilada por UNICEF (2021), se puede observar una variabilidad considerable de precio entre las mismas y, en general, considerablemente mayor al costo de referencia mencionado anteriormente. Hay que mencionar la situación particular de la vacuna de AstraZeneca/Oxford, donde la Universidad de Oxford proveyó el know-how para producir la vacuna de Adenovirus desarrollada con la condición de que se distribuyera a un precio casi de costo. Dicha situación explica que el precio de la misma ronde los 4 USD/dosis, muy por debajo del resto de las vacunas de COVID-19 disponibles. Un análisis detallado de la información recopilada por UNICEF del resto de las vacunas, en general, muestra precios más bajos cuando las vacunas son provistas al mecanismo COVAX y a países en desarrollo y subdesarrollados y precios más altos cuando las vacunas son provistas al mercado privado y a países desarrollados. Posiblemente la compra de grandes volúmenes de dosis por parte de los países y/o mecanismos, tenga un impacto significativo en la reducción del precio por dosis, tal cual ocurre en la adquisición de vacunas que forman parte de los Planes Nacionales de Inmunización por parte de Fondo Rotatorio de OPS.

**Tabla n° 3- Precio**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Precio	20 USD (Sinopharm) <sup>(1)</sup> 30 USD (Sinovac) <sup>(2)</sup>	20 USD (Pfizer) <sup>(2)</sup> 30 USD (Moderna) <sup>(2)</sup>	10 USD (Sputnik V) <sup>(1)</sup> 4 USD (Astra Zeneca) <sup>(1)</sup> 10 USD (Janssen) <sup>(2)</sup>
	Score	6	6	9

Los precios fueron definidos en función de la información recopilada por UNICEF (2021) y verificados por otras fuentes:

(1) (Fabiola Czubaj, Pablo Fernández Blanco y Delfina Arambillet, 2021)

(2) (Mark Terry, 2021)

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas más baratas tienen un score más alto dado que se considera más accesible para un programa de vacunación masivo y lo inverso ocurre con las vacunas más caras.

### III.1.4) Esquema de vacunación (cantidad de dosis)

La mayoría de las vacunas aprobadas de COVID-19 requieren de una dosis inicial y un refuerzo para obtener niveles de protección adecuada. El refuerzo debe ser aplicado entre 1 y 3 meses posteriores a la dosis inicial (dependiendo de la vacuna), aunque hay algunas excepciones como las vacunas de Adenovirus de Janssen y CanSino con las que se obtienen niveles de protección adecuada con una sola dosis. En campañas de vacunación masiva, la posibilidad de inmunizar con una sola dosis, simplifica el proceso de vacunación. Por otra parte, se ha observado históricamente con vacunas que requieren esquemas de varias dosis para lograr inmunidad como, por ejemplo, Polio, Neumococo, Meningococo y Pentavalente, que el porcentaje de cumplimiento del esquema de vacunación disminuye a medida que el número de dosis del esquema aumenta.

**Tabla n° 4- Esquema de vacunación (cantidad de dosis)**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Esquema de vacunación	2 dosis (Sinopharm) 2 dosis (Sinovac)	2 dosis (Pfizer) 2 dosis (Moderna)	2 dosis (Sputnik V) 2 dosis (Astra Zeneca) 1 dosis (Janssen)
	Score	8	8	9

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas con un esquema de una dosis tienen un score más alto dado que simplifican el esquema de vacunación y facilitan el cumplimiento y lo inverso ocurre con las vacunas con esquemas de dos dosis.

### III.1.5) Rango etario de aplicación

A medida que fueron avanzando los desarrollos de las diferentes vacunas de COVID-19 durante el 2020, surgió la necesidad de evaluar la seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos. Los rangos etarios iniciales a evaluar fueron los de 18 a 60 años o directamente mayores de 18 años



dependiendo de la vacuna, dado que en dichos rangos se encuentra el grueso de la población mundial susceptible al COVID-19. El 65,22 % de la población se encuentra en el rango de edad que va desde 15 a 64 años y si a dicho rango le sumamos la población mayor a 64 años, llegamos al 74,55 % de la población mundial. Posteriormente se aprobaron las vacunas de COVID-19 en base a ARNm para personas desde los 12 años.

Según la OMS, las personas de más de 60 años y las que padecen afecciones médicas subyacentes, como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes, obesidad o cáncer, corren un mayor riesgo de presentar cuadros graves por COVID-19 (Organización Mundial de la Salud- Información básica sobre la COVID-19, 2021).

**Tabla n° 5- Rango etario de aplicación**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Rango etario de aplicación	≥ 18 años (Sinopharm) ≥ 18 años (Sinovac)	≥ 12 años (Pfizer) ≥ 12 años (Moderna)	≥ 18 años (Sputnik V) ≥ 18 años (Astra Zeneca) ≥ 18 años (Janssen)
	Score	7	9	7

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas con un rango etario más amplio tienen un score más alto dado que abarcan a una mayor población.

### III.1.6) Condiciones de conservación

El transporte y distribución de vacunas a nivel mundial, siempre representó un desafío logístico mayor. Históricamente, el grueso de las vacunas desarrolladas y comercializadas a nivel mundial requieren el mantenimiento de una cadena de frío entre 2 y 8 °C (grados centígrados) para asegurar que la vacuna acceda al paciente en condiciones óptimas. Los sistemas utilizados para asegurar dichas condiciones se dividen en sistemas activos y pasivos. Los sistemas activos, básicamente constan de un contenedor con un sistema de regulación de temperatura con enfriamiento por compresor y calefacción eléctrica, que asegura el mantenimiento de la carga entre 2 y 8 °C, con una autonomía de varios días, la cual varía dependiendo de las condiciones externas. Dichos contenedores como, por ejemplo, Envirotainer u Opticooler por mencionar alguna marca

comercial, están diseñados para ser transportados en las bodegas de los aviones comerciales. Los sistemas pasivos, básicamente constan de cajas de telgopor de diferentes diámetros de espesor de paredes y diferentes tipos de refrigerantes para mantener la temperatura de la carga. El pallet shipper es un sistema pasivo que permite el transporte de una carga de mayor volumen pero que básicamente sigue los principios de los sistemas pasivos antes descritos. Tanto en los sistemas pasivos como activos, el monitoreo de la temperatura de la carga se realiza con data loggers, que son dispositivos electrónicos que monitorean y almacenan la temperatura de la carga para controlar que se cumplan las condiciones de almacenamiento de la vacuna. En ambos tipos de sistema es fundamental realizar lo que se llama validación de la cadena de frío, que es asegurar que la temperatura de la carga se mantiene dentro de la especificación de la vacuna (entre 2 y 8 °C) en función del sistema de transporte definido (activo o pasivo), las vías de transporte (en general aéreo), la ruta y escalas definidas y la duración del transporte. El utilizar un sistema activo o pasivo depende del costo de la vacuna y del grado de seguridad que queremos tener que la temperatura de la carga se mantenga dentro de especificación durante el transporte. La OMS como organismo de referencia a nivel mundial, ha emitido varias guías de recomendaciones para el transporte de vacunas, adoptadas por los diferentes stakeholders del mundo de las vacunas.

En el caso puntual de las vacunas de COVID-19, la mayoría de las vacunas disponibles requieren condiciones de almacenamiento de entre 2 y 8 °C pero la aparición de las vacunas de ARNm abrieron un nuevo capítulo en el desafío logístico de transportar vacunas. La molécula de ARNm es frágil a temperatura ambiente lo que determina que deben ser almacenadas a temperaturas bajo cero. La falta de lineamientos para el transporte de vacunas a temperaturas bajo cero, determinó que la OMS emitiera recomendaciones para la distribución y logística de vacunas de COVID-19 en febrero de 2021 (Organización Mundial de la Salud, 2021). En el caso de la vacuna de Pfizer/BioNtech que requiere las condiciones de almacenamiento más exigente, la compañía tuvo que utilizar ULT freezers (ultra-low temperature freezers) y desarrollar contenedores especiales en base a hielo seco para poder realizar el delivery de la vacuna. En el caso de las vacunas de Moderna y Sputnik V, aunque las mismas requieren condiciones bajo cero, las temperaturas requeridos no son tan extremas como en el caso de la vacuna de Pfizer, por ende, son más fáciles de manipular.

**Tabla n° 6- Condiciones de conservación**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Condiciones de conservación	2 a 8 °C	-80 a -60 °C (Pfizer) -25 a -15 °C (Moderna)	< -18 °C (Sputnik V) 2 a 8 °C (Astra Zeneca) 2 a 8 °C (Janssen)
	Score	9	7	8

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas que requieren temperaturas de almacenamiento más bajas, tienen un score más bajo dado que el almacenamiento, distribución y logística es mas compleja.

### **III.1.7) Factibilidad de realizar transferencia de tecnología**

Al evaluar la factibilidad de realizar transferencia de tecnología de vacunas de COVID-19 en un contexto de pandemia, se debe evaluar la viabilidad de transferir la tecnología y comenzar la producción tan rápido como sea posible. En este sentido, hay un largo historial a nivel mundial de producción de vacunas inactivadas y gran cantidad de plantas a nivel mundial que utilizan dicha tecnología. Aunque cada proceso de producción varía de vacuna a vacuna, incluso dentro de un mismo tipo de plataforma, es mucho más factible adaptar el proceso de producción de una vacuna inactivada para producir una vacuna de COVID-19, que migrar a otra plataforma distinta. En el caso de las vacunas de vectores no replicativos y ARNm, el proceso de transferencia es mucho más complejo por varios motivos. Por un lado, se debe contar con una industria farmacéutica desarrollada por parte del país que recibirá la transferencia de manera de lograr un proceso de transferencia exitoso. En este sentido, es fundamental el aporte que pueden realizar las universidades del país receptor de la tecnología para generar los conocimientos necesarios, así como también, los organismos científicos que pueden facilitar la transferencia del know-how para producir la vacuna. A su vez, dicho país debe contar con una Agencia Reguladora funcional y con capacidad de fiscalizar este tipo de productos. La falta de expertise por parte de las Agencias Reguladoras para evaluar vacunas en base a vectores no replicativos y ARNm en muchos países de mundo, puede dar lugar a procesos de evaluación largos que dificulten la accesibilidad a las vacunas.

Según evaluaciones realizadas por McKinsey & Company, la transferencia de tecnología de una forma farmacéutica estéril (como lo es una vacuna) puede demandar entre 18 y 30 meses (Cormac O’Sullivan, Paul Rutten y Caspar Schat, 2020). Por otro lado, se ha visto claramente desde finales de 2020, que cuello de botella en cuanto a disponibilidad de muchas vacunas de COVID-19 está ligada a las etapas de formulación, llenado y empaque, más que a la producción del antígeno de la vacuna.

Al evaluar las tecnologías de vectores no replicativos y ARNm, en relación a la primera, se puede afirmar que en función de la cantidad de compañías que hay a nivel mundial que producen vacunas virales en base a cultivos celulares, las mismas ya poseen los conocimientos de base que facilitarían la transferencia y producción de vectores virales. Sin embargo, ambas tecnologías son dominadas por unas pocas compañías multinacionales y pequeñas empresas de biotecnología en países desarrolladas, por ende, la transferencia a países en desarrollo pareciera ser un proceso complejo.

Por otro lado, la falta de leyes de patentes medicinales y/o de protección de propiedad intelectual por parte del potencial país receptor, pueda resultar en que los procesos de transferencia sean poco tentadores para las grandes compañías farmacéuticas poseedoras de dichas tecnologías.

Hay que destacar las iniciativas de OMS/OPS para contribuir en el establecimiento de una plataforma de transferencia tecnológica para vacunas contra la COVID-19 basadas en ARNm en países en desarrollo (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

**Tabla n° 7- Factibilidad de realizar transferencia de tecnología**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Factibilidad de realizar transferencia de tecnología	Fácil	Muy complejo	Complejo
	Score	9	6	8

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas que es más fácil realizar la transferencia de tecnología, tienen un score más alto.

### **III.1.8) Inmunidad vectorial**

En el caso de las vacunas de vectores no replicativos, el vector de Adenovirus tiene la función de hacer el delivery del ADN que codifica para las proteínas de la espiga de COVID-19 al interior de las células humanas. Dicho vector adenoviral es una estructura extraña para el cuerpo humano, contra el cual el sistema inmunológico desarrolla inmunidad. Los anticuerpos formados contra dicho vector pueden generar una disminución de la eficacia de la respuesta inmunológica de las vacunas que utilizan esta tecnología. De hecho, los Adenovirus son uno de los virus responsables de los resfríos comunes, por ende, es común que los seres humanos posean anticuerpos contra los Adenovirus que afectan a los humanos. Estudios clínicos de fase I realizados en China en 2020 sobre la vacuna de CanSino, mostraron que el 50% de los voluntarios poseían anticuerpos contra el Adenovirus 5 (Adenovirus responsable de resfríos en humanos) que posee la vacuna. A su vez aquellos voluntarios con mayor título de anticuerpos contra el Adenovirus 5, generaron menor título de anticuerpos contra la proteína de la espiga del COVID-19 y lo inverso ocurrió con los voluntarios con menor título de anticuerpos contra el Adenovirus 5. A su vez los voluntarios entre 45 y 60 años de edad, generaron menores títulos contra la proteína de la espiga del COVID-19, debido que se considera que estuvieron mucho más expuestos a los Adenovirus naturalmente a lo largo de la vida que las personas más jóvenes que mostraron niveles de anticuerpos neutralizantes más altos contra dicha proteína (Wei Chen, págs. 1845–1854).

Para evitar o minimizar el fenómeno de inmunidad contra el vector, la vacuna de AstraZeneca/Oxford fue diseñada utilizando un Adenovirus de chimpancé (ChAdOx1nCoV-19 recombinante) contra el cual los seres humanos no poseen anticuerpos naturalmente y el Instituto Gamaleya de Rusia, utilizó para la vacuna Sputnik V dos Adenovirus distintos 26 (rAd26-S) y 5 (rAd5-S) que, aunque son humanos, se considera que circulan en la población en diferente proporción, por ende, es poco probable que las personas posean anticuerpos contra ambos tipos de Adenovirus.

Teniendo en cuenta que muchos especialistas afirman que, en los próximos años, las vacunas de COVID-19 pueden pasar a formar parte de los Planes Nacionales de Inmunización de los países y se realice una vacunación todos los años, incluso adaptando la composición de la vacuna a las variantes circulantes, el tema de la inmunidad vectorial puede pasar a ser un problema no menor para las vacunas producidas con esta tecnología. La vacunación año a año realizada con la misma vacuna, puede generar cada vez mayor inmunidad contra el vector al punto de lograr que la vacuna no sea eficaz y no genere protección. En caso de que se avance con un esquema de vacunación año

a año, habrá que evaluar la alternativa de alternar la plataforma de vectores no replicativos, con la de vacunas inactivadas, ARNm, subunidades o incluso con otras plataformas en desarrollo, para minimizar el efecto de la inmunidad humoral.

**Tabla n° 8- Inmunidad vectorial**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Inmunidad vectorial	No utilizan vectores	No utilizan vectores	7 (Sputnik V) 8 (Astra Zeneca) 7 (Janssen)
	Score	10	10	7,3

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas que no utilizan vectores, poseen score más alto y dentro de las que poseen vectores, las que tienen Adenovirus que infectan a humanos tienen un score más bajo que las que no infectan a humanos.

### III.1.9) Factibilidad de combinar con otras vacunas de COVID-19

La posibilidad de combinar diferentes tipos de vacunas de COVID-19 (esquemas heterólogos), comenzó a evaluarse en el primer semestre de 2021 en países desarrollados, en función de la fluctuación de la provisión de vacunas a nivel mundial. Estudios realizados en España, mostraron la factibilidad de combinar la vacuna de AstraZeneca/Oxford como dosis inicial y la vacuna de Pfizer/BioNtech como refuerzo. En dicho estudio, no se observaron eventos adversos graves y el perfil de seguridad fue similar al de aplicar los dos componentes de la misma vacuna. A su vez, se observó niveles de anticuerpos incluso mayores al de utilizar los dos componentes de la misma vacuna (Ewen Callaway, 2021, pág. 491). Otros estudios, mostraron resultados similares con la combinación AstraZeneca/Oxford y Moderna.

En el caso particular de la Argentina y en función de las vacunas que se están utilizando para inmunizar, recientemente el Ministerio de Salud de la Nación comunicó los resultados de estudios realizados localmente tendientes a buscar alternativas a la falta del segundo componente de la vacuna Sputnik V. En este sentido, autorizó la combinación del primer componente de la vacuna Sputnik V con la vacuna de AstraZeneca/Oxford o Moderna y la combinación AstraZeneca con Moderna (Ministerio de Salud de la Nación, 2021). Los resultados en cuanto a la inmunogenicidad,

fueron similares a los de esquemas homólogos, es decir, aplicando dosis inicial y refuerzo de la misma vacuna. En cuanto a la seguridad, no se observaron eventos adversos graves y el perfil de eventos adversos fue similar al de esquemas homólogos. En el caso de la vacuna Sinopharm, no se observó un aumento del nivel de anticuerpos al aplicar dicha vacuna como refuerzo, por ende, se limitó a utilizar la misma con un esquema homólogo.

**Tabla n° 9- Factibilidad de combinar con otras vacunas de COVID-19**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Combinación con otras vacunas de COVID-19	No	Si	Si
	Score	5	10	10

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas que se pueden combinar presentan un score más alto y las que no se pueden combinar presentan uno más bajo.

### **III.1.10) Facilidad de iniciar la producción en un contexto de pandemia y/o adaptar la composición de la vacuna ante la aparición de variantes**

En un contexto de pandemia como el presente, la capacidad de comenzar la producción de vacunas tan rápido como sea posible es clave para minimizar el impacto de la pandemia. En el caso de las vacunas inactivadas, necesariamente se debe atravesar un proceso de investigación y desarrollo, donde se debe identificar la cepa vacunal adecuada que coincida antigénicamente con el virus circulante, identificar el sustrato celular adecuado para lograr la replicación del virus, determinar el agente inactivante y las condiciones ideales de inactivación del virus, diseñar todo el proceso de upstream (obtención del antígeno) y downstream (separación y purificación del antígeno) y desarrollar la metodología analítica para evaluar la calidad del antígeno y el producto terminado (la vacuna en su envase final). Como se comentó anteriormente, aunque hay larga experiencia en el desarrollo de vacunas inactivas, los pasos críticos detallados anteriormente, dificultan la rápida disponibilidad de vacunas en contextos de pandemia o la adaptación de la composición de una vacuna en caso de aparecer variantes.

En el caso de vacunas, como las de vectores no replicativos y ARNm, que basan su capacidad de generar inmunidad en el material genético que contiene, la factibilidad de comenzar la producción rápido es mucho mayor que para las vacunas inactivadas. En el caso de las vacunas de ARNm, una vez que se identifica la secuencia genética de la proteína responsable de generar la respuesta inmune (proteína de la espiga en el caso de COVID-19), la obtención a escala industrial de dicha secuencia es un proceso relativamente sencillo y las técnicas moleculares de análisis (secuenciación, PCR, etc) son de uso generalizado en cualquier laboratorio de biología molecular. En el caso de las vacunas en base a vectores no replicativos, una de las etapas más complejas es la obtención a nivel industrial del vector en el que se coloca la secuencia genética de la proteína responsable de generar la respuesta inmune. Aunque la producción tiene una dificultad algo mayor que las vacunas de ARNm, ambos tipos de vacunas son más fáciles de producir que las vacunas inactivadas, no requieren manipular cepas patogénicas, por ende, no se requiere niveles de bioseguridad en las plantas de producción. Son plataformas de producción muy flexibles que permiten migrar de una vacuna a otra fácilmente o adaptar la composición en el caso de surgir variantes.

Cabe aclarar que las etapas de evaluación clínica de la seguridad y eficacia, son los mismos para los tres tipos de plataformas.

**Tabla n° 10- Facilidad de iniciar la producción en un contexto de pandemia y/o adaptar la composición de la vacuna ante la aparición de variantes**

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	Facilidad de iniciar producción/adaptar composición	Sinopharm Sinovac	Pfizer Moderna	Sputnik V Astra Zeneca Janssen
	Score	5	10	9

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde las vacunas que presentan una mayor flexibilidad de producción y adaptación a nuevas variantes presentan un score más alto.



### III.2) Matriz comparativa entre las diferentes plataformas tecnológicas de vacunas de COVID-19

Tabla n° 11

Matriz		Tipo de vacuna		
		Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
Atributo	<b>Eficacia</b>	78,1% (Sinopharm) 51% (Sinovac/ Estudio Brasil)	95 % (Pfizer) 94,1% (Moderna)	96,1 % (Sputnik V) 63,1% (Astra Zeneca) 85,4% (Janssen)
	<b>Score</b>	<b>6,5</b>	<b>9,5</b>	<b>8,2</b>
	<b>Seguridad</b>	Sinopharm Sinovac	Pfizer Moderna	Sputnik V Astra Zeneca Janssen
	<b>Score</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
	<b>Precio</b>	20 USD (Sinopharm) 30 USD (Sinovac)	20 USD (Pfizer) 30 USD (Moderna)	10 USD (Sputnik V) 4 USD (Astra Zeneca) 10 USD (Janssen)
	<b>Score</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
	<b>Esquema de vacunación</b>	2 dosis (Sinopharm) 2 dosis (Sinovac)	2 dosis (Pfizer) 2 dosis (Moderna)	2 dosis (Sputnik V) 2 dosis (Astra Zeneca) 1 dosis (Janssen)
	<b>Score</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
	<b>Rango etario de aplicación</b>	≥ 18 años (Sinopharm) ≥ 18 años (Sinovac)	≥ 12 años (Pfizer) ≥ 12 años (Moderna)	≥ 18 años (Sputnik V) ≥ 18 años (Astra Zeneca) ≥ 18 años (Janssen)
	<b>Score</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>7</b>
<b>Condiciones de conservación</b>	2 a 8 °C	-80 a -60 °C (Pfizer) -25 a -15 °C (Moderna)	< -18 °C (Sputnik V) 2 a 8 °C (Astra Zeneca) 2 a 8 °C (Janssen)	
<b>Score</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	
<b>Factibilidad de realizar transferencia de tecnología</b>	Fácil	Muy complejo	Complejo	
<b>Score</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	

Matriz	Tipo de vacuna		
	Inactivada	ARNm	Vector no replicativo
<b>Inmunidad vectorial</b>	No utilizan vectores	No utilizan vectores	7 (Sputnik V) 8 (Astra Zeneca) 7 (Janssen)
<b>Score</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>7,3</b>
<b>Combinación con otras vacunas de COVID-19</b>	No	Si	Si
<b>Score</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Facilidad de iniciar producción/adaptar composición</b>	Sinopharm Sinovac	Pfizer Moderna	Sputnik V Astra Zeneca Janssen
<b>Score</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
<b>Score final</b>	<b>75,5</b>	<b>85,5</b>	<b>84,5</b>

A modo de resumen se listan la ventajas y desventajas que presentan cada tipo de plataforma tecnológica de vacuna de COVID-19:

#### **Vacunas inactivadas:**

- Ventajas: seguridad, condiciones de conservación y factibilidad de realizar transferencia de tecnología.
- Desventajas: eficacia, precio, combinación con otras vacunas de COVID-19 y facilidad de iniciar producción/adaptar composición.

#### **Vacunas de ARNm:**

- Ventajas: eficacia, seguridad, rango etario de aplicación, combinación con otras vacunas de COVID-19 y facilidad de iniciar producción/adaptar composición.
- Desventajas: precio, condiciones de conservación (estabilidad de la vacuna) y factibilidad de realizar transferencia de tecnología.

### **Vacunas de vectores no replicativos:**

- Ventajas: eficacia, precio, esquema de vacunación, combinación con otras vacunas de COVID-19 y facilidad de iniciar producción/adaptar composición.
- Desventajas: inmunidad vectorial y seguridad.

### **III.3) Evaluación de las capacidades de los diferentes tipos de economías para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva**

El Fondo Monetario Internacional (FMI) clasifica a las economías en economías avanzadas (países desarrollados) y economías de mercados emergentes y en desarrollo (países en vías de desarrollo). Según dicho organismo, la clasificación no se basa en criterios estrictos, económicos o de otro tipo, sino que ha ido evolucionando con el tiempo pero algunos indicadores de su tamaño relativo son el PIB valorado según la paridad del poder adquisitivo, exportación total de bienes y servicios, y población (FMI- Perspectivas de la economía mundial- Manejar recuperaciones divergentes, 2021, pág. 114).

Las economías avanzadas están formadas por 39 países. Los más importantes son los que forman el G7 (Alemania, Canadá, Estados Unidos, Francia, Italia, Japón y el Reino Unido) a los que hay que sumarle los de la zona del euro y otros países puntuales de Europa, Asia y Oceanía.

Las economías de mercados emergentes y en desarrollo están formadas por 156 países. Las regiones que forman dicha economía son el África subsahariana, América Latina y el Caribe, economías emergentes y en desarrollo de Asia, economías emergentes y en desarrollo de Europa (Europa central y oriental), Oriente Medio y Asia Central.

A los efectos de la presente tesis, se considera a los países subdesarrollados (según clasificación de Naciones Unidas) como un subgrupo de países que forman los mercados emergentes y en desarrollo según clasificación de FMI (Naciones Unidas- List of Least Developed Countries, 2021). Los países subdesarrollados son países de bajos ingresos que se enfrentan a graves obstáculos estructurales para el desarrollo sostenido. Los países subdesarrollo están formadas por 46 países que se encuentran principalmente en África a los que hay que sumarle Haití en América y otros países puntuales de Asia y Oceanía. Los países subdesarrollos poseen menos capacidades para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva que los países que forman los mercados emergentes y en desarrollo.

A continuación, se detallan los atributos a evaluar de los diferentes tipos de economías:

- Disponibilidad de Agencias Reguladoras funcionales
- Disponibilidad de mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria

- Disponibilidad de instituciones científicas y universidades proveedoras de know-how sobre vacunas
- Disponibilidad de una industria farmacéutica desarrollada
- Mecanismos utilizados para la adquisición de vacunas de COVID-19
- Disponibilidad de un sistema de cadena de frío desarrollada

En función de cada atributo evaluado para cada tipo de economía, se genera una matriz donde se define un score para cada economía y su correspondiente racional de cuantificación. Una vez evaluado todos los atributos, el tipo de economía con el score más alto se considera que se encuentra más preparada para hacer frente a una pandemia y/o epidemia mediante un programa de vacunación masivo y posee más flexibilidad para incorporar cualquiera de las tres plataformas tecnológicas antes detalladas.

### **III.3.1) Disponibilidad de Agencias Regulatoras funcionales**

Los países desarrollados tienen las Agencias Regulatoras de referencia a nivel mundial como, por ejemplo, FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y EMA (European Medicines Agency) en Europa. También hay que destacar a Health Canada, TGA (Therapeutic Goods Administration) en Australia, MHRA (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) en Reino Unido y PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) en Japón, entre otras. Las Agencias Regulatoras de países desarrollados (Agencias de alta vigilancia sanitaria) son organismos totalmente funcionales para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en sus territorios y poseen un alto expertise para evaluar vacunas en contexto de pandemia y asegurar la rápida disponibilidad de las mismas en el mercado. Son organismos que emiten lineamientos en relación a la evaluación y fiscalización de medicamentos, que suelen ser adoptados o tomados como referencia para la redacción de sus regulaciones por Agencias Regulatoras en países en vías de desarrollo. En este sentido la ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) es un organismo formado por Agencias Regulatoras y la industria farmacéutica que tiene como objetivo armonizar los lineamientos y regulaciones que rigen a la industria y evitar procesos repetitivos y redundantes. Nació como una iniciativa de las Agencias Regulatoras de Estados Unidos, Europa y Japón y la Industria Farmacéutica. Es común que haya acuerdos bilaterales, entre Agencias Regulatoras de

países en desarrollo, para evitar procesos repetitivos de inspección GMP de planta o incluso de registro de medicamentos.

En el caso de los países en vías de desarrollo, la funcionalidad de las Agencias Reguladoras es variable dependiendo del país, región o continente. Los lineamientos y regulación para cumplir sus funciones regulatorias, en muchos casos, no suelen estar claramente definidos como en los países desarrollados, al igual que los plazos de registro y evaluación de medicamentos. En el caso puntual de las vacunas, la falta de expertise de muchas Agencias Reguladoras para evaluar este tipo de productos, genera procesos lentos y repetitivos que retrasan la accesibilidad de vacunas a la población. En el caso puntual de Latinoamérica, los países con capacidad de producción local de vacunas (Argentina, Brasil, Cuba y México) poseen Agencias reguladoras de referencia en la región y alto expertise para evaluar este tipo de medicamentos. En el caso puntual de ANVISA (Brasil), la misma ha trabajado arduamente en la última década para establecerse como Agencia Reguladora de referencia en la región, lo que la ha llevado a convertirse en miembro de ICH. La tendencia en los últimos años de definir a las Agencias Reguladoras como “de referencia” en función de si son o no miembros de ICH, han llevado a las Agencias Reguladoras de Argentina, Colombia, Cuba y México a convertirse en “observadoras” de ICH, lo cual constituye el paso previo a convertirse en miembro de la misma.

En el caso de los países subdesarrollados, la mayoría no tienen Agencias Reguladoras de medicamentos y los pocos que poseen algún tipo de organismo que hace las veces de Agencia Reguladora, los mismos no son funcionales o las capacidades que poseen son muy limitadas, por ende, difícilmente pueden asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que llegan a la población. La OMS ha trabajado arduamente en las dos últimas décadas para fortalecer las capacidades regulatorias de las diferentes Agencias Reguladoras a nivel mundial. Un ejemplo de dicha situación en África, ha sido la formación de AVAREF (The African Vaccine Regulatory Forum) en 2006, cuyo objetivo es fortalecer la regulación de ensayos clínicos de vacunas y garantizar evaluaciones reglamentarias oportunas y procesos de toma de decisiones sobre las solicitudes de ensayos clínicos para vacunas ligadas a enfermedades endémicas en el continente y reducir los plazos prolongados para su revisión y aprobación, lo que conduce a un mejor acceso a las vacunas para las personas en todo el continente (WHO Africa- African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF), s.f.).

**Tabla n° 12- Disponibilidad de Agencias Regulatoras funcionales**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Atributo	Agencias Regulatoras funcionales	En general, no poseen	En general, poseen	Siempre
	Score	2	7	10

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde los países que tienen Agencias Regulatoras con mayor capacidad de asegurar la calidad, seguridad y eficacia y el acceso oportuno a los medicamentos, presentan un score más alto.

### **III.3.2) Disponibilidad de mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria**

Los países desarrollados tienen Agencias Regulatoras con mecanismos de registro y evaluación de vacunas claramente definidos y con plazos de evaluación y aprobación bien establecidos. Las regulaciones para el registro de vacunas en condiciones normales, suelen contener apartados para el registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria o, en su defecto, poseen regulaciones específicas para el registro de vacunas en dichas condiciones. La FDA en Estados Unidos (FDA- Emergency Use Authorization for Vaccines Explained, 2020) y la EMA en Europa (EMA- COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation , s.f.), fueron las primeras Agencias Regulatoras en publicar lineamientos para el registro de vacunas de COVID-19. La evaluación en condiciones de emergencia sanitaria de vacunas de COVID-19, contempla la evaluación regulatoria continua (rolling regulatory review) de la información clínica de fase III, a medida que la misma se va generando. Dicho mecanismo permite comenzar el proceso de evaluación antes de disponer de un dossier con el total de la información, lo cual acelera el proceso de registro. La FDA fue la primer Agencia Regulatora en definir la eficacia mínima (50%) que debía cumplir una vacuna de COVID-19 para ser aprobada en Estados Unidos, lo cual definió un lineamiento para las compañías que se encontraban desarrollando vacunas de COVID-19 y posteriormente fue adoptado por otras Agencias Regulatoras y la OMS. La MHRA (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) en el Reino Unido, fue la primer Agencia Regulatora de un país desarrollado en otorgar la “autorización de uso de emergencia” a una vacuna de COVID-

19, al otorgar la misma a la vacuna de Pfizer/BioNtech el 2 de diciembre de 2020. La FDA en Estados Unidos, fue la primer Agencia Reguladora de un país desarrollado en otorgar la autorización definitiva a una vacuna de COVID-19, al otorgar la misma a la vacuna de Pfizer/BioNtech el 23 de agosto de 2021.

Los países en vías de desarrollo tienen Agencias Reguladora que no siempre cuentan con regulaciones específicas para el registro de vacunas y si la poseen, no siempre incluyen el registro en condiciones de emergencia sanitaria. Muchas Agencias Reguladoras en países en vías de desarrollo, no realizan su propia evaluación y fundamente su aprobación en función de la aprobación otorgada por Agencias Reguladoras en países desarrollados u otras Agencias Reguladoras de referencia en países en vías de desarrollo. En Latinoamérica, las Agencias Reguladoras de referencia como, por ejemplo, las de Argentina, Brasil, Colombia, Cuba y México, tienen mecanismos de evaluación y registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria, aunque en dicho contexto, no siempre es claro cómo se articulan dichos mecanismos. En el caso puntual de Argentina, la disposición de ANMAT n° 705/2005 sobre registro de vacunas, contempla en su punto 5 el “registro de emergencia” otorgado por un año. Sin embargo, la ley n° 27.573 “Ley de vacunas destinadas a generar inmunidad adquirida contra el COVID-19” aprobada en noviembre de 2020, contempla en sus artículos 8 y 9, la “autorización de emergencia” otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación en base a un informe técnico emitido por ANMAT sobre la vacuna. Dicho mecanismo escapa al procedimiento habitual de aprobación de vacunas canalizado exclusivamente a través de la Agencia Reguladora de dicho país.

Los países subdesarrollados, en general, no tienen Agencias Reguladoras funcionales y los pocos que poseen algún tipo de organismo que hace las veces de Agencia Reguladora, no poseen regulaciones específicas para el registro de vacunas y mucho menos para situaciones de emergencia sanitaria.

En relación a la provisión de vacunas de COVID-19 a través de mecanismo COVAX, las cuales son provistas principalmente a países en vías de desarrollo y subdesarrollados, la evaluación y aprobación de las vacunas provistas por dicho mecanismo está a cargo de la OMS. La OMS utiliza el procedimiento EUL (Emergency Use List) anteriormente descrito y periódicamente publica un listado de las vacunas aprobadas y el estado en el que se encuentran las vacunas que están en evaluación (OMS- Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process, 2021).



**Tabla n° 13- Disponibilidad de mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Atributo	<b>Registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria</b>	En general, no hay mecanismos de registro establecidos	Suele haber mecanismos de registro establecidos	Siempre hay mecanismo de registro establecidos
	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde los países que tienen Agencias Reguladoras con regulación para el registro de vacuna en condiciones normales y de emergencia sanitaria, presentan un score más alto.

### **III.3.3) Disponibilidad de instituciones científicas y universidades proveedoras de know-how sobre vacunas**

El SCImago Institutions Rankings (SIR) es una clasificación de instituciones académicas y relacionadas con la investigación, clasificadas por indicadores que miden el impacto de la producción científica, la excelencia en función de las publicaciones en los que la institución es el principal contribuyente, el total de publicaciones realizadas en un período, el liderazgo científico adquirido a nivel institucional, la colaboración internacional y el porcentaje de documentos publicados en revistas de acceso abierto. Dicho ranking incluye organismos gubernamentales, universidades, instituciones de salud, compañías y organismos sin fines de lucro (SCImago Institutions Ranking , 2021).

Una evaluación de las 50 primeras posiciones del ranking general del año 2021, muestra que 40 de las 50 posiciones corresponden a instituciones ubicadas en países desarrollados. Un caso particular es el de China, que posee 8 instituciones entre las primeras 50, ubicándose la Chinese Academy of Sciences y el Ministry of Education of the People's Republic of China en la primer y tercer posición del ranking respectivamente (al igual que en 2020). Las otras dos posiciones, entre las primeras 50 instituciones, ocupadas por instituciones en países en vías de desarrollo se encuentran en Rusia y Brasil. De igual manera las primeras 200 posiciones del ranking se encuentran

ocupadas principalmente por instituciones en países desarrollados. Estos números muestran que los países desarrollados poseen instituciones de referencias a nivel mundial proveedoras de know-how sobre vacunas, incluyendo investigación básica y aplicada en desarrollo y producción de vacunas. A la vez, si se realiza una evaluación más exhaustiva de instituciones ligadas a la salud, las 50 primeras instituciones se encuentran ubicadas en su totalidad en países desarrollados, encontrándose entre ellas algunas instituciones de referencia a nivel mundial en temas de vacunas como, por ejemplo, los National Institutes of Health (primera posición), el Wistar Institute, el National Institute of Allergy and Infectious Diseases y el Salk Institute for Biological Studies, todas ellas en Estados Unidos.

La situación de los países en vías de desarrollo es variable pero muchos países poseen instituciones de referencia que proveen know-how sobre vacunas. Si observamos la situación puntual de Latinoamérica, las primeras 50 posiciones en dicha región se encuentran ocupadas por instituciones de Brasil, Argentina, México, Chile y Colombia. Idéntica situación se observa si se evalúan los organismos gubernamentales e instituciones de salud. En el caso de las instituciones de salud, hay que destacar la primera posición ocupada en la región por la Fundación Oswaldo Cruz de Brasil como institución ligada al desarrollo y producción de vacunas y la primera posición ocupada en la región por el CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) de Argentina entre los organismos gubernamentales.

Al evaluar la situación de África, donde se encuentran el grueso de los países subdesarrollados, la primera institución que aparece en el ranking correspondiente a un país subdesarrollado, es Etiopía que se encuentre en el puesto 674. El grueso de las instituciones africanas que figuran en el ranking, corresponde a países africanos en vías de desarrollo como, por ejemplo, Sudáfrica y Egipto. En general, salvo alguna excepción puntual, los países subdesarrollados carecen de instituciones proveedoras de know-how sobre vacunas.

Hay que resaltar que el tipo de instituciones mencionadas anteriormente y que forman parte del ranking SIR, algunas de ellas son instituciones que no solo son proveedoras de know-how sobre vacunas, incluyendo investigación básica y aplicada en desarrollo y producción de vacunas, sino que son instituciones que juegan un rol fundamental para formar recursos humanos capacitados para ocupar diferentes tipos de roles ligados al mundo de las vacunas.

**Tabla n° 14- Disponibilidad de instituciones científicas y universidades proveedoras de know-how sobre vacunas**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Atributo	Instituciones científicas y universitarias	En general, no poseen	Suelen poseer	Siempre
	Score	2	7	10

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde los países que tienen instituciones proveedoras de know-how sobre vacunas, presentan un score más alto.

### III.3.4) Disponibilidad de una industria farmacéutica desarrollada

La disponibilidad de una industria farmacéutica desarrollada que potencialmente pueda proveer las vacunas que forman los Planes Nacionales de Inmunización y/o pandémicas, varía considerablemente en función de los diferentes tipos de economías evaluadas.

Los países desarrollados poseen una industria farmacéutica altamente desarrollada. De dichos países surgen grandes compañías farmacéuticas multinacionales con presencia global agrupadas en torno a la IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations). En el caso particular de la industria de vacunas, Estados Unidos, la Unión Europea, Japón y Corea del Sur son países que poseen una alta densidad de compañías farmacéuticas productoras de vacunas (ver anexo 1). Como se detalló en el punto II.3, las compañías de Estados Unidos principalmente pero también de la Unión Europa, han sido las principales fuentes de innovación en el desarrollo de vacunas en los últimos 35 años. De dichas compañías surgieron innovaciones como las vacunas recombinantes, la vacunología reversa (reverse vaccinology), las vacunas en base a vectores y las vacunas de ARN mensajero. Las cuatro grandes compañías farmacéuticas de vacunas con presencia global surgieron en países desarrollados, es decir, Sanofi Pasteur (Francia), GSK-GlaxoSmithKline (Reino Unido), Pfizer (Estados Unidos) y MSD-Merck Sharp & Dohme (Estados Unidos).

Los países en vías de desarrollo poseen una industria farmacéutica que varía en el grado de desarrollo según la ubicación geográfica. China e India surgieron como superpotencias en el mundo de las vacunas en las últimas décadas (ver anexo 1) y han tenido un impacto significativo en la provisión de vacuna a países en vías de desarrollo y subdesarrollados, así como también a Agencias dependientes de Naciones Unidas. El DCVMN (The Developing Countries Vaccine Manufacturers Network) es una red que agrupa a fabricantes de vacunas en países en desarrollo y se encuentra formada principalmente por fabricantes de Asia, África y Latinoamérica. En el caso de Asia, además de los fabricantes en China e India, hay fabricantes de vacunas en países como Indonesia, Tailandia, Malasia y Vietnam. En Medio Oriente encontramos algún fabricante puntual en Irán. En África encontramos algunos fabricantes puntuales de vacunas en Sudáfrica y Egipto. En el caso de Latinoamérica, Argentina, Brasil y México poseen las industrias farmacéuticas más desarrolladas de la región y junto con Cuba, son los cuatro países con producción de vacunas en la región, siendo Brasil el fabricante más importante. En estos cuatro países hay un componente importante de producción de vacunas desde organismos estatales como, por ejemplo, Bio-Manguinhos/Fiocruz y el Instituto Butantan en Brasil, la ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos Malbrán”) en Argentina, el Instituto Finlay y Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, ambos en Cuba y Birmex (Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México) en México. También encontramos algunas iniciativas privadas como, por ejemplo, el caso de Sinergium Biotech S.A. en Argentina. Todos estos organismos y compañías, tienen un impacto significativo en la provisión local y regional de vacunas.

En el caso de los países subdesarrollados, prácticamente no hay una industria farmacéutica desarrollada y hay productores de vacunas en algunos países puntuales como, por ejemplo, Bangladesh y Senegal.

**Tabla n° 15- Disponibilidad de una industria farmacéutica desarrollada**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Atributo	Industria farmacéutica desarrollada	En general, no hay	En general, hay pero varía de país a país	Hay siempre
	Score	2	7	10

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde los países que tienen una industria farmacéutica desarrollada, presentan un score más alto.

### III.3.5) Mecanismos utilizados para la adquisición de vacunas de COVID-19

En la situación actual de pandemias de COVID-19, los diferentes tipos de economías han mostrado estrategias y mecanismos de adquisición de vacunas de COVID-19 muy diferentes.

En general, los países desarrollados históricamente han visto la provisión de vacunas como un aspecto crítico y siempre han apuntado a asegurar el abastecimiento por compañías farmacéuticas dentro de su territorio o por medio de organismos gubernamentales. Un buen ejemplo es la situación de Estados Unidos, donde el Presidente Trump anunció el 15 de mayo de 2020 el lanzamiento de la Operación Warp Speed cuyo objetivo principal es acelerar el desarrollo, producción y distribución de vacunas de COVID-19, así como también otros tipos de medicamentos y test de diagnóstico. Dicho operativo permitió el desembolso de entre 1.000-1.500 millones de dólares a Pfizer, Moderna y AstraZeneca para asegurar la provisión de vacunas en el menor tiempo posible, el diseño de los ensayos clínicos de las vacunas entre las compañías farmacéuticas y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) como en el caso de Moderna, aumentar la capacidad de producción de muchas compañías, facilitar la evaluación de las vacunas por la FDA para otorgar las autorizaciones de uso de emergencia (EUA) y asegurar con los diferentes organismos federales la distribución y aplicación de las vacunas. Como resultado, la totalidad de las dosis distribuidas en Estados Unidos son provistas por tres compañías norteamericanas exclusivamente, Pfizer, Moderna y Janssen (compañía farmacéutica que forma parte de Johnson & Johnson). Los países desarrollados, dependiendo de las capacidades puntuales que tenga cada uno, evitan depender de la provisión de vacunas por parte de otros países y no suelen utilizar los mecanismos de adquisición utilizados por

los países en vías de desarrollo y subdesarrollados. Suelen cubrir con su producción local la totalidad de las dosis necesarias para un programa de inmunización masiva.

En el caso de los países en vías de desarrollo, la adquisición de vacunas depende principalmente de los acuerdos bilaterales firmados con las compañías farmacéuticas que pueden estar condicionados, en algunos países, por la disponibilidad de recursos económicos. Otro mecanismo fundamental de provisión es el mecanismo COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access) dirigido por la OMS, GAVI y CEPI y cuyo objetivo fundamental es acelerar la investigación, el desarrollo y la distribución de vacunas de COVID-19 y lograr el acceso equitativo independientemente de la capacidad de pagar por las mismas por parte de los países (Dr. Seth Berkley, 2020). El objetivo inicial es proveer vacunas para el 20% de la población de los 189 países que forman parte del mecanismo. Este 20% corresponde a trabajadores de la salud y a la población con patologías crónicas, para lo cual se proveerán 2.000.000.000 de dosis durante 2021. Las compañías farmacéuticas que proveen vacunas a los diferentes países por acuerdos bilaterales son las mismas que proveen al mecanismo COVAX y teniendo en cuenta que al momento de la redacción de esta tesis, la demanda a nivel mundial de vacunas de COVID-19 supera a la oferta de las mismas, los criterios utilizados por las compañías farmacéuticas para definir como priorizan la provisión de dosis, son muy poco claros. Finalmente, otras fuentes de provisión provienen de las compañías con capacidad de realizar transferencias de tecnología con compañías farmacéuticas que han desarrollado vacunas de COVID-19 como, por ejemplo, el Instituto Butantan con Sinovac y Bio-Manguinhos con AstraZeneca en Brasil o Richmond con el Instituto Gamaleya y Mabxience con AstraZeneca en Argentina. También hay que mencionar algunos desarrollos de vacunas de COVID-19 realizados en países en vías de desarrollo como, por ejemplo, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Instituto Finlay en Cuba y el Instituto Gamaleya en Rusia, entre otros ejemplos.

En el caso de los países subdesarrollados, el mecanismo principal de provisión es el mecanismo COVAX, aunque las dosis provistas suelen ser menores a las necesarias. La firma de acuerdos bilaterales es otro mecanismo utilizado en menor medida ya que estos países se suelen enfrentar a fuertes restricciones presupuestarias.

En relación a la provisión de vacunas de COVID-19 a países en vías de desarrollo y subdesarrollados, hay que dimensionar el rol que juegan dos superpotencias en el mundo de las vacunas como China e India. Un buen ejemplo es el impacto que tuvo a nivel mundial la decisión del gobierno de la India de que sus compañías no exporten vacunas de COVID-19 para focalizar la

vacunación en India, como consecuencia del impacto sanitaria que estaba teniendo la variante delta hacia mediados de 2021 y, como dicha medida, enlenteció la inmunización en muchos países del mundo.

Finalmente hay que hacer mención al desequilibrio que hay en relación a la adquisición de vacunas de COVID-19. Los países desarrollados han adquirido el 60% del total de las dosis producidas, con casos paradigmáticos como el de Canadá que adquirió dosis para vacunar 5 veces a su población. Esto dificulta el acceso por parte de países en vías de desarrollo y subdesarrollados a dosis y, como consecuencia, impacta negativamente en la finalización de la pandemia dado que el virus continúa propagándose.

**Tabla n° 16- Mecanismos utilizados para la adquisición de vacunas de COVID-19**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Atributo	Mecanismo de adquisición de vacunas	Mecanismo COVAX y acuerdos bilaterales con compañías farmacéuticas (casos puntuales)	Acuerdo bilaterales con compañías farmacéuticas, mecanismo COVAX y transferencia de tecnologías o desarrollos propios (casos puntuales)	Desarrollos propios y producción local, sin dependencia de terceros
	Score	2	7	10

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde los países que tienen más alternativas y menor dependencia externa en cuanto a la adquisición, presentan un score más alto.

### III.3.6) Disponibilidad de un sistema de cadena de frío desarrollado

Los países desarrollados poseen una infraestructura robusta para gestionar la cadena de frío de vacunas que forman sus Planes Nacionales de Inmunización. La mayoría de los aeropuertos poseen cámara de 2-8°C para el almacenamiento de las vacunas y disponibilidad de compañías áreas de logística con gran experiencia en el traslado de productos refrigerados como, por ejemplo, DHL. La mayoría de las aerolíneas de bandera de los países desarrollados manipulan los sistemas almacenamiento activos como, por ejemplo, Envirotainer u Opticooler para ser transportados en sus bodegas. A su vez, poseen una red de rutas que permiten la distribución a todos los puntos del

país por medio de camiones refrigerados y toda la infraestructura necesaria para manejar un plan de vacunación masivo, pudiendo aplicar gran número de dosis en muy poco tiempo.

Los países en vías de desarrollo tienen una infraestructura que varía de país a país en cuanto a la capacidad para gestionar la cadena de frío de vacunas que forman sus Planes Nacionales de Inmunización. Muchos aeropuertos no poseen cámaras de 2-8°C para el almacenamiento de las vacunas, tampoco tiene la capacidad de manejar sistemas almacenamiento activos y en muchos casos, la disponibilidad de vuelos comerciales, son limitados para realizar la importación de vacunas. A su vez, los países que se ubican en zonas más cálidas (más cercanas al Ecuador), el mantenimiento de la cadena de frío puede ser un desafío logístico mucho mayor. Esto impacta principalmente sobre muchos países de Latinoamérica, África y Asia. En función del desafío logístico que implica el almacenamiento y distribución de las vacunas de ARNm, en particular la de Pfizer/BioNtech, la guía emitida por OMS con recomendaciones para la distribución y logística de vacunas de COVID-19 en febrero de 2021, define que muy pocos LMIC (Low and Middle Income Country) tiene la capacidad para suficiente para manejar este tipo de vacunas en sus Planes Nacionales de Inmunización (Organización Mundial de la Salud, 2021, pág. 32). En el caso particular de Latinoamérica, hay países como, por ejemplo, Argentina, Brasil, México, Colombia y Chile que poseen la experiencia e infraestructura necesaria para gestionar la logística y manejar planes de vacunación masivos, incluso incluyendo las vacunas de ARNm. En el caso de este último tipo de vacunas, es fundamental poseer una industrial local proveedora de hielo seco para poder realizar la distribución de última milla a los centros de vacunación.

Los países subdesarrollados carecen de los recursos e infraestructura necesaria para asegurar la cadena de frío en la distribución de vacunas, lo cual ha llevado a desarrollos puntuales para abordar dicha problemática. Dos buenos ejemplos que cabe mencionar son, la vacuna MenAfrivac conjugada contra el meningococo A, que se utiliza para inmunizar contra dicho microorganismo en el cinturón de la meningitis de África (región del África sub-sahariana con un alto índice de incidencia de meningitis) que puede permanecer durante un período de hasta 4 días a temperaturas de hasta 40 °C (liofilizada) sin perder la eficacia y la vacuna contra el Rotavirus desarrollada para África por el Serum Institute of India, que es estable a temperatura ambiente ( $\leq 25$  °C).

En relación a la distribución de vacunas de COVID-19 en países en vías de desarrollo y subdesarrollados, la estrategia de incluir etiquetas VVM (Vaccine Vial Monitors) en los viales por



parte de los fabricantes, es decir, etiquetas termo-sensibles que viran de color cuando la vacuna estuvo expuesta a temperaturas por fuera de la temperatura recomendada de almacenamiento, puede ser una estrategia para asegurar que las dosis aplicadas fueron mantenidas dentro de la temperatura recomendada. Dichas etiquetas son solo obligatorias cuando hablamos de vacunas precalificadas por OMS.

**Tabla n° 17- Disponibilidad de un sistema de cadena de frío desarrollado**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Atributo	Sistema de cadena de frío desarrollado	En general, no hay	Varía de país a país	Hay siempre
	Score	3	7	9

Criterio de cuantificación: se asigna una escala del 1 al 10, donde los países que tienen mejores sistemas desarrollados para mantener la cadena de frío, presentan un score más alto.

**III.4) Matriz comparativa de las capacidades de los diferentes tipos de economías para hacer frente a situaciones de pandemia mediante programas de vacunación masiva**

**Tabla n° 18**

Matriz		Tipo de economía		
		Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
<b>Atributo</b>	<b>Agencias Regulatoras funcionales</b>	En general, no poseen	En general, poseen	Siempre
	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>10</b>
	<b>Registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria</b>	En general, no hay mecanismos de registro establecidos	Suele haber mecanismos de registro establecidos	Siempre hay mecanismo de registro establecidos
	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
	<b>Instituciones científicas y universitarias</b>	En general, no poseen	Suelen poseer	Siempre
	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>10</b>
	<b>Industria farmacéutica desarrollada</b>	En general, no hay	En general, hay pero varía de país a país	Hay siempre
	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>10</b>
	<b>Mecanismo de adquisición de vacunas</b>	Mecanismo COVAX y acuerdos bilaterales con compañías farmacéuticas (casos puntuales)	Acuerdo bilaterales con compañías farmacéuticas, mecanismo COVAX y transferencia de tecnologías o desarrollos propios (casos puntuales)	Desarrollos propios y producción local, sin dependencia de terceros
	<b>Score</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>10</b>

Matriz	Tipo de economía		
	Países subdesarrollados	Países en vías de desarrollo	País desarrollado
Sistema de cadena de frío desarrollado	En general, no hay	Varía de país a país	Hay siempre
Score	3	7	9
<b>Score final</b>	<b>13</b>	<b>41</b>	<b>59</b>

## Capítulo IV- Conclusiones

### **¿Cuál/es plataformas tecnologías disponibles para producir vacunas de COVID será/serán las más adecuadas para disminuir el impacto sanitario y finalizar la pandemia?**

Al realizar una evaluación de las ventajas y desventajas de cada plataforma tecnológica de vacuna de COVID-19 utilizadas masivamente a nivel mundial, podemos afirmar que las vacunas inactivadas mostraron ser seguras, estables con condiciones de conservación similares a las de otras vacunas (2-8 °C) y fácil de realizar transferencia de tecnología en función de que es una de las tecnologías más antiguas y utilizadas. La baja eficacia es la principal desventaja que muestran dada su menor capacidad de estimular la respuesta humoral y celular incluso cuando están adyuvantadas. La escasa información de seguridad y eficacia a la hora de combinar con otras plataformas durante la vacunación y las dificultades iniciar una rápida la producción y adaptación de la composición en un contexto de pandemia son otras desventajas.

Las vacunas de ARNm mostraron entre sus ventajas, altísima eficacia, un rango etario de aplicación más amplio, posibilidad de combinar con otras plataformas durante la vacunación y facilidad para iniciar la producción y adaptación de la composición en un contexto de pandemia una vez que se domina esta tecnología. La inestabilidad y condiciones extremas de conservación son las principales desventajas que poseen, junto con la dificultad de realizar transferencias de tecnología en función de lo novedosa y compleja que es dicha tecnología.

Las vacunas de vectores no replicativos mostraron entre sus ventajas, alta eficacia, un esquema de vacunación más simple en algunas vacunas puntuales como, por ejemplo, Janssen y CanSino, posibilidad de combinar con otras plataformas durante la vacunación y facilidad para iniciar la producción y adaptación de la composición en un contexto de pandemia una vez que se domina esta tecnología. La inmunidad vectorial y, como consecuencia, la poca claridad que hay a la fecha sobre la posibilidad de utilizar un mismo vector para realizar varias inmunizaciones, es la principal desventaja de dicha vacuna junto con la seguridad dada la presencia de algunos eventos adversos serios pero observados en bajísima proporción en vacunados.

En relación al precio de las vacunas es difícil obtener una conclusión clara dado que salvo el caso particular de las vacunas de AstrasZeneca/Oxford, el resto mostraron tener precios muy variables dependiendo del tipo de economía y mecanismo de provisión.

Una evaluación de los scores obtenidos muestra que las vacunas de ARNm y vectores no replicativos son más aptas que las vacunas inactivadas para minimizar los efectos de la pandemia (ver tabla 11). Hay que destacar que por más que los scores calculados surgen de la evaluación y sumatoria de diez atributos particulares, la eficacia de la vacuna tiene un impacto preponderante en la finalización de la pandemia y, en este sentido, las vacunas de ARNm y vectores no replicativos mostraron valores altos de dicho atributo (más alto para las vacunas de ARNm). A la vez, la evaluación de campo de dichas vacunas, mostraron resultados de efectividad consistentes con la eficacia obtenida durante los ensayos clínicos.

### **¿Cuáles son las capacidades con las que cuenta cada economía para hacer frente a la pandemia en función de una vacunación masiva?**

En función de las capacidades evaluadas para los tres tipos de economías, los scores obtenidos muestran que las economías desarrolladas tienen plenas capacidades para hacer frente a una pandemia, en función que poseen Agencias Reguladoras funcionales, regulación de referencia a nivel mundial sobre vacunas, instituciones proveedoras de know-how sobre vacunas, una industria farmacéutica plenamente desarrollada con producción propia de vacunas y una infraestructura para afrontar programas de inmunización masiva.

En el caso de los países en vías de desarrollo, las capacidades son variables y en la mayoría de los casos los acuerdos bilaterales con compañías farmacéuticas y la provisión por el mecanismo COVAX, no fueron suficientes para asegurar un acceso oportuno a las vacunas de COVID-19. Los países que poseen Agencias Reguladoras de referencia en sus regiones, regulación sobre vacunas, instituciones proveedoras de cierto grado know-how sobre vacunas, una industria farmacéutica medianamente funcional y una infraestructura mínima para encarar un programa de vacunación masiva, deberían fortalecer sus capacidades para minimizar la dependencia externa de provisión de vacunas, principalmente mediante el fortalecimiento de sus capacidades para realizar transferencias de tecnologías. El fortalecimiento de las capacidades de realizar transferencias de tecnologías de procesos de producción de vacunas pareciera ser un objetivo más realista en el corto y mediano plazo que fortalecer sus capacidades para realizar desarrollos propios. Argentina, Brasil y México en la región, parecen ser países con condiciones para seguir dicha estrategia.

La situación de los países subdesarrollados es realmente compleja dado que no cuentan con las capacidades descritas anteriormente. La accesibilidad a vacunas se suele suplir por mecanismos como GAVI, COVAX (en el caso puntual de COVID-19) o por donaciones de países desarrollados. El fortalecimiento de las capacidades no pareciera ser una vía realista en el corto y mediano plazo, pero el fortalecimiento de las capacidades de los países en vías de desarrollo podría liberar dosis y mejorar la accesibilidad a países subdesarrollados. También sería importante identificar países puntuales con potencialidad de mejorar sus capacidades y fortalecer las mismas con soporte de organismos de referencia y países desarrollados.

### **¿Cuál es la mejor combinación plataforma tecnológica de vacunas de COVID- capacidades para disminuir el impacto sanitario y la finalización de la pandemia en cada economía?**

En el caso de los países desarrollados, poseen las capacidades para adoptar cualquiera de las tres plataformas evaluadas. Sin embargo, como estos países históricamente son el motor de nuevos desarrollos de vacunas, tienden a implementar plataformas innovadoras que muestran alta eficacia, seguridad, factibilidad de realizar transferencia de tecnología para poder aumentar su capacidad de producción, rapidez de iniciar la producción en un contexto de pandemia y adaptación de la composición ante la aparición de variantes y sin necesidad de manipular microorganismos patógenos a la hora de realizar la industrialización de las mismas. En este sentido, las vacunas de ARNm y vectores no replicativos son la elección sobre las vacunas inactivadas. En relación a potenciales desarrollos futuros de vacunas de COVID-19 o contra otros microorganismos, tecnologías como, por ejemplo, vacunas de subunidades, ADN, virus like particles y vectores replicativos serán de elección sobre vacunas inactivadas o atenuadas.

En el caso de países en vías de desarrollo, aquellos que poseen Agencias Reguladoras funcionales, una industria farmacéutica desarrollada, instituciones proveedoras de know-how sobre vacunas, experiencia previa en transferencia de tecnología de vacunas y un sistema desarrollado para hacer distribución con cadena de frío, deberían apuntar a las plataformas de ARNm y vectores no replicativos. El desafío que implica hacer la logística de vacunas de ARNm dada la necesidad de mantener condiciones de ultrafreezer, debe ser evaluada país a país en dicha economía. De todos modos, hay que resaltar que las compañías productoras de vacunas de ARNm están trabajando en el desarrollo de formulaciones estable a mayores temperaturas. De no poseer dichas capacidades, deben apuntar a vacunas inactivadas dado que será más fácil transferir dicha tecnología. Dada la

variabilidad en los niveles de provisión de vacunas a dichos países, las plataformas en base a ARNm y vectores no replicativos dan mayor flexibilidad a la hora de combinar con otras plataformas durante la vacunación.

En el caso de los países subdesarrollados, dada las limitadas capacidades que poseen, los países que tienen algún fabricante puntual de vacunas deberían realizar transferencias de tecnología de vacunas inactivadas exclusivamente dada que es la tecnología más fácil de transferir. En cuanto a las vacunas provistas por mecanismos como COVAX o donaciones recibidas, deberían evitar la provisión de vacunas de ARNm dado que dichos países no poseen la infraestructura para realizar la logística de vacunas que requieren temperatura de ultrafreezer y/o provisión local de hielo seco.

**¿Se debe focalizar en las nuevas plataformas tecnológicas que prometen ser más efectivas y seguras (por ejemplo, ARNm, y vectores no replicativos) relegando tecnologías más clásicas pero probadas (por ejemplo, vacunas inactivadas)?**

Aunque las vacunas de ARNm y vectores no replicativos, mostraron ventajas en comparación a las vacunas inactivadas, la actual situación de mayor demanda de vacunas de COVID-19 que oferta, determina que se debe utilizar dosis de cualquiera de las tres plataformas, sobre todo teniendo en cuenta que las tres plataformas mostraron resultados similares y cercanos al 100% en la capacidad de evitar la enfermedad grave, hospitalización y muerte.

**¿Darán lugar las vacunas en base a ARNm a una nueva revolución industrial en la producción de vacunas, mejorando la disponibilidad de dosis y acelerando la finalización de la pandemia?**

La primera revolución industrial de vacunas se dio en la década del 50' de la mano del desarrollo de las técnicas de cultivo celular que permitieron la replicación de virus a escala industrial y el desarrollo de vacunas como la vacuna de Polio inactivada por Jonas Salk, enfermedad que en esa época tuvo un impacto sanitario muy grande sobre la niñez a nivel mundial.

La segunda revolución industrial de vacunas se dio en 1986 con la aprobación por parte de la FDA en Estados Unidos de la primera vacuna producida utilizando la técnica de ADN recombinante, desarrollada por Merck contra la Hepatitis B y llamada Recombivax HB.

La tercera revolución industrial de vacunas se dio en plena pandemia de COVID-19 con la aprobación de las vacunas de COVID-19 para uso de emergencia de Pfizer/BioNtech y Moderna. Aunque varias compañías estaban trabajando en esta tecnología hace años, solo en los últimos años se logró desarrollar nanopartículas lipídicas que permitieran realizar el delivery del ARNm al citoplasma celular y, a la vez, protegerlo de las enzimas que lo degradan. Como se explicó anteriormente, esta plataforma tecnológica ha mostrado ser extremadamente flexible en cuanto a su facilidad para producir un antígeno para un microorganismo puntual y rápidamente cambiar para comenzar la producción de un antígeno para otro microorganismo y sin necesidad de manipular microorganismos patogénicos dado que solamente es necesario conocer la secuencia genética de proteína responsable de la respuesta inmune a dicho microorganismo. Sin embargo, hay que resaltar que pocos países están en condiciones de dominar esta tecnología, principalmente países desarrollados. Expertos consultados de la industria y el mundo de las vacunas, no consideran que en lo inmediato haya una migración masiva hacia la producción de vacunas de ARNm en lugar de las vacunas inactivadas. Sin embargo, consideran que en la medida que las plataformas de ARNm y vectores no replicativos comiencen a utilizarse masivamente, habrá una paulatina tendencia a dejar de utilizar plataformas tecnológicas más clásicas como las vacunas inactivadas. Varios hechos recientes refuerzan esta tendencia como, por ejemplo, la migración de varias compañías chinas del desarrollo de vacunas inactivadas de COVID-19 hacia la utilización de ARNm y la iniciativa de la OMS y OPS de seleccionar Hub en países en vías de desarrollo (Sudáfrica, Argentina y Brasil) para transferir la tecnología de ARNm, fortaleciendo la capacidad de producción de vacunas en base a dicha tecnología.

**¿Qué plataformas tecnológicas de vacunas deberían adoptar los diferentes tipos de economías en función de las capacidades que disponen de cara a realizar transferencias de tecnologías para producir vacunas localmente?**

En el caso de los países desarrollados, poseen capacidades suficientes para apuntar a plataformas tecnológicas de última generación como, por ejemplo, ARNm y vectores no replicativos en función de las ventajas que tienen y que fueron descritas anteriormente.

Los países en vías de desarrollo que poseen Agencias Reguladoras funcionales, una industria farmacéutica desarrollada, instituciones proveedoras de know-how sobre vacunas y experiencia previa en transferencia de tecnología de vacunas, deberían apuntar a las plataformas de ARNm y



vectores no replicativos. De no poseer dichas capacidades, deben apuntar a vacunas inactivadas dado que será más fácil transferir dicha tecnología.

En el caso de los países subdesarrollados, difícilmente estén en condiciones de realizar transferencias de tecnología de vacunas, pero en el caso de los países puntuales que poseen algún productor local de vacunas, se debería apuntar a transferir la tecnología para producir vacunas inactivadas dado que es la más factibles de transferir desde lo técnico.

### **¿Cómo impactaron los mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria en la disponibilidad oportuna de vacunas de COVID-19?**

Los mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria establecidos en países desarrollados y en países en vías de desarrollo que disponían de los mismos, permitieron un acceso oportuno a la población. Sin embargo, al evaluar la situación de los países en vías de desarrollo o subdesarrollados que no disponían de mecanismos de registro de vacunas en condiciones de emergencia sanitaria, se pudo ver claramente que dicha situación no impactó en el acceso oportuno de vacunas dado que las solicitudes de registro eran aprobadas de todos modos de manera expeditiva o basando la aprobación en una aprobación realizada previamente por alguna Agencia Reguladora de referencia o por la OMS.

En el caso de las vacunas de COVID-19 provistas a través de mecanismo COVAX, la aprobación de las mismas es realizada por la OMS por medio del procedimiento EUL (Emergency Use List). La OMS ha aprobado de manera expeditiva las vacuna evaluadas en la medida que los fabricantes presentaron documentación consistente para demostrar la calidad, eficacia y seguridad de las mismas.

### **¿Cuál es el impacto en la finalización de la pandemia de los mecanismos de provisión utilizados por los países para adquirir vacunas de COVID-19?**

En general, los países desarrollados tienen una visión estratégica sobre la provisión de vacunas en situaciones de pandemia y suelen tener una producción local de dichas vacunas sin dependencia de terceros. A su vez, como las grandes farmacéuticas productoras de vacunas tienen sus orígenes en países desarrollados, dichos países suelen tener la provisión asegurada. Muchos

países desarrollados mostraron niveles de adquisición de vacunas de COVID-19 muy por encima de los volúmenes necesarios para vacunar a su población, situación que impacta negativamente en la accesibilidad a países en vías de desarrollo y subdesarrollados.

En el caso de países en vías de desarrollo que firmaron acuerdos bilaterales con compañías farmacéuticas y fueron provistos por el mecanismo COVAX, en general, las dosis recibidas no fueron suficientes para satisfacer la demanda. Países puntuales como Brasil que tienen capacidad de realizar transferencias de tecnología para realizar producción local, pudieron utilizar esta estrategia para mejorar la disponibilidad de dosis.

Los países subdesarrollados fueron provistos casi exclusivamente por el mecanismo COVAX y algunas donaciones puntuales realizadas por países desarrollados y las dosis recibidas estuvieron muy por debajo de las necesarias para cubrir la demanda.

En relación a este punto, hay que resaltar que independientemente de la economía de la que estemos hablando, en la medida que no podamos vacunar a una alta proporción de la población, difícilmente lograremos un efecto rebaño que definitivamente corte la transmisión del virus. La obtención de dicho efecto rebaño está condicionada por la disponibilidad y acceso equitativo a las vacunas.

## Bibliografía

- Brian K. Nunnally, Vincent E. Turula and Robert D. Sitrin. (2015). *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control*. Berlín y Heidelberg: Springer.
- CDC- *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades*. (23 de Abril de 2021). Obtenido de <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/fda-cdc-lift-vaccine-use.html> [Consultado 09-08-2021]
- CEPI-*The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*. (s.f.). Obtenido de <https://cepi.net/about/whyweexist/> [Consultado 25/07/2021]
- Cormac O'Sullivan, Paul Rutten y Caspar Schat. (Julio de 2020). *McKinsey & Company*. Obtenido de <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/why-tech-transfer-may-be-critical-to-beating-covid-19> [Consultado 08-08-2021]
- COVID-19 vaccine tracker- *London School of Hygiene & Tropical Medicine*. (s.f.). Obtenido de [https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/) [Consultado 17/07/2021]
- Dellepiane et al. (2018). Challenges for the registration of vaccines in emerging countries: Differences in dossier requirements, application and evaluation processes. *Vaccine*, 3389–3396 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.049>.
- Dr. Seth Berkley. (03 de 09 de 2020). *GAVI- COVAX explained*. Obtenido de <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained> [Consultado 28-08-2021]
- Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus- Director General OMS. (11 de Marzo de 2020). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- EMA- *COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorisation* . (s.f.). Obtenido de <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation#rapid-procedures-section> [Consultado 03-09-2021]
- EMA- *European Medicines Agency*. (7 de Abril de 2021). Obtenido de <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> [Consultado 09-08-2021]
- Ewen Callaway. (2021). Mix-and-match COVID vaccines trigger potent immune response. *Nature (Vol 593)*, 491.
- Fabiola Czubaj, Pablo Fernández Blanco y Delfina Arambillet. (4 de Julio de 2021). *La Nación*. Obtenido de <https://www.lanacion.com.ar/economia/los-vuelos-de-las-vacunas-pagos-millonarios-una-conducta-inusual-y-numeros-que-encienden-una-vieja-nid03072021/> [Consultado 02/08/2021]

- FDA- *Emergency Use Authorization for Vaccines Explained*. (14 de 12 de 2020). Obtenido de <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained> [Consultado 03-09-2021]
- FMI- *Perspectivas de la economía mundial- Manejar recuperaciones divergentes*. (Abril de 2021). Obtenido de <https://www.imf.org/-/media/Files/Publications/WEO/2021/April/Spanish/text.ashx> [Consultado 21/08/2021]
- Fondo Rotatorio. (25 de Julio de 2021). *Organización Panamericana de la Salud*. Obtenido de <https://www.paho.org/es/fondorotatorio>
- GAVI *The Vaccine Alliance*. (25 de Julio de 2021). Obtenido de <https://www.gavi.org/>
- Jon A. Wolff et al. (23 de Marzo 1990). Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science*, 1465-1468. doi:10.1126/science.1690918
- Karikó K, W. D. (2006). *Estados Unidos Patente nº US8278036B2*.
- Karikó K, W. D. (2013). *Estados Unidos Patente nº US8748089B2*.
- Kuby. (2007). *Inmunología- Sexta Edición*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Mark Terry. (28 de Julio de 2021). *BioSpace*. Obtenido de <https://www.biospace.com/article/comparing-covid-19-vaccines-pfizer-biontech-moderna-astrazeneca-oxford-j-and-j-russia-s-sputnik-v/> [Consultado 02/08/2021]
- Miloud Kaddar. (16 de Enero de 2013). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de [https://www.who.int/influenza\\_vaccines\\_plan/resources/session\\_10\\_kaddar.pdf](https://www.who.int/influenza_vaccines_plan/resources/session_10_kaddar.pdf)
- Ministerio de Salud de la Nación. (4 de Agosto de 2021). Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/noticias/argentina-avanzara-en-la-aplicacion-de-segundas-dosis-contra-la-covid-19-con-esquemas> [Consultado 08-08-2021]
- Ministerio de Salud- *Manual del vacunador- Vacuna Covishield/AstraZeneca*. (18 de Febrero de 2021). Obtenido de <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-del-vacunador-vacuna-covishield> [Consultado 11-09-2021]
- Ministerio de Salud- *Manual del vacunador- Vacuna Moderna*. (28 de 07 de 2021). Obtenido de <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-del-vacunador-vacuna-moderna-28-de-julio-de-2021> [Consultado 11-09-2021]
- Ministerio de Salud- *Manual del vacunador- Vacuna Sinopharm*. (28 de 02 de 2021). Obtenido de <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-vacunador-sinopharm> [Consultado 11-09-2021]
- Naciones Unidas- *List of Least Developed Countries*. (11 de Febrero de 2021). Obtenido de [https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/publication/ldc\\_list.pdf](https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/publication/ldc_list.pdf) [Consultado 21/08/2021]
- Offit, P. A. (2005). *The Cutter incident*. New Haven and London: Yale University Press.

- OMS- Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process.* (19 de 08 de 2021).  
Obtenido de  
[https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_19August2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_19August2021.pdf) [Consultado 03-09-2021]
- Organización Mundial de la Salud.* (12 de Febrero de 2021). Obtenido de COVID-19 vaccination: supply and logistics guidance: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-vaccine-deployment-logistics-2021-1> [Consultado 08-08-2021]
- Organización Mundial de la Salud- Información básica sobre la COVID-19.* (2021). Obtenido de <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> [Consultado 11-08-2021]
- Organización Panamericana de la Salud.* (16 de Junio de 2021). Obtenido de <https://www.paho.org/es/noticias/16-6-2021-opsoms-lanza-llamada-manifestaciones-interes-para-contribuir-con-establecimiento> [Consultado 08-08-2021]
- Plotkin, S. (2007). *Vacunas*. Madrid: Acindes.
- Plotkin, S. (2018). *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier.
- Precios Vacunas Fondo Rotatorio para 2021.* (17 de Mayo de 2021). Obtenido de Organización Panamericana de la Salud: [www.paho.org/es/documentos/precios-vacunas-fondo-rotatorio-para-2021](http://www.paho.org/es/documentos/precios-vacunas-fondo-rotatorio-para-2021)
- Requisitos para la inscripción de vacunas. (7 de Febrero de 2005). *ANMAT- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*. Obtenido de [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_ANMAT\\_705-2005.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_705-2005.pdf)
- SCImago Institutions Ranking .* (2021). Obtenido de <https://www.scimagoir.com/rankings.php> [Consultado 19-09-2021]
- Takehiro Ura, Kenji Okuda and Masaru Shimada. (2014). Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*, 624-641. doi:10.3390/vaccines2030624
- The Common Technical Document. (17 de Julio de 2021). *ICH*. Obtenido de <https://www.ich.org/page/ctd>
- UNICEF.* (2021). Obtenido de <https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard>
- Wei Chen. (22/05/2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3) [Consultado 05-08-2021].
- WHO Africa- African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF).* (s.f.). Obtenido de <https://www.afro.who.int/health-topics/immunization/avaref> [Consultado 28-08-2021]
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (25 de Julio de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://covid19.who.int/>

WHO Emergency Use Listing Procedure (EUL). (17 de Julio de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/>

WHO vaccines prequalification. (17 de Julio de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines>

*WHO-List of Prequalified Vaccines*. (2021). Obtenido de <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>

## Anexos

### Anexo 1- Compañías productoras de vacunas alrededor de mundo

<b>Grandes compañías multinacionales con alta participación en el mercado de vacunas</b>	
Francia	Sanofi Pasteur
Reino Unido	GlaxoSmithKline
Estados Unidos	MSD (Merck Sharp & Dohme)
	Pfizer
<b>Otras compañías multinacionales que poseen división de vacunas</b>	
Australia	Seqirus (CSL)
Reino Unido	AstraZeneca
Estados Unidos	Johnson & Johnson/Janssen
<b>Compañías biotecnológicas de vacunas</b>	
Dinamarca	Bavarian Nordic
Francia	Vivalis
Alemania	BioNtech
Estados Unidos	Dynavax
	Emergent BioSolutions
	Genocea
	Moderna
	Novavax
	PharmAthene
	Vical
<b>Otras compañías de vacunas en países desarrollados</b>	
Canadá	InterVax
	Medicago
Dinamarca	Statens Serum Institute
Israel	BiondVax
Italia	Okairos
Japón	Astellas Pharma
	Denka Seiken
	Japan BCG
	Kaketsuken
	Kitasato Institute
	Kyoto Biken
	Takeda
Corea del Sur	Boryung Biopharma
	Cheil Jedant (CJ Pharma)
	Dong Shin Pharma
	EuBiologics, Co., Ltd.
	Green Cross Corporation
	Korea Vaccine
	LG Life Sciences Ltd
	SK Chemicals
Holanda	Netherlands Vaccine Institute

<b>Compañías de vacunas en países en vías de desarrollo</b>	
Argentina	Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos Malbrán”
	Sinergium Biotech S.A.
	BIOL (Instituto Biológico Argentino)
Brasil	Ataulfo de Paiva Foundation
	Bio-Manguinhos/Fiocruz
	Instituto Butantan
	Ezequiel Dias Foundation (FUNED)
Bulgaria	BB-NCIPD
China	Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd
	Beijing Tiatan Biological Products Co., Ltd
	CanSino Biologics
	China National Biotec Group (CNBG)
	Hualan Biological Engineering
	Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd (CDBIO)
	Sinovac Biotech Ltd.
	Sinopharm
	Walvax Biotechnology Co., Ltd
	Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd
Cuba	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
	Instituto Finlay
Egipto	The Holding Company for Biological Products & Vaccines (VACSERA)
India	Bharat Biotech International Ltd
	Biological E. Ltd
	Cadila Pharmaceuticals Ltd
	Hafkine Bio-Pharmaceutical Corporation Limited
	Indian Immunologicals Ltd
	Panacea Biotec Ltd
Serum Institute of India Ltd	
Indonesia	Bio Farma
Irán	Pasteur Institute of Iran
	Razi Vaccines
Malasia	Pharm Malaysia
México	Laboratorios de Biologicos y Reactivos de México, S.A. de C.V. (Birmex)
Polonia	IBSS Biomed
Rusia	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology
	Immunopreparat Research productive association, Ufa
	Products Immunologicals and Drugs, Irkustk
	RIVS, Saint Petersburg
Serbia	The Biovac Institute
Sudáfrica	BioNet Asia Co., Ltd



<b>Compañías de vacunas en países en vías de desarrollo</b>	
Tailandia	The Government Pharmaceutical Organization
	Queen Saovabha Memorial Institute
Vietnam	Institute of Vaccines and Medical Biologicals (IVAC)
	The Company of Vaccine and Biological Production No. 1-VABIOTECH
<b>Compañías de vacunas en países subdesarrollados</b>	
Bangladesh	Incepta Vaccine Ltd
Senegal	Torlak Institute of Immunology and Virology

## **Anexo 2- Agencias Regulatoras de referencia en vacunas para OPS**

- **FDA-** Food and Drug Administration

País: Estados Unidos de América

- **EMA-** European Medicines Agency

País: Unión Europea

- **Health Canada**

País: Canadá

- **TGA-** Therapeutic Goods Administration

País: Australia

- **KFDA-** Korea Food and Drug Administration

País: Corea del Sur

- **ANVISA-** Agência Nacional de Vigilância Sanitária

País: Brasil

- **COFEPRIS-** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

País: México

- **CECMED-** Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

País: Cuba

- **ANMAT-** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

País: Argentina

### **Anexo 3- Listado y frecuencia de eventos adversos de las vacunas de Sinopharm, AstraZeneca/Oxford y Moderna**

#### **Vacuna Sinopharm**

Locales:

- Muy frecuente (>10%): dolor en el sitio de la inyección.
- Frecuentes (1-10%): eritema, hiperemia, prurito, edema y/o hinchazón en el sitio de la inyección.
- Poco frecuentes (<1%): rash cutáneo en el sitio de la inyección.

Generales:

- Frecuentes (1-10%): fatiga, fiebre transitoria, cefalea, diarrea, tos, disnea.
- Poco frecuentes (<1%): náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, somnolencia, mareos, anorexia.

(Ministerio de Salud- Manual del vacunador- Vacuna Sinopharm, 2021, pág. 15)

#### **Vacuna Astra Zeneca/Oxford (vacuna COVISHIELD producida por el Serum Institute de India)**

Locales:

- Dolor espontáneo o a la palpación en el sitio de la inyección, hiperemia, hinchazón.

Generales:

- Cefalea (>50%), fatiga (>50%), mialgia (>40%), malestar general (>40%), fiebre (>30%), escalofríos (>30%), artralgia (>20%), náuseas (>20%).

Una descripción más detallada de los eventos adversos registrados en los ensayos clínicos clasifica a los mismos como:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

- Sensibilidad, dolor, calor, enrojecimiento, prurito, hinchazón o hematomas en el lugar donde se administra la inyección.
- Sensación general de malestar.
- Fatiga.
- Escalofríos o febrícula.

- Cefalea.
- Náuseas.
- Mialgias o Artralgias.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

- Induración en el sitio de inyección.
- Fiebre.
- Vómitos.
- Síndrome pseudogripal (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

- Mareos.
- Anorexia.
- Dolor abdominal.
- Linfadenopatías.
- Sudoración excesiva, prurito o erupción cutánea.

(Ministerio de Salud- Manual del vacunador- Vacuna Covishield/AstraZeneca, 2021, pág. 26)

## **Vacuna Moderna**

### Mayores de 18 años

Locales:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ): dolor, edema y/o hinchazón en el sitio de la inyección, linfadenopatía axilar homolateral.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): eritema, reacción urticariana o rash cutáneo local, reacción retardada en el sitio de inyección (dolor, eritema, hinchazón).
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): prurito en el sitio de la inyección.

Generales:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ): cefalea, náuseas, vómitos, fatiga, fiebre transitoria, escalofríos, mialgias, artralgias.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): rash o exantema.
- Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): parálisis facial aguda periférica, edema facial.

De 12 a 17 años

Locales:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ): edema y/o hinchazón en el sitio de la inyección, hinchazón/sensibilidad axilar homolateral.

Generales:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ): cefalea, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, fatiga, fiebre transitoria, escalofríos.

(Ministerio de Salud- Manual del vacunador- Vacuna Moderna, 2021, pág. 17)