Sociedad Argentina de Pediatría

Por una niñez y adolescencia sanas en un mundo mejor

MIEMBRO de la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA y de la ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA

Junio 2021

Vacunas COVID-19:
Actualización, estrategias y futuro de las campañas de Vacunación

Las vacunas contra la COVID-19 constituyen una herramienta fundamental para reducir el impacto de la pandemia, junto con los programas jurisdiccionales de búsqueda de casos, su identificación con técnicas adecuadas, el rastreo de contactos y el cumplimiento por parte de la comunidad de los protocolos establecidos. Mientras avanza la vacunación se debe continuar con las medidas de protección implementadas hasta controlar la transmisión sostenida del SARS-CoV-2, que se estima lograr cuando los dos tercios de la población esté inmunizado.

Las vacunas han demostrado seguridad y eficacia contra la enfermedad grave y la muerte, pero aún se desconoce el grado en que las mismas protegen contra las formas clínicas leves y moderadas, la transmisión y como impactan en la eficacia las nuevas variantes. Países como Israel han presentado los primeros informes de reducción sustancial de casos y hospitalizaciones posterior a la vacunación con altas coberturas en los grupos de mayores de 60 años. Estos resultados demuestran la importancia de acelerar la administración de vacunas con una asignación justa y equitativa.

La respuesta inmune humoral y celular, especialmente con producción de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S, presente en la superficie del SARS-CoV-2, son fundamentales para la protección, independientemente del tipo de plataforma. Aún se desconoce el correlato de protección de anticuerpos para las vacunas disponibles en el mundo.

Se han diseñado distintos tipos de plataformas, una de las más novedosas son las vacunas basadas en vectores virales con el uso de un adenovirus inactivado, que ha sido modificado para transformarlo en un vector que transporta el gen de la proteína S. Una vez que el vector viral ingresa al organismo, las células comienzan a sintetizar esta proteína codificada en el genoma de estos virus, permitiendo la expresión de la misma. Así el sistema inmune detecta los antígenos virales y es posible generar inmunidad a través de la síntesis de anticuerpos específicos y estimulación de linfocitos citotóxicos responsables de eliminar las células infectadas con el virus.

Otras son aquellas basadas en ácido ribonucleico (ARN) mensajero, cuyo mecanismo de acción consiste en introducir al organismo material genético a través de nanopartículas lipídicas sintéticas que permitirán el ingreso del ARN a la célula que codifica la proteína S, y así lograr la expresión de la proteína en la célula y desencadenar la respuesta inmune.

No se ha observado que las vacunas de vectores virales no replicativo o las basadas en ARN mensajero modifiquen el material genético humano.

Otras vacunas parten de diseños más tradicionales, como las de subunidades proteicas, que incluyen los antígenos que mejor estimulan el sistema inmune como la proteína S o las vacunas inactivadas, capaces de generar respuestas inmunes protectoras. Estas vacunas generalmente requieren la utilización de adyuvantes para lograr una respuesta adecuada.

Todas las vacunas antes descriptas son elaboradas en distintas plataformas, pero se basan en antígenos no replicativos lo que les confiere adecuada evidencia en cuanto a la seguridad.

Una vez desarrolladas las primeras etapas de investigación para demostrar seguridad (fase I y II) e inmunogenicidad (fase II) en seres humanos, es necesario contar con estudios de fases III a gran escala, y así comenzar la introducción en los diferentes países. Los productores deben someterse a exámenes independientes sobre eficacia y seguridad, en particular un examen del cumplimiento de la normativa legal y la autorización pertinente en el país de fabricación.

Los países interesados deben autorizar su uso a través de los entes regulatorios, como lo es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en nuestro país, a partir de evaluaciones rigurosas de los resultados disponibles. Las presentaciones ante la ANMAT de vacunas candidatas para su uso surgen por iniciativa del Ministerio de Salud, como con la vacuna Sputnik-V o Covishield, o bien por la de los fabricantes de las vacunas como AstraZéneca S.A, Pfizer S.R.L., Janssen Cliag Farmacéutica S.A, entre otros. En ambos casos el análisis sobre su seguridad y eficacia tiene la misma rigurosidad.

Es importante señalar que a la fecha todas las vacunas autorizadas en el mundo no han completado la fase III pero tienen autorización de uso por condiciones de emergencia en base a los resultados de eficacia y seguridad de los estudios preliminares presentados. Es de esperar en los próximos meses más información a medida que avanzan los ensayos clínicos.

Un interrogante que surge de estas nuevas vacunas es su tiempo de protección y el umbral o correlato de protección, es decir, cual es el nivel de anticuerpos neutralizantes que confieran protección. Lo que se conoce hasta el momento es que tanto en la infección natural como con la vacunación los anticuerpos descienden en el tiempo y es posible la re-infección.

Un aspecto que ha generado preocupación en los últimos meses es la aparición de nuevas variantes de cepas SARS-CoV-2 y la posibilidad de evadir la respuesta inmune de las vacunas utilizadas entre otros cambios como la virulencia o la capacidad de transmisión. Por el momento se están realizando diferentes pruebas de respuesta serológicas de sujetos vacunados a los fines de evaluar la neutralización in vitro de las variantes de interés, así como evaluaciones de eficacia en los estudios de fase III. Al momento se ha observado que el impacto para la protección de la cepa del Reino Unido (B.1.1.7) no se vería afectada con la vacuna de ARNm y AztraZéneca y en relación a la cepa sudafricana (B.1.351) se ha observado una menor eficacia con la vacuna de AztraZéneca.

Todas las vacunas aprobadas se distribuyen a través de un proceso logístico complejo, con pautas rigurosas para la gestión de la campaña y el control de temperatura.

Un aspecto relevante en los inicios de la vacunación es el escenario de dosis limitadas por las dificultades de los productores para abastecer una demanda mundial. Es por ello que los países realizan acuerdos con diferentes fabricantes a los fines de lograr avanzar con la cobertura esperada. Se espera que coexistan varios tipos de vacunas al mismo tiempo, como ocurre en nuestro país, lo que genera un desafío desde el punto de vista programático.

Por otro lado, también se realizará la priorización en etapas de la población objetivo a vacunar de acuerdo a la situación de riesgo. Periódicamente la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) de nuestro país se reúne para evaluar la nueva evidencia disponible, ampliando los grupos objetivos de vacunación. Se recomienda acceder al siguiente link para obtener más información:

https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/lineamientos-manual-vacunador

Posteriormente, en mayo de 2021, la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) en consenso con diversas Sociedades Científicas, y en línea con los análisis y recomendaciones publicados en las últimas semanas en otros países, han evaluado y recomendado al Ministerio de Salud incorporar dentro de la población objetivo a vacunar (POV) a pacientes oncológicos, personas con tuberculosis activa y personas con discapacidad intelectual y del desarrollo - incluyendo Síndrome de Down.

Consideraciones especiales para embarazadas, mujeres en período de lactancia, personas inmuno-comprometidas o con enfermedades autoinmunes que pertenezcan a la población objetivo priorizada para la vacunación:

La Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) ha recomendado al Ministerio de Salud excluir el concepto de “contraindicación para la vacunación contra la COVID-19” a embarazadas, mujeres en período de lactancia, personas inmunocomprometidas o con enfermedades autoinmunes que formen parte de los grupos que pertenecen a la población objetivo a vacunar.

En este sentido, pueden optar por vacunarse aquellas embarazadas, mujeres en período de lactancia, personas inmunocomprometidas o con enfermedades autoinmunes que, además:

- presenten un riesgo de exposición alto a la infección por SARS-CoV-2, y que el mismo no pueda evitarse: personal de salud, personal estratégico, personal docente y no docente (de nivel inicial, primario y secundario).
- presenten 60 años o más y/o personas con enfermedades subyacentes que los incluyan dentro de los “grupos de riesgo alto de complicaciones graves y/o muerte por COVID-19” diabetes u obesidad grado 2 o mayor (IMC mayor o igual a 35 kg/m2), y/o enfermedades crónicas renales, respiratorias o cardíacas.

Por otra parte, las vacunas contra el COVID-19 no se consideran un riesgo para las personas en periodo de lactancia ni para sus bebés lactantes. Por lo tanto, las personas lactantes pueden recibir la vacuna contra el COVID-19. Los informes recientes han

demostrado que las personas en periodo de lactancia que han recibido vacunas ARNm contra el COVID-19 tienen anticuerpos en su leche materna, lo que podría ayudar a proteger a sus bebés. Se necesitan más datos para determinar qué nivel de protección podrían brindarle estos anticuerpos al bebé.

Vacunación para niños a partir de los 12 años: El 10 de mayo de 2021, la FDA amplió la autorización de uso de emergencia para la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 en adolescentes de 12 a 15 años. El 12 de mayo de 2021, ACIP emitió una recomendación provisional para el uso de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 en adolescentes de 12 a 15 años para la prevención de COVID-19. Esta recomendación se actualizará a medida que se disponga de información adicional.

A continuación, se detallan las principales características de las vacunas que se encuentran en uso en este momento en Argentina:

Vacuna	**Sputnik-V**	**Covishield/AZ**	**Sinopharm**
Fabricante	Instituto Gamaleya	SerumInstitute de India/ AstraZeneca.	Instituto de Productos Biológicos de Beijing
Plataforma	1° dosis: rAd26-S 2° dosis: rAd5-S	ChAdOx1nCoV-19 (recombinante)	SARS-CoV-2 (células vero) inactivada Adyuvante: Hidróxido de Aluminio
Esquema	2 dosis con diferentes formulaciones	2 dosis	2 dosis
Intervalo entre dosis	21 días	4 a 12 semanas	3 a 4 semanas
Edad	≥ 18 años	≥ 18 años	≥ 18 años y ≤ 60 años
Almacenamiento	- 18°C	2 a 8 °C	2 a 8 °C
Reactogenicidad	+++	+++	+
Eficacia para infección sintomática (análisis interino)	91,6 % (IC95% 85,6–95,2)	63,09 % (IC95% 51,81; 71,73)	79,34% (IC 95%59,17% -89,55)

Se destaca que actualmente se encuentra disponible la vacuna ChAdOx1nCoV-19 (recombinante) elaborada por AstraZeneca. Esta vacuna es la misma que Covishield, simplemente tienen diferente laboratorio productor por lo se pueden aplicar indistintamente.

Se ha definido en las últimas recomendaciones:

1) Dado que el número de casos de reinfección documentada es muy bajo en los 6 meses posteriores al diagnóstico, se recomienda la postergación de la aplicación de la primera dosis de vacuna en aquellas personas recuperadas de COVID-19, posponiendo su administración entre 3 y 6 meses posteriores a su alta clínica.

2) Se recomienda así mismo, la postergación de la aplicación de la segunda dosis de vacuna en aquellas personas recuperadas de COVID-19, posponiendo su administración entre 3 y 6 meses posteriores a su alta clínica.

En cuanto a la seguridad de las vacunas y el uso en grupos especiales, a medida que se avanza con la Campaña, se generan datos de seguridad post implementación, al igual que el resto de las vacunas, lo que permite nuevas tomas de decisiones sobre la seguridad y riesgo/beneficio en algunos grupos poblacionales. Es por ello que el Ministerio de Salud junto con la Comisión Nacional de Inmunizaciones, desde el 10 de febrero de 2021 y dadas las características particulares de las vacunas utilizadas (vacunas no replicativas), excluye el concepto de “contraindicación para la vacunación contra la COVID-19” a embarazadas, mujeres en período de lactancia, personas inmunocomprometidas o con enfermedades autoinmunes que formen parte de los grupos que pertenecen a la población objetivo a vacunar, como por ejemplo los trabajadores de la salud.

Asimismo se considera contraindicación absoluta a recibir vacunas COVID-19 a:

1. Hipersensibilidad a cualquier componente de una vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares;
2. Edad menor de 18 años (debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad en este grupo etario).
3. Contraindicación temporal: enfermedades agudas graves (infecciosas y no infecciosas) o exacerbación de enfermedades crónicas, que impliquen compromiso del estado general (ej.: asma grave no controlado).
4. Contraindicación absoluta para recibir segunda dosis: anafilaxia y reacciones alérgicas graves inmediatas a la primera dosis de vacuna contra COVID-19.
5. No se considera una contraindicación en este momento una reacción anafiláctica previa a alimentos, medicamentos o factores ambientales. Estos pacientes pueden recibir las vacunas correspondientes en un ambiente cuidado y con medicación antihistamínica previa.

En Argentina se está llevando a cabo tanto la vigilancia pasiva de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI), como una vigilancia activa de eventos adversos de especial interés (AESI por sus siglas en inglés) en centros centinelas. Los ESAVI son analizados sistemáticamente por la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CONASEVA) para su clasificación de causalidad.

Con respecto a la notificación de casos de trombosis en algunos países de Europa posiblemente asociados a la vacuna producida por el laboratorio AstraZeneca (AZ), informes recientes del Comité de Evaluación de Riesgos en Fármaco vigilancia de la Agencia Europea del Medicamento no ha encontrado una relación causal entre la vacunación y los trastornos de coagulación, los cuales pueden producirse por diferentes causas. Estos eventos se pueden presentar en las personas que ya han sido vacunadas, así como en aquellas que aún no han recibido la vacuna. A la fecha, este comité ha evaluado que la incidencia de eventos tromboembólicos en la población vacunada no es

mayor que en la población general. Es de destacar que, los sistemas de vigilancia de ESAVI de otros países de la Región que están administrando esta vacuna, no han reportado señales de alarma con respecto a la seguridad.

Es de esperar que con la implementación de la campaña y las nuevas vacunas se genere en la población diferentes grados de aceptación o rechazo a la vacunación que pueden estar influenciada por los medios de comunicación, la confianza en las autoridades o en los productores y el mensaje de los profesionales de la salud, entre otros puntos. Como todos los casos de reticencia a las vacunas es fundamental en la consulta con el profesional de la salud, mantener un diálogo abierto y de escucha activa para reducir el impacto de los mitos o la desinformación. Para ello se deberá estar adecuadamente capacitado para responder en forma empática a las preocupaciones y con la solidez científica disponible en la actualidad. Por otro lado, será necesaria la vigilancia de la aceptación de la vacuna, generar estrategias de comunicación y sostener la fármaco vigilancia.

Conclusiones

- La vacunación para COVID es la única estrategia que permitirá poner fin a la pandemia, mientras tanto es clave continuar con las medidas de protección individual y comunitaria.
- En la actualidad contamos con vacunas seguras y eficaces. Los sistemas de vigilancia, tanto internacionales y de los países continúan evaluando la seguridad de las vacunas COVID-19 mientras avanza una campaña mundial de vacunación sin precedentes.
- La aparición de nueva evidencia relacionada a la eficacia de las vacunas en la finalización de la fase III, protección para nuevas cepas, correlatos de protección de los anticuerpos post-vacunales y seguridad de las nuevas vacunas para COVID-19 son aspectos pendientes.

Argentina ha comenzado la vacunación en diciembre de 2020 y se espera para los próximos meses avanzar con las poblaciones objetivo implementando diferentes estrategias acordes a las características y disponibilidad de las vacunas, situación en cada jurisdicción y grupos poblacionales.

Comité Nacional de Infecto logia
Subcomisión de Epidemiologia
Sociedad Argentina de Pediatria

Bibliografía consultada

- WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. 28 October 2020 | Q&A. Disponible en: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19). (acceso 18-03-2019)
- Hagai Rossman, Smadar Shilo, Tomer Meir, Malka Gorfine, Uri Shalit, Eran Segal. Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251325v1.full.pdf (Acceso 16-03-2021).

- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-92.
- GAVI. The COVID-19 vaccine race – weekly update. Disponible en: https://www.gavi.org/vaccineswork/covid-19-vaccine-race. (acceso 18-03-2019)
- Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA.* Published online February 26, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3199
- Kim, J.H., Marks, F. & Clemens, J.D. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. Nat Med 27, 205–211 (2021).
- David S Khoury, Deborah Cromer, Arnold Reynaldi, Timothy E Schlub, Adam K Wheatley, Jennifer A Juno, KantaSubbarao, Stephen J Kent, James A Triccas, Miles P Davenport. What level of neutralising antibody protects from COVID-19? medRxiv 2021.03.09.21252641; doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641
- Centers of Disease Control and prevention. How CDC is responding to SARS-CoV-2 variants globally. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/global-variant-map.html. (Acceso 19-03-2021)
- Wang, P., et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. bioRxiv (2021).
- Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en Argentina. Diciembre 2020. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-para-la-campana-nacional-de-vacunacion-contra-la-covid-19-en. (Acceso 17-03-2021).
- Ministerio de Salud de la Nación. Actualización del manual del vacunador de Sputnik V. Febrero 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/actualizacion-del-manual-del-vacunador-de-sputnik-v. (Acceso 18-03-2021).
- Ministerio de Salud de la Nación. Manual del Vacunador- Vacuna Covishield. Ano 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-del-vacunador-vacuna-covishield. (acceso 18-03-2021).
- Ministerio de Salud de la Nación. Manual del Vacunador Sinopharm. Año 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-vacunador-sinopharm. (acceso 18-03-2021)
- Ministerio de Salud de la Nación. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 9° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas.15 de marzo de 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/noveno-informe-de-seguridad-en-vacunas.pdf(acceso 16-03-2021)
- WHO. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual Module: COVID-19 vaccines: description and general safety considerations for implementation
- WHO. COVID-19 VACCINES: SAFETY SURVEILLANCE MANUAL. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/covid-19-vaccines-safety-surveillance-manual/covid19vaccines_manual_surveillance_systems.pdf. (Acceso 19-03-2021)
- Danchin M, Biezen R, Manski-Nankervis JA, Kaufman J, Leask J. Preparing the public for COVID-19 vaccines: How can general practitioners build vaccine confidence and optimise uptake for themselves and their patients? Aust J Gen Pract. 2020 Oct;49(10):625-629.
- Actualización de los lineamientos técnicos. Campaña de vacunación COVID-19. Ministerio de Salud de la Nación. (26 de marzo 2021)