



**Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 818**

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha generado un impacto en términos sanitarios, económicos, políticos y sociales en todo el mundo. Hasta este momento no existe tratamiento curativo para el virus y los esfuerzos se han concentrado en frenar la propagación de la enfermedad, y de esta forma mitigar el daño. La inmunidad de la población a través de la vacunación se plantea como la estrategia más racional para frenar la transmisión del SARS-CoV-2. Alrededor del mundo cientos de grupos de investigación han emprendido el desarrollo de vacunas con este objetivo. Se describen las características que idealmente debería tener la vacunación contra la COVID-19. Además, se describen las diferentes tecnologías, muchas de ellas novedosas, utilizadas en el desarrollo de estas vacunas y se resumen en tablas aquellas que se encuentran en fases avanzadas de investigación clínica. Finalmente, se describen -para aquellas vacunas que los hayan presentado- los datos preliminares de eficacia y seguridad a partir de la recopilación de comunicaciones oficiales. En el presente documento se recopila información proveniente de artículos científicos revisados por pares, artículos no revisados por pares, informes de diferentes plataformas de rastreo del desarrollo de vacunas y comunicaciones oficiales por parte de las empresas o institutos de investigación que lideran los ensayos de las potenciales vacunas en estudio.

*Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.*

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Perelli L, García Martí S, Alfie V, Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Vacunas contra la COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 818, Buenos Aires, Argentina. 14 de enero de 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

# Vacunas contra la COVID-19

## Contenido

Resumen .....	1
Introducción.....	3
Objetivos .....	3
Métodos.....	4
Características que debería tener la vacunación para COVID-19 .....	4
Tabla1. Fases en el desarrollo la vacuna.....	5
Características de las vacunas desarrolladas contra COVID-19 .....	5
Tabla 2. Vacunas COVID-19 en ensayos de Fase 3.....	8
Vacunas Con Datos De Eficacia Clínica en estudios de Fase 3 .....	10
Gam-Covid-Vac o SPUTNIK V .....	10
Pfizer y BioNTech .....	11
Moderna (ARNm-1273).....	11
Astra Zeneca- Oxford (AZD1222 o ChAdOx1) .....	12
Vacunación en Argentina.....	13
Anexo I. Estrategia de búsqueda .....	16
Bibliografía .....	17

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

## Introducción

La pandemia de COVID-19 está afectando a miles de millones de personas en todo el mundo. Hasta la actualidad a nivel mundial se registraron ya más de 58 millones de casos y 1 millón 390 mil muertes y en nuestro país ya se han acumulado más de 1,3 millones de casos y más de 37 mil muertes.<sup>1</sup> El patógeno causante, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2 o SC2), pertenece a una familia de betacoronavirus que son virus de ARN de cadena única envueltos y que infectan a mamíferos.<sup>2</sup>

Existen variaciones considerables en los diferentes países en cuanto a la epidemiología de COVID-19, sus métodos de evaluación y rastreo, las estrategias terapéuticas y de gestión de los pacientes y de las herramientas preventivas. La tasa de letalidad de COVID-19 muestra una fuerte correlación con la edad, la presencia de comorbilidades y el status inmunológico de los pacientes. Los ancianos y las personas con comorbilidades como hipertensión, dislipemias, antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática o renal crónica, o pacientes inmunocomprometidos es más probable que presenten formas graves de la enfermedad y tasas de mortalidad más elevadas.

Hasta este el momento no existe tratamiento curativo para COVID-19 y los esfuerzos se concentran en frenar la propagación de la enfermedad y de esta forma mitigar el daño. La inmunidad de rebaño ha sido considerada como una forma efectiva de frenar la propagación de la enfermedad. La inmunidad de rebaño puede lograrse por la infección natural o por la vacunación. Sin embargo, la proporción de la población que debe ser inmunizada para lograr la inmunidad de rebaño varía de una enfermedad a otra. Se han realizado diversas estimaciones acerca del nivel de inmunidad que debería tener una población para detener el avance de la pandemia de COVID-19 en un 70% de la población, lo cual representan más de 30 millones de personas en Argentina.<sup>3</sup> De todas maneras, aún existe incertidumbre acerca de la duración de la inmunidad que confiere la infección por SC2 y han sido reportados algunos casos de reinfecciones.<sup>4</sup> Además, se han notificado mutaciones del SC2 y la creciente población de los pacientes recuperados de COVID-19 podrían no contribuir a la inmunidad efectiva de rebaño si las oleadas subsiguientes de la pandemia se producen por variantes del SC2 frente a las cuales no se desarrollaron anticuerpos neutralizantes. La infección generalizada por el SC2 podría dar lugar a complicaciones graves y a altas tasas de mortalidad, especialmente entre los ancianos y las personas con enfermedades crónicas y también podría suponer una grave carga para el sistema de atención de la salud y, a su vez, causar grandes trastornos económicos. Por lo tanto, el desarrollo de vacunas seguras y eficaces es la mejor respuesta frente a la pandemia. Idealmente, el desarrollo de una vacuna optimizada capaz de brindar protección contra múltiples cepas de betacoronavirus sería más eficiente, en previsión de futuros brotes que podrían surgir de diferentes tipos de cepas de coronavirus.

## Objetivos

Describir las características que debería tener la vacunación para COVID-19, las diferentes tecnologías utilizadas en su desarrollo, así como resumir información de aquellas vacunas que se encuentren en fases avanzadas de investigación clínica. Además, presentar información preliminar acerca de eficacia y seguridad de estas vacunas.

## Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas de artículos revisados por pares, en buscadores de artículos científicos que se encuentran en proceso de revisión por pares, en buscadores genéricos de internet y en plataformas de seguimiento del desarrollo de vacunas de instituciones académicas.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés Centre for Reviews and Dissemination- University of York), en Tripdatabase, en medRxiv en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

## Características que debería tener la vacunación para COVID-19

La vacuna debe ser segura y eficaz, y no debe inducir un empeoramiento de la enfermedad al producirse una infección posterior. A fin de prevenir la enfermedad grave después de la infección, la vacunación debe dar lugar a: 1) la supresión o la reducción significativa de la transmisión dentro de la población mediante la inducción de la inmunidad del rebaño y/o 2) la prevención de la enfermedad grave en los individuos vacunados. Ambos enfoques requerirían la producción de grandes cantidades de vacunas, distribuidas en todo el mundo. Una vacuna de dosis única que sea fácilmente distribuible y que no requiera equipos especializados y costos para mantener la cadena de frío contribuiría a que se puede lograr una vacunación mundial a gran escala. Idealmente, la vacunación debería inducir una inmunidad de larga duración.<sup>5</sup>

Las campañas de vacunación que inducen la inmunidad de rebaño o protegen a los vacunados de enfermedades graves se enfrentan a diferentes retos. Uno de los más importantes y que en los últimos años ha tomado gran relevancia como obstáculo objetivo a la vacunación para diferentes enfermedades es la proliferación y el incremento en la visibilidad de grupos opositores a la vacunación o “antivacunas”, lo que constituye una amenaza importante para la salud mundial.<sup>6,7</sup> Por ejemplo, un estudio reciente demostró que el 26% de la población francesa no estaría de acuerdo con que se le administre alguna vacuna contra el SARS-CoV-2.<sup>8</sup> Es por estos motivos que se debe ser muy cauteloso y transparentar el proceso de evaluación de efectividad y seguridad de las vacunas. Un carácter inesperado que reviste este tema es el diferente posicionamiento en relación a medidas de control de la pandemia de acuerdo a posiciones políticas.

Además de la cuestión de la eficacia de cualquiera de las vacunas COVID-19 que se están desarrollando, un obstáculo importante será la fabricación a gran escala y asegurarse un stock suficiente a la población susceptible.<sup>9</sup> Mantener el estado de vacunación para todas las enfermedades prevenibles por vacunación, y al mismo tiempo producir cientos de millones de dosis de vacunas COVID-19, será esencial para la salud mundial. Además del antígeno de la vacuna en sí, las plataformas y adyuvantes, también tendrán que ser fabricados a escala masiva. Para que sean de utilidad, es necesario fabricar y distribuir cientos de millones de dosis. Además, con la posible excepción de las vacunas de ADN, todas las vacunas requieren una cadena de frío para su distribución. Por consiguiente, actualmente se están llevando a cabo muchas iniciativas e inversiones internacionales para aumentar la capacidad de producción y distribución de vacunas. Estos programas de colaboración serán cruciales para el despliegue a gran escala de vacunas para contener la pandemia de COVID-19. Para asegurarse un stock mínimo de vacunas para su población, muchos países han firmado convenios de riesgo compartido con las principales compañías farmacéuticas que se encuentran desarrollando las diferentes vacunas.

El proceso de desarrollo de la vacuna suele durar una década, pero los plazos de COVID-19 se están reduciendo debido a la urgencia mundial por la pandemia. Una vez concluidos los estudios preclínicos, las múltiples fases del proceso de ensayo clínico prueban si las nuevas vacunas son seguras y eficaces antes de que se hagan públicas, lo que culmina en un examen reglamentario (Ver Tabla 1) donde se decide si están aprobadas para su uso y comercialización. La fase IV es posterior a la aprobación y se encarga tanto del monitoreo de la eficacia en el mundo real como de la vigilancia en seguridad de las vacunas. Todo este proceso habitualmente suele durar aproximadamente 10 años, pero los gobiernos y la industria farmacéutica han acelerado el proceso de investigación, desarrollo y aprobación de estas vacunas manteniendo las normas de seguridad y eficacia.

Tabla1. Fases en el desarrollo la vacuna

<b>FASE PRECLÍNICA</b>
Pruebas en animales para apoyar la viabilidad y la seguridad Evalúa los efectos tóxicos y farmacológicos antes de que se puedan iniciar las pruebas en humanos
<b>FASE CLÍNICA I</b>
Pequeño estudio de personas sanas 20-100 personas Evalúa la seguridad y la respuesta inmunológica en diferentes dosis Típicamente toma 1-2 años, en COVID 19 tomó alrededor de 3 meses para algunas vacunas
<b>FASE CLÍNICA II</b>
Estudia 100-300 personas Evalúa más a fondo la seguridad, evalúa la eficacia e informa sobre la dosis óptima y el calendario de vacunación Típicamente toma 2-3 años, pero para las pruebas de COVID-19, se espera que tome 8 meses
<b>FASE CLÍNICA III</b>
Estudia a miles de personas Los científicos administran la vacuna a miles de personas y esperan a ver cuántas se infectan, en comparación con los voluntarios que recibieron un placebo. Evalúa más a fondo la seguridad ya que permite ver efectos adversos infrecuentes Típicamente toma de 2 a 4 años, pero para los ensayos de COVID-19, puede combinarse con la fase II
<b>REVISIÓN PARA SU APROBACIÓN</b>
Un organismo gubernamental examina los datos de los estudios y la información presentada en la solicitud de licencia antes de su aprobación Puede ocurrir mientras la fabricación ha comenzado Típicamente toma de 1 a 2 años, pero para COVID-19, este proceso acelerado para tomará unos pocos meses
<b>FASE CLÍNICA IV</b>
Estudios posteriores a la aprobación que vigilan la eficacia y la seguridad en condiciones reales Las pruebas empiezan después de que la vacuna se ha liberado al público

Actualmente es común que se conduzcan ensayos que combinan fases (Ejemplo: 1/2 ó 2/3)

### Características de las vacunas desarrolladas contra COVID-19

El principio detrás del desarrollo de una vacuna para una infección viral aguda se basa en la inducción de una inmunidad activa similar a la causada por la infección natural sin contraer la enfermedad. El SC2 posee un genoma de ARN de 29.903 bases que codifica diversas proteínas y enzimas, entre las que se encuentran la proteína de espícula estructural (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de

membrana (M) y la proteína de nucleocápside (N), así como muchas otras proteínas no estructurales.<sup>3</sup> La respuesta inmunitaria inducida por la infección de los coronavirus se debe a la generación de una respuesta por linfocitos T (CD4+ y CD8+) y a la generación de anticuerpos neutralizantes específicos contra el virus. La respuesta específica de Linfocitos T CD4+ contra la proteína S es probablemente la respuesta inmunitaria más robusta y está asociada con la magnitud de los títulos de IgG e IgA contra el SC2. La proteína S del virus es el objetivo más atractivo para los diseños de vacunas dado que se encuentra en la superficie del virus y ayuda a que el virus infecte a las células anfitrionas al unirse a los receptores celulares ACE2. Varios estudios han demostrado una alta correlación entre los niveles de la unión de los receptores de los anticuerpos de la proteína ACE2-S y el dominio neutralizante anticuerpos contra el SC2 en pacientes con COVID-19.

La gran mayoría de las vacunas actualmente autorizadas para uso humano pueden dividirse en vacunas basadas en virus o en proteínas. Las vacunas basadas en virus pueden consistir en virus inactivados que ya no son infecciosos, o en virus que se encuentran vivos pero son atenuados.<sup>10</sup> Dado que los virus inactivados no se replican, se necesitan coadyuvantes para estimular el sistema inmunológico. Las vacunas de virus vivos atenuados se generan clásicamente mediante el paso por un cultivo celular hasta que el virus pierde sus propiedades patógenas y sólo causa una infección leve al ser inyectado. Las vacunas basadas en proteínas pueden consistir en una proteína purificada del virus o de las células infectadas por el virus, en proteínas recombinantes o en partículas similares a virus. Las partículas similares a virus consisten en las proteínas virales estructurales necesarias para formar una partícula de virus, pero carecen del genoma viral y de las proteínas no estructurales. Las vacunas basadas en proteínas también requieren la adición de adyuvantes para inducir una fuerte respuesta inmunológica.

La definición de “plataforma” de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en referencia a vacunas es la siguiente: una tecnología de producción con la que se producen diferentes vacunas virales mediante la incorporación de genes para diferentes proteínas en una trama de vectores virales idénticos.<sup>11</sup> Las plataformas de vacunas clásicas han contribuido a importantes avances en materia de salud pública, como la erradicación de la viruela y la vacuna que previene el cáncer de cuello uterino. Sin embargo, varias de estas plataformas tienen ciertas limitaciones que las hacen peores candidatas para la producción rápida de vacunas en una pandemia. En el caso del SARS-CoV-2, sería necesario cultivar grandes cantidades de virus con estrictos niveles de bioseguridad para una vacuna totalmente inactivada; además se requerirían amplias pruebas de seguridad para garantizar que los virus vivos atenuados sean seguros y no vuelvan fácilmente al tipo silvestre, y es necesario producir simultáneamente varias proteínas recombinantes para las vacunas de partículas similares al virus. La principal ventaja de las vacunas de nueva generación es que pueden desarrollarse basándose únicamente en la información de secuencias genéticas. Si se conoce la proteína o proteínas virales importantes para proporcionar protección contra la infección o la enfermedad, y por tanto para su inclusión en una vacuna (es decir, el antígeno de la vacuna), la disponibilidad de secuencias de codificación para esta proteína o proteínas virales es suficiente para iniciar el desarrollo de la vacuna, en lugar de tener que depender de la capacidad de cultivo del virus. Esto hace que estas plataformas sean muy adaptables y acelera considerablemente el desarrollo de la vacuna, como se desprende del hecho de que muchos de los ensayos clínicos de la vacuna para COVID-19 que se están llevando a cabo en la actualidad incluyen una plataforma de nueva generación.<sup>10</sup>

En el caso de COVID-19, varios vectores virales, vacunas basadas en ácidos nucleicos y células presentadoras de antígenos se encuentran en desarrollo. Las **vacunas de vectores virales** consisten en un virus recombinante atenuado para reducir su patogenicidad, en el que los genes que codifican los antígenos virales se han clonado mediante técnicas de ADN recombinante. Las vacunas vectoriales

pueden ser **replicantes o no replicantes**. Las vacunas vectoriales que se replican infectan las células en las que se produce el antígeno de la vacuna, así como otros vectores virales infecciosos capaces de infectar nuevas células que luego también producirán el antígeno de la vacuna. Las vacunas de vectores no replicantes entran inicialmente en las células y producen el antígeno de la vacuna, pero no se forman nuevas partículas de virus. Debido a que las vacunas de vectores virales dan lugar a la producción de antígenos endógenos, se estimulan las respuestas inmunológicas tanto humoral como celular. Una ventaja de estas vacunas basadas en vectores virales es, por lo tanto, que una sola dosis puede ser suficiente para la protección, como en el caso de la vacuna contra el virus del Ébola basada en el virus de la estomatitis vesicular.

Las **vacunas basadas en ácidos nucleicos** pueden consistir en **ADN** (ácido desoxirribonucleico) o **ARNm** (ácido ribonucleico de tipo mensajero) y que tienen la ventaja potencial de que pueden adaptarse rápidamente cuando surgen nuevos virus, razón por la cual fueron unas de las primeras vacunas COVID-19 en entrar en ensayos clínicos. Las vacunas de ADN consisten en una secuencia de ADN sintético que codifica el antígeno que provocará la respuesta inmune de la vacuna. Las vacunas basadas en ARNm funcionan según el mismo principio que las vacunas de ADN, excepto que los primeros pasos (translocación nuclear del ADN y transcripción en ARNm) se evitan. Es probable que las vacunas de ARN induzcan una inmunidad protectora utilizando una dosis más baja, porque se expresa más antígeno de la vacuna por célula. Dado que el ARNm no es muy estable, en el desarrollo de estas vacunas se incluyen nucleósidos modificados para evitar su degradación. Se necesita una molécula portadora para permitir la entrada del ARNm en las células; las nanopartículas lipídicas son las más utilizadas. Las vacunas a base de ácidos nucleicos inducen una respuesta inmunológica humoral y celular, pero se requieren múltiples dosis.

Las células presentadoras de antígenos son un componente esencial en la respuesta del sistema inmunológico a una vacuna. Cargar las células presentadoras de antígenos con péptidos que de otra manera se producirían por la vacunación evita los primeros pasos después de la vacunación. Tradicionalmente, las células dendríticas se cosechan del individuo, luego se expanden y manipulan para presentar el antígeno deseado, y se infunden de nuevo en el mismo individuo. Esto es costoso y consume demasiado tiempo para una vacuna desplegada a gran escala. Esto ha llevado al desarrollo de **células artificiales presentadoras de antígenos**, en las que las células inmortalizadas son transducidas con lentivirus para imitar eficazmente a las células presentadoras de antígenos. Los requisitos adicionales de la cadena de frío para una vacuna basada en células y los procedimientos de infusión dificultan el despliegue de estas vacunas a gran escala, tanto más cuanto que se requieren múltiples dosis para una respuesta eficaz. Las vacunas de COVID-19 basadas en todas las plataformas de próxima generación están actualmente en ensayos clínicos 2 o 2/3.

Tabla 2. Vacunas COVID-19 en ensayos de Fase 3

Desarrollador/ Fabricante	Plataforma	Tipo de vacuna	Dosis	Tiempo de dosis	Administración	Estadío Clínico de Investigación (links a los estudios publicados o a los protocolos)			
						Fase 1	Fase 1/2	Fase 2	Fase 3
Universidad de Oxford/ AstraZeneca	Vector viral no replicante	Vector adenovirus	2	0 y 28 días	IM		<a href="#">NCT04568031</a> Publicación	<a href="#">2020-001228-32</a>	<a href="#">NCT04516746</a> <a href="#">NCT04536051</a>
CanSino Biological Inc/ Instituto de Beijing de Biotecnología	Vector viral no replicante	Vector Adenovirus Tipo 5	1		IM	<a href="#">ChiCTR2000030906</a> <a href="#">NCT04568811</a> Publicación		<a href="#">ChiCTR2000031781</a> <a href="#">NCT04566770</a> Publicación	<a href="#">NCT04526990</a> <a href="#">NCT04540419</a>
Instituto Gamaleya	Vector Viral Replicante	Basado en 2 adenovirus (rAd26-S+rAd5-S)	2	0, 21 días	IM		<a href="#">NCT04436471</a> <a href="#">NCT04437875</a> Publicación	<a href="#">NCT04587219</a>	<a href="#">NCT04530396</a> <a href="#">NCT04564716</a>
Novavax	Subunidad Proteica	Nanopartículas de glicoproteínas recombinantes de SARS CoV-2 adyuvadas a Matriz M™	2	0, 21 días	IM		<a href="#">NCT04368988</a> Publicación	<a href="#">NCT04533399</a>	<a href="#">2020-004123-16</a> <a href="#">NCT04611802</a>
Moderna	RNA	ARN mensajero	2	0, 28 días	IM	<a href="#">NCT04283461</a> Publicación		<a href="#">NCT04405076</a>	<a href="#">NCT04470427</a>



		en partículas lipoproteicas							
BioNTech/Pfizer	RNA	ARN mensajero en partículas lipoproteicas	2	0, 28 días	IM	NCT04368728 Publicación		NCT04537949 NCT04588480 Publicación1 Publicación2	NCT04368728
Janssen	Vector viral no replicante	Vector Adenovirus Tipo 26	2	0, 56 días	IM		NCT04436276 NCT04509947	NCT04535453	NCT04505722 NCT04614948
Sinovac	Inactivada	Inactivada	2	0, 14 días	IM		NCT04383574 NCT04352608 NCT04551547		NCT04456595 NCT04582344 NCT04617483
SinoFarma/ Instituto de Productos Biológicos de Wuhan	Inactivada	Inactivada	2	0 y 21 días	IM		Publicación		NCT04612972
Instituto de productos biológicos de Beijing/Sinofarma	Inactivada	Inactivada	2	0, 21 días	IM		Publicación		NCT04560881
Bharat Biotech	Inactivada	Virión completo Inactivado	2	0, 28 días	IM		CTRI/2020/07/026300 CTRI/2020/09/027674		CTRI/2020/11/028976
SpyBiotech/ Institute serológico de India	VLP	RBD-HBsAg VLPs	2	0, 28 días	IM		ACTRN12620000817943		

Diferentes Instituciones y entidades académicas han desarrollado plataformas de seguimiento del desarrollo de vacunas contra la COVID- 19. A continuación se listan las más relevantes al momento de contar con información relevante actualizada:

- Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Escuela de Higiene y Salud tropical de Londres: [https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)
- Instituto Milken <https://www.covid-19vaccinetracker.org/>
- <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>
- <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

## Vacunas Con Datos De Eficacia Clínica en estudios de Fase 3

### Gam-Covid-Vac o SPUTNIK V

El Instituto de Investigación Gamaleya forma parte del Ministerio de Salud de Rusia y ha producido una vacuna, a la que llamaron Gam-Covid-Vac. Esta es una vacuna que utiliza como plataforma una combinación de dos adenovirus diferentes, Ad5 y Ad26, ambos diseñados con un gen de coronavirus. Para la conservación y distribución de esta vacuna se requiere refrigeración a  $-18^{\circ}\text{C}$ . El 28 de Agosto de 2020 se presentó en la página [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) el ensayo clínico multicéntrico aleatorio, doble ciego (ciego para el sujeto del ensayo y el médico del estudio), controlado con placebo, para la evaluación de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna vectorial combinada Gam-COVID-Vac o “SPUTNIK-V” en el tratamiento profiláctico de la infección por SARS-CoV-2 en adultos. Aún no existen cargados los datos preliminares de este estudio.<sup>12</sup> El 14 de diciembre de 2020, el Instituto Gamaleya difundió datos del análisis final de los ensayos clínicos ( $n = 22.714$ ; 17.032 en el grupo vacuna y 5.682 en el grupo placebo) y 78 casos (16 en el grupo vacuna y 62 en el grupo placebo) en los que la vacuna Sputnik V con una eficacia contra placebo del 91,4% (IC95% 85,1 a 95%, calculado por los autores del reporte) o NNT de 100 (IC95% 77 a 143) en el día 21 o 28 después de la primera dosis (en el segundo análisis interino con 18.794 casos fue reportado a 28 días, es decir 7 días después de la primera dosis, pero en el análisis final con 3920 participantes adicionales, lo reportaron a 21 días). La eficacia de la vacuna Sputnik V frente a casos graves de COVID-19 fue del 100% (20 casos graves en el grupo de placebo, mientras que no se registraron casos graves en el grupo de vacuna).<sup>13</sup>

Previamente se había comunicado una eficacia superior al 95% 42 días después de la primera dosis (se corresponde con 21 días después de la segunda dosis).<sup>14</sup> Además comunicaron que no hubo eventos adversos inesperados durante las pruebas. En su comunicado de prensa, el fondo ruso de inversión directa dijo que los resultados del ensayo se publicarían eventualmente en una revista científica revisada por pares.

El 24 de Diciembre de 2020 el ministerio de salud de la nación autorizó con carácter de emergencia el uso de la vacuna Sputnik V y notificó a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), que previamente había recomendado mediante un informe técnico avanzar con esta autorización.<sup>15,16</sup> El informe técnico de ANMAT menciona que la información disponible muestra seguridad y una eficacia en un rango mayor al aceptable, así como también indica que no se han presentados eventos adversos graves, ni falta o menor efectividad en los diferentes grupos etarios para los cuales está indicada actualmente. Además en este informe se aclara que si

bien los datos aportados y los análisis realizados por el titular del producto indican el uso de la vacuna en un rango etario de 18 a 60 años, este tipo de autorizaciones recibe aporte secuencial de información y se realizará un nuevo análisis preliminar que puede ampliar su indicación de uso a otros grupos etarios a los establecidos inicialmente. El Ministerio de Salud de la Nación ha iniciado la campaña de vacunación contra la COVID-19 con esta vacuna y es, hasta el momento, la única disponible en nuestro país.

### Pfizer y BioNTech

En mayo, Pfizer y BioNTech lanzaron un ensayo de fase 1/2 en dos versiones de una vacuna de ARNm. Encontraron que ambas versiones de la vacuna produjeron anticuerpos contra el SARS-CoV-2, así como respuesta T, aunque de ambas versiones evaluadas, la llamada BNT162b2, producía significativamente menos efectos secundarios, como fiebre y fatiga, por lo que la eligieron para pasar a la fase 2/3 de los ensayos clínicos.<sup>17,18</sup> Cabe destacar que esta vacuna de Pfizer y BioNTech, requiere dos dosis y debe ser conservada hasta su aplicación en refrigeradores especiales que mantengan una temperatura de -80°C, lo que puede suponer un gran reto logístico para los países que deseen aplicarla.

El 18 de Diciembre su publicaron los resultados del Ensayo clínico de fase 3 evaluando esta vacuna. Enrolaron 43.548 participantes, de los cuales 43.448 recibieron inyecciones: 21.720 con BNT162b2 y 21.728 con placebo.<sup>19</sup> Hubo 8 casos de COVID-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes asignados a recibir BNT162b2 y 162 casos entre los asignados al placebo; por lo que se estableció que BNT162b2 fue 95.1% efectiva en la prevención de COVID-19 (IC95% 90,3 a 97,6) o NNT de 141 (IC95% 125 a 167). Se observó una eficacia similar de la vacuna (generalmente del 90 al 100%) en todos los subgrupos definido por edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal de referencia, y la presencia de condiciones coexistentes. Entre 10 casos de COVID-19 grave con inicio después de la primera dosis, 9 de ellos se produjeron en receptores de placebo y sólo uno en un receptor de BNT162b2. En cuanto a la seguridad, se reportaron principalmente dolor a corto plazo, de leve a moderado, en el lugar de la inyección, fatiga y cefalea. No hubo diferencias entre la vacuna y placebo en cuanto a la incidencia de efectos adversos graves.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y ANMAT otorgaron la Autorización de Uso de emergencia a esta vacuna y su suministro para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad COVID-19 causada por el virus del SARS-CoV-2.<sup>20,21</sup>

### Moderna (ARNm-1273)

Moderna Junto al Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH, del inglés National Institutes of Health) desarrollaron una vacuna que también utiliza como plataforma el ARN mensajero (ARNm) para producir proteínas de la espícula del SC2 frente a la cual se desencadena la respuesta inmune.<sup>22</sup> Esta vacuna es un ARNm que codifica una versión modificada de glicoproteínas de la espícula SARS-CoV-2. El ARNm se encapsula en nanopartículas lipídicas a una concentración de 0,5 mg por mililitro y se diluye con solución salina normal para alcanzar las concentraciones de la vacuna final. Este ARNm contiene instrucciones genéticas para construir la proteína de la espícula del coronavirus. Esta vacuna requiere de refrigeración a -20°C para su distribución. En marzo de este año comenzaron con los estudios en humanos luego de una fase preclínica en la que se evaluó su eficacia y seguridad en

ratones y en monos<sup>23,24</sup> Después de que esos estudios arrojaran resultados prometedores, el 27 de julio comenzaron las pruebas de la fase 3 en 30.000 voluntarios.<sup>25</sup>

El 30 de Diciembre de 2020 se publicaron los resultados del estudio de fase 3 de esta vacuna.<sup>26</sup> En este estudio se reclutaron 30.420 voluntarios que fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir la vacuna o el placebo (15.210 participantes en cada grupo). Más del 96% de los participantes recibieron ambas inyecciones, y el 2,2% presentó evidencia (serológica, virológica o ambas) de infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio. Se confirmó la infección COVID-19 sintomática en 185 participantes del grupo de placebo (56,5 por 1000 personas-año; intervalo de confianza [IC] del 95%, 48,7 a 65,3) y en 11 participantes del grupo de ARNm-1273 (3,3 por 1000 personas-año; IC del 95%, 1,7 a 6,0); la eficacia de la vacuna fue del 94,1% (IC del 95%, 89,3 a 96,8%) o NNT de 87 (IC95% 77 a 100). La eficacia fue similar en los principales subgrupos, incluida la evaluación 14 días después de la primera dosis, los análisis que incluyeron a los participantes que tenían pruebas de infección por SARS-CoV-2 al inicio, y los análisis en participantes de 65 años de edad o más. Se produjo un caso de COVID-19 grave en 30 participantes y un fallecido en el grupo placebo. En cuanto a la seguridad, se produjeron reacciones de hipersensibilidad moderada y transitoria después de la vacunación con mayor frecuencia en el grupo del ARNm-1273. Los eventos adversos graves fueron raros, y la incidencia fue similar en los dos grupos. Esta vacuna desde el 17 de diciembre de 2020 se encuentra autorizada para su uso de emergencia por la FDA.<sup>27</sup>

#### Astra Zeneca-Oxford (AZD1222 o ChAdOx1)

La compañía británico-sueca AstraZeneca y la Universidad de Oxford (mediante su empresa derivada, Vaccitech) desarrollaron una vacuna (ChAdOx1) de vector viral no replicante que utiliza un adenovirus de chimpancé con deficiencia en su replicación y que contiene el material genético de la proteína de punta del virus del SARS-CoV-2.<sup>28-30</sup> Esta vacuna La vacuna puede almacenarse, transportarse y manipularse en condiciones normales de refrigeración (2-8 grados centígrados) durante al menos seis meses.

Los investigadores de Oxford comenzaron probando la vacuna en ensayos preclínicos, conocida como ChAdOx1, en monos. Descubrieron que protegía a los animales de la enfermedad. En un ensayo de fase 1/2, los desarrolladores de la vacuna no detectaron ningún efecto secundario grave y hallaron que la vacuna producía anticuerpos contra el coronavirus. La vacuna comenzó la fase 2/3 de los ensayos en el Reino Unido, la India, Brasil, Sudáfrica y los Estados Unidos.<sup>29</sup>

El 19 de noviembre, los investigadores publicaron los primeros hallazgos de los ensayos de fase 2/3 en el Reino Unido. Observaron en particular cómo respondieron a la vacuna personas de diferentes edades, estudiando a 160 personas de 18 a 55 años, 160 entre 56 y 69, y 240 de 70 años o más. No observaron ningún efecto secundario grave a ninguna edad.

El 23 de noviembre, anunciaron que un análisis preliminar de su ensayo de fase 3 reveló que la vacuna era hasta un 90 por ciento efectiva, dependiendo de la dosis, basados en el estudio de los primeros 131 casos de COVID-19 en las pruebas en el Reino Unido y Brasil.<sup>31,32</sup> Este análisis interino conjunto incluyó datos del ensayo de fase II/III de COV002 en el Reino Unido y del ensayo de fase III de COV003 en el Brasil y fue publicado el 8 de diciembre de 2020.<sup>33</sup> Evaluaron a 23.848 participantes siguiendo dos dosis de un régimen de media dosis/ dosis completa o un régimen de dos dosis completas de AZD1222 o un comparador, la vacuna meningocócica conjugada llamada MenACWY o una solución salina en adultos de 18 años de edad o más de diversas etnias y regiones geográficas sanos o con comorbilidades estables. El régimen de dosificación estándar (n=8.895) mostró una eficacia del 62%

cuando se administró en dos dosis completas con un mes de diferencia. Un hallazgo llamativo y reportado en el estudio fue que el régimen de dosificación de mitad de la dosis inicial de la vacuna, seguida de una dosis completa con un mes de diferencia (n=2.741) mostró una eficacia de la vacuna del 90%. Realizaron, además, un análisis combinado de ambos regímenes de dosificación (n=11.636) que dio como resultado una eficacia media del 70%. Todos los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,01$ ). El análisis preliminar también mostró que la vacuna no sólo redujo los casos de COVID-19 sintomáticos sino que también redujo el número de casos asintomáticos, lo que puede suponer eficacia en la reducción de la transmisión del virus de persona a persona. No se informaron hospitalizaciones ni casos graves de la enfermedad en los participantes que recibieron la vacuna.

El 30 de diciembre de 2020 la ANMAT mediante la resolución 9271/20 autorizó el registro de emergencia de esta vacuna.<sup>34</sup>

### Vacunación en Argentina

El 29 de diciembre de 2020 se inició la campaña de vacunación en Argentina con la vacuna Gam-Covid-Vac o SPUTNIK V y el 31 de Diciembre de 2020 el ministerio de Salud de la Nación presentó el documento Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en Argentina.<sup>35,36</sup>

Para la campaña de vacunación se establecieron como prioritarias para la vacunación aquellas personas en grupos de riesgo por exposición y función estratégica (personal de salud, posteriormente Fuerzas Armadas, de seguridad y personal de servicios penitenciarios, luego personal docente y no docente) y según riesgo de enfermedad grave (Adultos de 70 años y más y personas mayores residentes en hogares de larga estancia, luego adultos de 60 a 69 años y luego adultos 18 a 59 años de grupos en riesgo). En cuanto a la vigilancia de seguridad en vacunas contra la covid-19, se definió que se Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) que se definieron como cualquier situación de salud no esperada (signo no favorable o no intencionado, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) que ocurra posterior a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con la vacunación o con el producto biológico. Se estableció la notificación obligatoria todos los errores de vacunación (como dosis incorrecta o sitio no apropiado de administración) y además de todos aquellos eventos adversos que impliquen hospitalización, riesgo de vida de la persona, discapacidad o desenlaces fatales.

El Ministerio de Salud estableció, además, que se relizarán informes periódicos de vigilancia de seguridad en vacunas y que se publicarán en su sitio web <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>. Hasta la fecha, en el más actualizado de ellos se notificaban 3.453 ESAVI posteriores a la vacunación tras la aplicación de 89.576 dosis hasta el 8 de enero de 2021.<sup>37</sup> De estos ESAVI El 99,3% de los eventos reportados fueron leves y moderados, 25 casos fueron hospitalizados para tratamiento sintomático con recuperación.

### Esquemas alternativos de vacunación en discusión por la escasez de vacunas

En medio de las crecientes olas de contagios por coronavirus, algunos países están intentando extender los limitados suministros de vacunas COVID-19 reduciendo las dosis o cambiando los esquemas de vacunación evaluados en los ensayos clínicos. Pero los datos sobre el impacto de tales medidas son escasos y los científicos están divididos sobre si justifican los riesgos.<sup>38</sup>

El 30 de diciembre, el Reino Unido anunció que permitiría administrar dosis de dos diferentes vacunas contra el coronavirus con un intervalo de hasta 12 semanas, aunque, en ensayos clínicos, el intervalo

fue de tres semanas. Al retrasar la segunda dosis, el gobierno espera disponer de más dosis para más personas con la primer inoculación. Por otro lado existe la posibilidad que se genere memoria inmunológica y una mejor respuesta al refuerzo.

La política actual de EE. UU. es garantizar a los destinatarios una segunda inyección, pero el jefe del esfuerzo de vacunación contra el coronavirus Operation Warp Speed, ha sugerido que una vacuna, desarrollada por Moderna podría administrarse a la mitad de la dosis utilizada en su mayor ensayo clínico. Sin embargo el jefe de la FDA de Estados Unidos, en un comunicado publicado el 4 de enero estos cambios prematuros y sin base en la evidencia disponible. Por su parte la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó esperar no más de seis semanas entre la primera y la segunda dosis de la vacuna Pfizer. Algunos investigadores también están preocupados por el impacto del intervalo de dosificación más largo en el propio coronavirus. Las personas que reciben una sola dosis de una vacuna de ARN producen niveles relativamente bajos de anticuerpos, y podrían aparecer variantes virales resistentes a las vacunas, aunque si las dosis únicas de vacuna redujeran la cantidad de infecciones naturales, también podrían reducir el riesgo de desarrollar resistencia. De todos modos, aunque algunas variantes fueran parcialmente resistentes a las vacunas, es poco probable que hagan que las hagan completamente ineficaces.

En última instancia, cada país deberá tomar una decisión basada en sus propias necesidades.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información no implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública** objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria y a la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida

### Vacunación contra COVID 19

Fecha de realización: 14 de enero de 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. Estrategia de búsqueda

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de enero del 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab])) OR (Coronavir\*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (vaccine[Mesh] OR vacc\*[tiab] )

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA



## BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed November 23, 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Liu Y, Wang K, Massoud TF, Paulmurugan R. SARS-CoV-2 Vaccine Development: An Overview and Perspectives. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;3(5):844-858. doi:10.1021/acspsci.0c00109
3. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52(5):737-741.
4. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* Published online 2020.
5. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* Published online 2020.
6. Ensuring COVID-19 Vaccines Work | CDC. Accessed November 29, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness.html>
7. Ten threats to global health in 2019. Accessed November 29, 2020. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
8. Peretti-Watel P, Seror V, Cortaredona S, et al. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *Lancet Infect Dis.* Published online 2020.
9. Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. Accessed November 30, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>
10. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020;19(8):810-812.
11. (WHO) W health O. *Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Ebola Vaccines.*
12. Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed November 30, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396>
13. The Sputnik V vaccine's efficacy is confirmed at 91.4% based on data analysis of the final control point of clinical trials | Official website vaccine against COVID-19 Sputnik V. Accessed January 15, 2021. <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-sputnik-v-vaccine-s-efficacy-is-confirmed-at-91-4-based-on-data-analysis-of-the-final-control-po/>
14. Second interim analysis of clinical trial data showed a 91.4% efficacy for the Sputnik V vaccine on day 28 after the first dose; vaccine efficacy is over 95% 42 days after the first dose | Official website vaccine against COVID-19 Sputnik V. Accessed November 30, 2020. <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/second-interim-analysis-of-clinical-trial-data-showed-a-91-4-efficacy-for-the-sputnik-v-vaccine-on-d/>
15. Medina A. *República Argentina-Poder Ejecutivo Nacional 2020-Año Del General Manuel Belgrano MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION SECRETARIA DE CALIDAD EN SALUD.*
16. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - MINISTERIO DE SALUD - Resolución 2784/2020. Accessed January 15, 2021. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239160/20201224>
17. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* Published online October 14, 2020. doi:10.1056/nejmoa2027906
18. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;586(7830):589-593. doi:10.1038/s41586-020-2639-4
19. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
20. Resolución ANMAT 9210 2020. Accessed January 15, 2021. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/dispo\\_9210-2020.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/dispo_9210-2020.pdf)
21. Administration D. *Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum Identifying Information Application Type EUA (Event-Driven EUA Request) Application Number 27034 Sponsor Pfizer, Inc., on Behalf of Pfizer and BioNTech Submission Date.; 2020.*
22. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-1931.
23. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1544-1555.
24. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *bioRxiv.* Published online January 1, 2020:2020.06.11.145920. doi:10.1101/2020.06.11.145920

25. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. Published online September 29, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028436
26. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. Published online 2020.
27. Fda, Cber. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Presentation-Emergency Use Authorization (EUA) Application for MRNA-1273 Emergency Use Authorization (EUA) Application for MRNA-1273.*; 2020.
28. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):816-826. doi:10.1016/S1473-3099(20)30160-2
29. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed November 30, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>
30. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-582. doi:10.1038/s41586-020-2608-y
31. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19. Accessed November 30, 2020. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html>
32. Oxford University breakthrough on global COVID-19 vaccine | Research | University of Oxford. Accessed November 30, 2020. <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-11-23-oxford-university-breakthrough-on-global-covid-19-vaccine>
33. Voysey M, Ann S, Clemens C, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *www.thelancet.com*. 2021;397:2021. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
34. Registro de emergencia del producto "COVID-19 Vacuna AstraZeneca" | Argentina.gob.ar. Accessed January 15, 2021. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/registro-de-emergencia-del-producto-covid-19-vacuna-astrazeneca>
35. Comenzó la campaña de vacunación contra COVID-19 en Argentina | Argentina.gob.ar. Accessed January 15, 2021. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/comenzo-la-campana-de-vacunacion-contra-covid-19-en-argentina>
36. Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Accessed January 15, 2021. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/covid19-lineamientos-tecnicos-para-campana-nacional-de-vacunacion-contra-covid19.pdf>
37. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 3° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
38. Ledford H. How can countries stretch COVID vaccine supplies? Scientists are divided over dosing strategies. *Nature*. 2021;589(182). doi: 10.1038/d41586-021-00001-6