

VACUNAS DE ARNm en prevención de COVID-19

▼Comirnaty® (Biontech)
▼COVID-19 Vaccine
Moderna® (Moderna)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

BNT162b2 (Comirnaty®) y mRNA-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®) son dos nuevas vacunas frente a la COVID-19 en las que el principio activo es un ARNm monocatenario, codificante para una variante de la proteína S del SARS-CoV-2 de cadena completa y estabilizada en conformación prefusión, que se formula en nanopartículas lipídicas que lo protegen y facilitan su entrada en las células hospedadoras humanas. La traducción transitoria de la proteína S en el ribosoma permitirá su expresión en la membrana de células presentadoras de antígenos, donde será reconocida como antígeno extraño por las células del sistema inmunitario, desencadenando una respuesta específica de anticuerpos neutralizantes y de inmunidad celular, que contribuirá a la protección frente a COVID-19 sintomática ante una futura exposición al SARS-CoV-2. En base a ello, ambos medicamentos han sido autorizados en una pauta de 2 dosis intramusculares para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, con la diferencia de la edad: BNT162b2 en personas de ≥ 16 años de edad y mRNA-1273 en personas de ≥ 18 años. Ambos medicamentos deben utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

La autorización de BNT162b2 ha derivado de un amplio ensayo pivotal, multicéntrico, controlado por placebo y simple ciego, de dos brazos de tratamiento, que ha enrolado a más de 43.500 participantes de ≥ 12 años. Con una mediana de seguimiento de 2 meses en más de 36.600 participantes, demostró una tasa de eficacia global estimada en el 95,0% ($p < 0,001$): solo se registraron 8 nuevos casos confirmados de COVID-19 tras ≥ 7 días desde la 2^a dosis en sujetos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 tratados con la vacuna ($N = 18.195$; 0,04%), frente a los 162 casos notificados en el grupo placebo ($N = 18.325$; 0,88%). Por su parte, el estudio pivotal que condujo a la autorización de mRNA-1273 aleatorizó en dos brazos de tratamiento a más de 30.400 participantes adultos (≥ 18 años) y, con una mediana de seguimiento de 92 días, se estimó una efica-

Fernández Moriano C. Vacunas de ARNm (Comirnaty® y COVID-19 Vaccine Moderna®) en prevención de COVID-19. Panorama Actual Med. 2021; 45(440): 38-48

cia global de la vacuna del 94,1% ($p < 0,001$): se confirmó COVID-19 sintomática de inicio ≥ 14 días desde la 2^a dosis en solo 11 participantes tratados con la vacuna ($N = 14.134$; 0,08%) frente a los 185 casos registrados en el grupo placebo ($N = 14.073$; 1,31%). Para ambas vacunas, la eficacia se reveló consistente e independiente de factores como la edad, sexo, raza, comorbilidades o antecedentes de infección por SARS-CoV-2, aunque aún se plantean incertidumbres relativas a su eficacia para prevenir la COVID-19 grave, frente a la infección asintomática o sobre la duración de la inmunidad. Respecto a su seguridad, son dos vacunas bien toleradas a corto plazo, con un perfil toxicológico definido fundamentalmente por reacciones adversas locales leves-moderadas y transitorias (desaparecen en 1-3 días), destacando el dolor y la hinchazón en el punto de inyección, menos frecuentes a mayor edad de la persona. Entre las reacciones adversas sistémicas sobresalen la fatiga, la cefalea y las mialgias/artralgias, si bien la frecuencia de eventos adversos graves es baja y similar entre vacunas y placebo. La caracterización de la seguridad a medio y largo plazo aún requiere esperar a los resultados del seguimiento durante 24 meses, previsto en los ensayos clínicos.

En definitiva, además de ser las primeras opciones disponibles de profilaxis farmacológica frente a COVID-19, incorporan una tecnología completamente innovadora en vacunas de uso humano, abriendo la puerta a la probable llegada de futuras vacunas a base de ARNm en otras patologías. Han demostrado elevada eficacia para prevenir la COVID-19 sintomática (94-95%) y buena tolerabilidad a corto plazo. Por el impacto potencial que pueden tener en la salud pública a nivel global en una pandemia de elevado impacto sanitario y socioeconómico, representan indudablemente una innovación terapéutica disruptiva. El propio proceso excepcionalmente rápido hasta la *autorización condicional de comercialización* de estas vacunas constituye un hito por sí mismo, cumpliendo las garantías adecuadas de calidad, seguridad y eficacia.

Aspectos fisiopatológicos

Por todos ya sabido, la enfermedad causada por coronavirus o **CO-VID-19** –acrónimo derivado del inglés *coronavirus disease 2019* (así designada porque inicialmente el virus se denominó “2019 novel coronavirus” o “2019-nCoV”)– es una patología infecciosa causada por el virus zoonótico denominado SARS-CoV-2.

Este virus emergió por primera vez como un patógeno humano en China a finales de 2019, cuando en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei) las autoridades sanitarias locales informaron de un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida (incluyendo 7 casos graves), con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en esa ciudad. El inicio de los síntomas del primer caso oficialmente reconocido fue el 8 de diciembre de 2019, y el 7 de enero de 2020 las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote al nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* (subfamilia *Betacoronavirus*), cuya secuencia genética se hizo pública rápidamente, el 12 de enero. Los análisis filogenéticos revelaron posteriormente una relación más estrecha del citado virus con el coronavirus del *síndrome respiratorio agudo severo* (SARS-CoV; homología en torno al 79%) que con otros coronavirus que infectan a los humanos, incluido el coronavirus del *síndrome respiratorio del Medio Oriente* (MERS-CoV; en torno al 50%).

Desde entonces, hemos asistido a su rápida expansión –en mayor o menor grado– por la práctica totalidad de países del mundo, debido a su relativamente fácil transmisión persona-persona por vía aérea a través de secreciones respiratorias (gotículas emitidas al toser o estornudar) y aerosoles (generados incluso al hablar). El 11 de marzo de 2020 el brote llegó a ser calificado

como **pandemia** por la Organización Mundial de la Salud.

Si bien son cifras constantemente cambiantes, según datos del Ministerio de Sanidad, a día 27 de enero de 2021 se ha registrado de forma oficial el diagnóstico confirmado de más de 98,7 millones de casos de COVID-19 a nivel mundial, de los cuales más de 32,2 millones se han notificado en Europa y 2,63 millones de casos en España. En términos de mortalidad, se ha estimado una tasa de letalidad variable entre países, que, por ejemplo, en países europeos oscila entre el 1,0% y el 3,5%. Hasta la fecha citada, se han reconocido más de 2,12 millones de muertes en todo el mundo motivadas por COVID-19. En el momento de redacción de este artículo, y a pesar de los intentos sin precedentes de control por los diferentes países, los casos confirmados y la mortalidad continúan aumentando a nivel mundial, y también en España. Se trata de una pandemia global que se ha convertido en el principal desafío para la salud pública y la estabilidad socioeconómica en muchas décadas.

El SARS-CoV-2 es un patógeno nuevo frente al cual no existe inmunidad preexistente y todas las personas están en riesgo de infección, en mayor medida aquellas con mayor riesgo de exposición al virus, como pueden ser los profesionales sanitarios u otros profesionales “de primera línea” en contacto con muchas personas. Se ha demostrado que, después de la infección, una proporción amplia de individuos –pero no todos– desarrollan inmunidad protectora en términos de respuestas de anticuerpos neutralizantes e inmunidad mediada por células. No obstante, actualmente no se conoce con seguridad en qué medida y durante cuánto tiempo se mantiene esta protección. Según la OMS, el 80% de las personas

infectadas se recuperan sin necesidad de atención hospitalaria, mientras que el 15% desarrolla una enfermedad moderada-grave que sí requiere esa asistencia especializada y el 5% necesita cuidados intensivos.

Hay consenso en la comunidad científica en torno al hecho que la gran mayoría de infecciones cursan como casos asintomáticos (aspecto fundamental a la hora de tratar de contener la transmisión del virus) o enfermedad levemente sintomática por infección del tracto respiratorio superior, con manifestaciones que pueden asemejarse a las del catarro común, resultando en una completa recuperación clínica de los pacientes en menos de 2 semanas. Sin embargo, la presencia de otras patologías subyacentes tales como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, patologías crónicas respiratorias o renales, obesidad, cáncer y otros estados de inmunodepresión (por ejemplo, pacientes trasplantados) se consideran, junto a una edad avanzada¹, factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad grave y de mortalidad por COVID-19.

Aunque se ha descrito una amplia variabilidad de presentaciones clínicas de la COVID-19, se acepta que, cuando ésta es sintomática, la forma más común es aquella que se manifiesta con tos y fiebre, y la radiografía de tórax muestra opacidades “en vidrio esmerilado” o sombras irregulares, posiblemente de forma bilateral. Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados (en orden de mayor a menor frecuencia), posiblemente variables con el tiempo, incluyen: fiebre, tos seca, dificultad para respirar, fatiga, mialgias, náuseas/vómitos o diarrea, dolor de cabeza, debilidad y rinorrea. La anosmia (pérdida del olfato) o la ageusia (pérdida del gusto)

¹ La enfermedad grave puede presentarse a todas las edades, pero las tasas de letalidad son particularmente elevadas en personas de > 60 años. Por ejemplo, en Italia, la tasa de letalidad se estimó en un 0,3% en adultos < 40 años, ascendiendo hasta el 12,8% en adultos de 70 a 79 años y hasta el 20,2% en pacientes de ≥ 80 años.

pueden ser la única manifestación en aproximadamente el 3% de las personas que padecen COVID-19. En este sentido, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. han definido la enfermedad como la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, tos de nueva aparición o aumentada, falta de aire nueva o aumentada, escalofríos, dolor muscular nuevo o aumentado, pérdida nueva del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea, vómitos, fatiga, dolor de cabeza, congestión o secreción nasal y/o náuseas.

La progresión de la enfermedad puede conducir a una de las mayores complicaciones, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que puede manifestarse con disnea y fallo respiratorio agudo –suele requerir ventilación mecánica– y progresar hasta insuficiencia multiorgánica y la muerte. Por otro lado, además de las secuelas respiratorias, la COVID-19 se ha relacionado con secuelas cardiovasculares (entre otras, daño miocárdico, arritmias, insuficiencia cardiaca y eventos tromboembólicos, incluyendo ictus isquémico), daño renal agudo (que puede hacer necesario un trasplante o diálisis) o complicaciones neurológicas (por ejemplo, encefalopatía).

Se ha estimado que la mediana del periodo de incubación tras la infección inicial es de 4 o 5 días hasta el desarrollo de los síntomas, si bien la mayoría de los pacientes sintomáticos experimentan síntomas entre los 2 y los 7 días posteriores a la infección, y prácticamente todos antes del día 12. Los pacientes con enfermedad grave o crítica pueden tardar una media de 3 a 6 semanas en recuperarse, habiéndose descrito, en los casos de fallecidos, un tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la muerte variable entre 2 y 8 semanas. Un tiempo elevado de protrombina o niveles anormalmente altos de proteína C reactiva son algunos de los biomarcadores que, al ingreso

hospitalario, se han relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad y con la necesidad de ingreso en UCI.

En la mayoría de las situaciones clínicas, y preferiblemente a los pocos días de la exposición (cuando debutan los síntomas), para el diagnóstico definitivo de infección activa por SARS-CoV-2 se emplea como método de referencia o *gold standard* la técnica molecular denominada reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), basada en la detección del ARN viral; la toma de muestras se realiza mediante un hisopo o torunda mayoritariamente en las fosas nasales, aunque también puede hacerse en la mucosa bucofaríngea. Sin embargo, la capacidad de esta técnica para determinar la duración de la infectividad de los pacientes es muy limitada.

Por otro lado, el manejo terapéutico de la COVID-19 se ha desarrollado por completo durante el año 2020 a medida que avanzaba el conocimiento biomédico sobre el virus y la enfermedad, tal y como se ha venido comentando en detalle en números previos de *Panorama Actual del Medicamento*. Han sido numerosos los fármacos potencialmente candidatos que se han investigado en ensayos clínicos y de los cuales se ha descartado la eficacia terapéutica (por ejemplo, hidroxicloroquina o lopinavir/ritonavir). Actualmente, los dos únicos fármacos autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de los casos de COVID-19 graves –que requieren terapia de oxígeno suplementaria– son el antiviral remdesivir y el corticosteroide dexametasona, que han demostrado la capacidad de reducir significativamente el tiempo hasta la recuperación clínica y la mortalidad, respectivamente, en determinados subgrupos de pacientes.

En todo caso, el tratamiento de los casos graves de COVID-19 a nivel hospitalario ha recurrido frecuentemente, además de al tratamiento sintomático de soporte (fluidoterapia, oxígeno,

antitérmicos, antibióticos, etc.), al uso *off label* –en muchos casos, a través del uso compasivo– de plasma de convalecencia (con anticuerpos de pacientes que han superado la enfermedad), de inmunoglobulinas específicas (por ejemplo, banlanivimab²), antibióticos (por ejemplo, azitromicina), otros corticoides antiinflamatorios, estatinas, agentes inmunomoduladores dirigidos (como el inhibidor de enzimas JAK baricitinib o los anti-IL-6 tocilizumab o sarilumab) y anticoagulantes. Estas terapias, algunas de las cuales han sido autorizadas en otros países y otras de las cuales siguen en investigación, han mostrado un impacto variable y limitado sobre la gravedad y duración de la COVID-19, con diferentes tasas de eficacia según el estadio de la infección y las manifestaciones de la enfermedad. En la UE, no se dispone aún de tratamientos específicos para casos leves o moderados en pacientes no hospitalizados.

En resumen, si bien el tratamiento de la COVID-19 ha mejorado con la experiencia clínica, y teniendo en cuenta que aún hay cantidad de ensayos en marcha con diversos fármacos, algunos de los cuales están revelando resultados preliminares prometedores (plitidepsina, colchicina, baricitinib, etc.), durante la pandemia en curso sigue existiendo una necesidad médica urgente y no cubierta de una prevención farmacológica eficaz, tanto para la protección de grupos particularmente vulnerables como para mitigar en un futuro las consecuencias sociales, sanitarias y económicas derivadas de las estrictas medidas necesarias para reducir la propagación del virus. Con la aprobación y uso de las vacunas que aquí se comentarán, se abre una puerta a la esperanza (EMA, 2020; EMA, 2021).

Antes de describir el mecanismo de acción de las vacunas, conviene hacer referencia a algunas de las principales características del agente causal de COVID-19.

² Banlanivimab ha sido recientemente autorizado en EE.UU., siguiendo la autorización de uso de emergencia, con indicación en pacientes con COVID-19 en estadio leve a moderado y en riesgo elevado de progresar a un estadio grave.

En conjunto, los coronavirus son un grupo diverso de virus de ARN monocatenario y de sentido positivo, envueltos, que pertenecen a dos subfamilias, *Coronavirinae* y *Torovirinae*, de la familia *Coronaviridae*. Se descubrieron por primera vez en la década de 1960 y clasifican, en función de sus relaciones filogenéticas y estructura genómica, en 4 géneros principales: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Actualmente, se conocen 6 coronavirus que infectan a humanos, además del SARS-CoV-2 recientemente identificado, a saber: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV.

El SARS-CoV-2 es, pues, un virus de ARN monocatenario (+ssRNA, por sus siglas en inglés) y envuelto, de unos 50–200 nm de diámetro cada virión, cuya secuencia genómica de referencia –de las primeras muestras secuenciadas³– está compuesta por 29.903 nucléótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. En dicho genoma, el gen ORF1ab codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales; tras él, se encuentran una serie de genes que codifican para las 4 proteínas estructurales del virus: S (espícula), E (envol-

tura), M (membrana) y N (nucleocápside); de todos ellos, el gen codificante para la proteína S es el más largo con 3.822 nucleótidos. Aunque aún no está del todo claro su origen, los estudios filogenéticos realizados hasta la fecha sugieren que muy probablemente el SARS-CoV-2 provenga de murciélagos, y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (Cyranoski, 2020); se planteó que ese animal pudiera ser el pangolín, bien de forma directa o indirecta (a través de otra especie), sin que se haya llegado todavía a una conclusión definitiva.

De entre sus componentes, la proteína S o de la espícula (*spike*) del SARS-CoV-2 es la más relevante en la fisiopatología de la enfermedad. A través de ella –concretamente, de la subunidad S1– los viriones se unen a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) de las células hospedadoras humanas, que actúa como receptor principalmente en el tracto respiratorio, permitiendo –mediante la subunidad S2– la posterior fusión con la membrana celular (en un proceso en que también participa la proteasa celular TMPRSS2).

La proteína S⁴ es una proteína trimérica de fusión (clase I) que existe en una conformación metaestable de prefusión antes de unirse a la célula diana, y contiene también un sitio de escisión polibásico, característica típicamente relacionada con un aumento de la patogenicidad y la transmisibilidad en otros virus. Por todo ello, se considera el antígeno más relevante en el desarrollo de vacunas, habiéndose probado que los anticuerpos dirigidos contra ella neutralizan el virus y provocan una respuesta inmunitaria que previene la infección en animales (Hoffman et al., 2020; Yan et al., 2020).

Una información mucho más extensa y detallada sobre la COVID-19 y el patógeno causal puede encontrarse en el Informe Científico-Técnico publicado y periódicamente actualizado por el Ministerio de Sanidad, en base al nuevo conocimiento que va estando disponible. Próximamente se traerá a la sección “Revisión” de Panorama Actual del Medicamento un monográfico sobre la COVID-19, donde se hará referencia la información microbiológica, a los datos epidemiológicos actualizados y los aspectos clínicos, profundizando en los avances científicos de tratamiento y prevención.

Acción y mecanismo

Las dos nuevas vacunas incorporan una **tecnología completamente novedosa**, ya que a diferencia de las estrategias “clásicas” para inducir respuesta inmunitaria empleadas por las vacunas hasta ahora disponibles (por ejemplo, la inclusión de subunidades proteicas, de virus vivos atenuados/virus inactivados o de vectores virales), fundamentalmente basadas en usar antígenos de los virus (o de bacterias), éstas contienen material genético del virus, es decir, su

ARNm, sin introducir partes del virus en sí. Concretamente, son dos vacunas específicamente diseñadas para proporcionar a las células humanas la secuencia codificante para la proteína S del SARS-CoV-2, cuya función se ha definido en el apartado anterior.

Así, el mecanismo de acción común para ambas vacunas podría resumirse de la siguiente manera: el ARN mensajero no replicativo con nucleósidos

modificados, formulado o encapsulado en nanopartículas lipídicas que posibilitan su entrada a las células huésped, codifica para la traducción transitoria de la proteína S (de la espícula) del SARS-CoV-2 en el ribosoma citoplasmático de las células humanas; esa proteína S viral es de longitud completa, con dos mutaciones puntuales en la hélice central que la estabilizan en una conformación pre-fusión preferida desde el punto de vista antigénico.

³ En los últimos meses, hemos asistido a la aparición de variantes genéticas del SARS-CoV-2, algunas de ellas con implicaciones clínicas. No obstante, la tasa estimada de mutación del virus, similar a otros virus del orden *Nidovirales*, se ha descrito menor que otros virus de ARN, ya que poseen un mecanismo intrínseco de corrección de errores de replicación del que otros virus ARN carecen. Por ello, el SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus ARN conocidos, como el de la gripe o el VIH.

⁴ Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homólogas de murciélagos, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV.

Una vez sintetizada, la proteína S se expresa de forma “anclada” a la membrana plasmática de la célula huésped y, cuando es reconocida como un antígeno extraño por las células del sistema inmunitario, desencadenará una respuesta adaptativa contra el antígeno tanto de anticuerpos neutralizantes (mediada por linfocitos B) como de inmunidad celular (mediada por linfocitos T, particularmente a través de una respuesta regulada por Th1), contribuyendo a la protección frente a COVID-19 en una posible exposición futura al SARS-CoV-2. En principio, los anticuerpos neutralizantes específicos generados serán capaces de prevenir la infección mediante el bloqueo de la interacción entre la proteína S y su dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) con la célula del hospedador, pero también por aclaramiento viral mediante el proceso de opsonización.

En base a ello, la vacuna de BioNTech/Pfizer, también llamada

BNT162b2, ha sido autorizada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 en personas de 16 años de edad y mayores; se administra por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis (30 µg o 0,3 ml/dosis) con una separación de al menos 21 días (preferiblemente, entre 21 y 28 días). Por su parte, la vacuna de Moderna, también llamada **mRNA-1273**, está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 en personas de 18 años de edad y mayores; se deben administrar también 2 dosis (100 µg o 0,5 ml/dosis) por vía intramuscular y con 28 días de separación. Ambas vacunas deben utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

En líneas generales, después de la inyección intramuscular, se produce una inflamación local transitoria que promueve el reclutamiento de neutrófilos y células presentadoras de antígenos⁵ (CPAs): las células del lugar

de la inyección y los ganglios linfáticos drenantes toman la nanopartícula lipídica por endocitosis, liberándose posteriormente de forma eficaz el ARNm desde el endosoma al citosol, con lo que se permitirá su traducción en la proteína viral. Es importante subrayar que el ARNm introducido no penetra en el núcleo celular ni interacciona con el genoma, es de tipo no replicativo y se expresa de forma transitoria, principalmente por células dendríticas y macrófagos del seno subcapsular.

Diversos estudios bioquímicos *in vitro* y ensayos *in vivo* en modelos animales murinos y de primates no humanos permitieron demostrar que ambos candidatos a vacuna a base de ARNm inducen una respuesta inmunitaria específica consistente en términos de producción de anticuerpos IgG y de respuesta de células T, que resultaba notablemente protectora frente a la exposición al virus (EMA, 2020; EMA, 2021).

Aspectos moleculares

Según se ha indicado, el principio activo de **BNT162b2** (Comirnaty®) consiste en un ARN mensajero de única cadena, con el extremo 5' tapado (con la llamada “capucha”), codificante para la glicoproteína S de cadena completa del virus SARS-CoV-2. Concretamente, la secuencia genética optimizada, seleccionada a partir de las primeras muestras virales secuenciadas en Wuhan, codifica para una variante de la proteína S en la que se han introducido dos mutaciones consecutivas de sustitución a prolina (“variante 2P”), para bloquear la conformación prefusión de la proteína y, en particular, de su dominio RBD. En la síntesis de dicho ARN, se ha buscado una modificación de nucleósidos a fin de que no contenga residuos de uridina, que ha sido

sustituido por 1-metil-pseudouridina, para que se minimice su inherente actividad adyuvante en la inmunidad innata mediada por su unión a receptores tipo Toll (TLRs 7 y 8). Todas las modificaciones del ARN van dirigidas a aumentar su estabilidad y la eficiencia y duración de la traducción proteica.

El ARNm se genera mediante la transcripción *in vitro* usando una plantilla de ADN (producida a través de plásmidos de ADN procedentes de células de *Escherichia coli* modificadas) y ha sido formulado en nanopartículas lipídicas (NPL) que lo protegen de la degradación por ARNasas y permiten una mejor transfección de las células hospedadoras tras la administración intramuscular. En esas NPL destaca la

presencia de dos novedosos excipientes, como el lípido catiónico ALC-0315 [4-hidroxibutil)azanediil]bis(hexan-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) y el lípido pegilado ALC-0159 [2-(polietilenoglicol)-2000]-N,N-ditetradecilaacetamida), no pudiéndose excluir que la composición de las nanopartículas pueda contribuir a la inmunogenicidad global de la vacuna.

De forma similar, el principio activo de **mRNA-1273** (COVID-19 Vaccine Moderna®) es un ARNm de cadena única, con una “capucha” en 5' (**Figura 1**) y con una secuencia de nucleósidos modificada codificante para una proteína S del SARS-CoV-2 de cadena completa con dos sustituciones de aminoácidos por prolina (K986P y V987P) en

5 Se ha descrito que las CPAs son capaces de captar y expresar la proteína, pudiendo posteriormente migrar a los ganglios linfáticos locales, donde ocurre la activación de las células T para desencadenar la respuesta inmunitaria específica.

el dominio de repetición en héptada (“variante 2P”), que la estabilizan en la conformación prefusión. También contiene un residuo de N1-metil-pseudouridina en sustitución de uridina. De

nuevo, el ARNm se formula en nanopartículas compuestas por lípidos que actúan de protectores y portadores del ARNm, entre los que destacan dos nuevos compuestos: el lípido ionizable

SM-102 [heptadecan-9-il 8-((2-hidroxietil)(6-oxo-6-(undeciloxi)hexil)amino)octanoato] y el lípido pegilado PEG2000-DM (1,2-dimiristoil-rac-glicerol-3-metoxipolielenglicol-2000).

Figura 1. Estructura general de la molécula de ARNm. La secuencia de ARN incluye, además de la capucha en 5', una región no traducida en 5' (UTR, por sus siglas en inglés), una región de lectura abierta (ORF), una región no traducida en 3' y una cola de poliA en 3'; esta última consiste en múltiples adenosín monofosfatos (trozo de ARN formado solo de bases adenina) y es característico del ARNm maduro (importante para su estabilidad).



Eficacia y seguridad clínicas

A pesar de la emergencia sanitaria que representa la COVID-19, ambos medicamentos han sido adecuadamente evaluados, conforme a los estándares regulatorios vigentes, y la autorización de cada uno de ellos se ha basado en un ensayo clínico pivotal de fase 3, multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado con placebo y con encaramiento o cegamiento para el observador, lo suficientemente amplio para permitir confirmar sólidamente la eficacia y la seguridad.

COMIRNATY®

El ensayo **C4591001** (estudio 2) ha respaldado la autorización del candidato vacunal BNT162b2. Se trata de un estudio de fase 1/2/3 –de selección de vacuna candidata, de búsqueda de dosis y de confirmación de eficacia y seguridad– aún en marcha, desarrollado en 155 centros de 6 países, que ha aleatorizado un total de 43.548 participantes de 12 años de edad y mayores⁶ en los dos grupos de tratamiento, de los cuales 43.448 recibieron alguna inyección: 21.720

con el candidato vacunal y 21.728 con placebo. En ambos casos se realizó la administración de 2 dosis, que debían de estar separadas por 21 días y, en todo caso, respetando, un intervalo mínimo de 2 semanas antes y después de recibir una vacuna antigripal y de 60 días de recibir productos plasmáticos o inmunoglobulinas. Entre los criterios de exclusión se consideraron situaciones de inmunodepresión o antecedentes de un diagnóstico clínico o microbiológico de COVID-19, mientras que sí se permitió la inclusión de sujetos con enfermedad estable preexistente (sin cambio importante del tratamiento ni hospitalización por empeoramiento en las 6 semanas previas) o con infección estable conocida por el VIH o los virus de la hepatitis C o B.

Los análisis de eficacia publicados (Polack et al., 2020) derivan de la valoración de la variable principal (incidencia de casos confirmados de COVID-19 de inicio \geq 7 días después de la segunda dosis en sujetos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2) tras al menos dos meses de seguimiento en 36.621 participan-

tes (18.242 en el grupo experimental y 18.379 en el grupo placebo) que recibieron la segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera. En general, las características demográficas basales estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento, destacando que la edad media era de 52 años (42% de > 55 años), el 49% de los participantes eran mujeres, el 83% de raza blanca, 9% de raza negra o afroamericana, 28% hispanos, 35% obesos y un 21% de sujetos tenía al menos una comorbilidad.

En el momento del análisis, se había realizado un seguimiento o monitorización ante la aparición de COVID-19 sintomática de 2.214 personas-años en el brazo de la vacuna y 2.222 personas-años en el grupo placebo. Los principales resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 1** y presentan información basada en sujetos de \geq 16 años⁷, pues no se identificaron casos confirmados en los participantes de entre 12 y 15 años. En global, la probabilidad de que la eficacia vacunal fuera de > 30% fue superior al 99,99%.

6 La aleatorización se estratificó en función de la edad: de 12 a 15 años de edad, de 16 a 55 años de edad o de \geq 56 años de edad, con un mínimo del 40% de participantes en el grupo \geq 56 años.

7 Solo 134 participantes tenían entre 16 y 17 años de edad (66 en el grupo de la vacuna y 68 en el grupo placebo) y 1.616 participantes tenían \geq 75 años (804 en el grupo de la vacuna y 812 en el grupo del placebo).

Tabla 1. Resultados del criterio principal de eficacia del estudio C4591001: incidencia o casos de primera aparición de COVID-19* tras al menos 7 días desde la 2^a dosis en sujetos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (Polack *et al.*, 2020). Se muestra el **número de casos confirmados** (de N participantes en riesgo que cumplían la definición del criterio de valoración) y, debajo, el **tiempo de seguimiento** en personas-año, que era parejo entre los brazos de tratamiento.

Subgrupo	Brazo de tratamiento		Eficacia de la vacuna % (IC_{95%})
	Vacuna de ARNm BNT162b2 (N=18.198)	Placebo (N= 18.325)	
Todas las edades	8 (17.411) 2.214	162 (17.511) 2.222	95,0 (90,3 - 97,6)
≥ 16 a 64 años	7 (13.549) 1.706	143 (13.618) 1.710	95,1 (89,6 - 98,1)
≥ 65 años	1 (3.848) 508	19 (3.880) 511	94,7 (66,7 - 99,9)
65-74 años	1 (3.074) 406	14 (3.095) 406	92,9 (53,1 - 99,8)
≥ 75 años	0 (774) 102	5 (785) 106	100,0 (-13,1 - 100,0)

* La definición de caso incluía: confirmación por PCR y presencia –nueva aparición o aumento– de al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (fiebre, tos, disnea, escalofríos, dolor muscular, pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos), con independencia de la gravedad.

Cabe destacar que no se hallaron diferencias clínicas significativas en la eficacia global de la vacuna –según el criterio de valoración principal (que se movió en el rango del 90-100%)- en los subgrupos de participantes evaluados en base a sexo, raza o etnia, ni tampoco en aquellos que presentaban riesgo de COVID-19 grave, esto es, con 1 o más comorbilidades que lo aumentan (por ejemplo, asma, índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión). De hecho, de los 10 casos de COVID-19 graves registrados en el estudio tras la primera dosis, 9 se produjeron en el grupo placebo y solo 1 en el grupo que recibió la vacuna. Además, un subsiguiente análisis consideró como variable co-primaria la eficacia de la vacuna de ARNm frente a la nueva aparición de COVID-19 a partir de los 7 días tras la segunda dosis en participantes con o sin signos de infección previa por SARS-CoV-2 (N= 40.137), que alcanzó el valor del 94,6 % (IC_{95%} 89,9-97,3) en los participantes de ≥ 16 años de edad (9 casos/18.559 participantes en el brazo experimental vs. 169/19.808 en el grupo placebo).

Por otra parte, la **seguridad** ha sido evaluada en 21.744 participantes de ≥

16 años que han recibido al menos 1 dosis de la vacuna, la práctica totalidad de ellos (N= 21.720) en el ensayo pivotal, en el que 20.519 personas recibieron las dos dosis. En el momento del citado análisis de datos clínicos, su perfil toxicológico se caracterizó en base a los datos de 19.067 participantes de ≥ 16 años de edad –9.531 de los cuales recibieron la vacuna (5.350 participantes de 16-55 años de edad y 4.181 de ≥ 56 años)– durante al menos 2 meses después de la segunda dosis.

En general, las reacciones adversas más frecuentes en sujetos de ≥ 16 años fueron: dolor en el lugar de inyección (> 80 %), fatiga (> 60 %), cefalea (> 50 %), mialgia y escalofríos (> 30 %), artralgia (> 20 %) y fiebre e hinchazón en el lugar de inyección (> 10 %, se observó una frecuencia mayor de fiebre tras la 2^a dosis), y en su mayoría fueron de intensidad leve o moderada, resolviéndose en un plazo de pocos días después de la vacunación; concretamente, las reacciones locales desaparecieron en 1-2 días. De manera interesante, una mayor edad se asoció a una frecuencia ligeramente menor de eventos adversos, mientras que el perfil de seguridad en los pacientes seropositivos para SARS-CoV-2 al inicio (N= 545) fue

similar al observado en la población general. Además, hay que subrayar que la incidencia de eventos adversos graves en el grupo de la vacuna fue baja y muy similar respecto al grupo placebo (0,6% y 0,5%, respectivamente). En términos cualitativos, destaca la parálisis facial periférica aguda (*parálisis de Bell*), que hasta ahora ha sido notificada en 4 participantes del grupo de la vacuna, no identificándose ningún caso en el grupo placebo. Ninguna de las muertes registradas (4 en el grupo vacunal y 2 en el grupo placebo) se relacionaron con el tratamiento recibido en el estudio.

Si bien está previsto realizar un seguimiento de los participantes durante un máximo de 24 meses después de la segunda dosis, que permitirá caracterizar en mejor medida la seguridad y eficacia de BNT162b2 frente a COVID-19, conviene hacer mención a los informes preliminares de farmacovigilancia de esta vacuna en la práctica clínica real, publicados por la AEMPS y la EMA⁸ a finales de enero de 2021 (véase artículo al respecto en la sección *Farmacovigilancia*), que afirman que no se ha identificado en España o en la Unión Europea ninguna posible reacción adversa hasta ahora desconocida que pueda ser motivo de preocupación. La información

disponible sobre sospechas de posibles reacciones alérgicas graves no ha permitido identificar nuevos aspectos sobre la naturaleza de este evento adverso. Tampoco se han identificado nuevos aspectos de seguridad en individuos frágiles de mayor edad, y los beneficios de la vacuna siguen siendo superiores a los riesgos, no recomendándose cambios en las recomendaciones de uso. Por ejemplo, en España, a fecha de 12 de enero, se habían vacunado con esta vacuna 494.799 personas, habiéndose recibido 374 notificaciones de acontecimientos adversos; los más frecuentes incluían eventos relacionados con trastornos generales (fiebre, malestar), del sistema nervioso central (cefalea, mareos) y del aparato digestivo (náuseas, diarrea).

COVID-19 VACCINE MODERNA®

El estudio **P301** (NCT04470427) ha respaldado la autorización del candidato vacunal mRNA-1273. Se trata de un estudio de fase 3 desarrollado en 100 centros de Estados Unidos, que ha

aleatorizado un total de 30.420 participantes adultos (> 18 años) en los dos grupos de tratamiento, vacuna y placebo, para recibir la administración de 2 dosis que debían estar separadas 28 días; de ellos, más del 96% recibieron las 2 inyecciones. La vacuna de la gripe podía administrarse respetando un intervalo mínimo de 2 semanas antes o después, y de 3 meses en el caso de productos plasmáticos o inmunoglobulinas. De este ensayo se excluyeron pacientes inmunocomprometidos o que habían recibido inmunosupresores en los 6 meses previos (aunque sí se incluyeron pacientes con infección por VIH estable), embarazadas o sujetos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2.

Con una mediana de seguimiento de 92 días (rango 1-122), el análisis primario de eficacia *por protocolo* se basó en la valoración de la variable principal (incidencia de casos confirmados de COVID-19 de cualquier severidad de inicio ≥ 14 días después de la segunda dosis en sujetos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2) en 28.207 participantes -14.134 en el grupo experimental y 14.073 en el grupo placebo-

que recibieron la segunda dosis entre 25 y 35 días después de la primera. Las características demográficas basales de los participantes estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento, destacando las siguientes: mediana de edad de 53 años (rango 18-94), un 47% eran mujeres, 80% de raza blanca, 10% de raza afroamericana, 5% asiáticos, 20% hispanos, y el 2% tenía evidencia -serológica y/o virológica- de infección por SARS-CoV-2 en el momento del inicio. Los principales resultados de eficacia divulgados (Baden *et al.*, 2020) se resumen en la **Tabla 2**.

Cabe destacar que, del total de casos, se notificaron 30 (16%) de COVID-19 grave en el grupo placebo (incluyendo 9 hospitalizaciones, 2 en UCI, y 1 caso de muerte) frente a ninguno en el brazo de la vacuna, lo que supondría una eficacia del 100% en la prevención de casos graves de la enfermedad. No se hallaron diferencias significativas en la tasa de eficacia global de la vacuna en los análisis secundarios, por ejemplo, a los 14 días tras la primera dosis, entre participantes de edad > 65 años o con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (en quienes la eficacia global

Tabla 2. Resultados del criterio principal de eficacia del estudio P301: incidencia o casos de primera aparición de COVID-19* al menos 14 días después de la 2^a dosis (Baden *et al.*, 2020). Se muestra el **número de casos confirmados** (entre paréntesis el número de participantes en riesgo que cumplían la definición del criterio de valoración) y, debajo, la **tasa de incidencia de nuevos casos de COVID-19** por cada 1.000 personas-año.

Subgrupo	Brazo de tratamiento		Eficacia de la vacuna % (IC_{95%})
	Vacuna de ARNm mRNA-1273 (N= 14.134)	Placebo (N= 14.073)	
Todas las edades	11 (14.134) 3,33	185 (14.073) 56,51	94,1 (89,3 - 96,8)
≥ 16 a 64 años	7 (10.551) 2,88	156 (10.521) 64,62	95,6 (90,6 - 97,9)
≥ 65 años	4 (3.583) 4,59	29 (3.552) 33,73	86,4 (61,4 - 95,2)
65-74 años	4 (2.953) 5,59	22 (2.864) 31,74	82,4% (48,9 - 93,9)
≥ 75 años	0 (630) 0	7 (668) 41,97	100% (no estimado - 100)

* La definición de caso incluía resultado positivo por PCR y presencia de al menos 2 síntomas sistémicos o 1 síntoma respiratorio, con independencia de la gravedad.

8 Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/1o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/> y https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-january-2021_en.pdf.

fue del 93,6%). La eficacia también fue consistente entre los subgrupos analizados, con independencia de factores como el sexo, la raza o la presencia de comorbilidades asociadas a un mayor riesgo de COVID-19 grave.

En términos de **seguridad**, se dispone de los datos del ensayo pivotal relativos a 15.185 participantes que han recibido al menos una dosis de la vacuna mRNA-1273, quienes tenían una media de edad de 52 años (75% entre 18 y 64, y 25% de ≥ 65 años de edad). En general, las reacciones adversas fueron leves o moderadas en intensidad y se resolvieron en pocos días (2-3) tras la vacunación. Entre quienes sufrieron eventos adversos, las reacciones ad-

versas notificadas con más frecuencia fueron: dolor en lugar de inyección (92%), fatiga (70%), dolor de cabeza (65%), mialgia (62%), artralgia (46%), escalofríos (45%), náuseas y/o vómitos (23%), hinchazón o sensibilidad axilar (20%), fiebre (16%), hinchazón en el lugar de la inyección (15%) y enrojecimiento (10%).

Los eventos adversos en el lugar de inyección fueron más frecuentes en el grupo de la vacuna que en el grupo placebo, tanto tras la primera como tras la segunda dosis (84-89% vs. 19-20%), como también ocurrió con los eventos adversos sistémicos (55-79% vs. 37-42%); se detectaron 3 casos de parálisis de Bell en grupo de la vacu-

na y solo 1 con placebo. No obstante, la incidencia de eventos adversos de grado 3 fue baja y similar en ambos grupos (1,5% con la vacuna y 1,3% con placebo), con solo una ligera mayor frecuencia de aquellos que se consideraron relacionados con el tratamiento en el grupo vacunal (0,5% vs. 0,2%). En cuanto a la edad, de nuevo los eventos adversos en el sitio de inyección y sistémicos fueron menos comunes entre participantes de ≥ 65 años en comparación con aquellos más jóvenes. No hubo diferencias notables en el perfil toxicológico de la vacuna en función de la presencia o ausencia de seropositividad por SARS-CoV-2 en el inicio.

Aspectos innovadores

BNT162b2 y **mRNA-1273** son dos nuevas vacunas frente a la COVID-19 en las que el principio activo es un ARNm monocatenario con nucleósidos modificados, codificante para la proteína S del SARS-CoV-2 (variante de cadena completa y estabilizada en una conformación prefusión), formulado en nanopartículas lipídicas que lo protegen de la degradación y permiten una mejor transfección de las células hospedadoras humanas tras la administración intramuscular. La posterior traducción transitoria de la proteína S en el ribosoma citoplasmático permitirá que se exprese en la membrana de células presentadoras de antígenos (principalmente células dendríticas y macrófagos del seno subcapsular) y sea reconocida como antígeno extraño por las células del sistema inmunitario, desencadenando una respuesta adaptativa tanto de anticuerpos neutralizantes como de inmunidad celular por linfocitos T, que contribuirán a la protección frente a COVID-19 sintomática ante una futura exposición al SARS-CoV-2.

En base a ello, la vacuna BNT162b2 (Comirnaty®) ha sido autorizada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 en personas de 16 años

de edad y mayores en una pauta de 2 dosis intramusculares separadas al menos 21 días, mientras que la vacuna mRNA-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®) está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en personas de 18 años de edad y mayores, en pauta de 2 dosis intramusculares con 28 días de separación. Ambos medicamentos deben utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales y siguiendo las líneas de la “Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España” del Ministerio de Sanidad.

A pesar de la emergencia de salud pública que representa la pandemia por COVID-19, las dos vacunas han sido rigurosamente evaluadas conforme a los estándares de calidad vigentes en investigación clínica. De hecho, los ensayos pivotales han sido considerados aceptables por la EMA en base a su diseño (estudios de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y ciegos para el observador) y a la amplitud de la muestra de participantes, por lo cual han obtenido una autorización condicional de comercialización. Otorgada a otros medicamentos previamente, se trata ésta de una figura regulatoria que requiere de

más información que la autorización para situaciones de emergencia que se concede en otras regiones del mundo, y supedita su autorización para una necesidad médica no cubierta (si el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior a la incertidumbre por la limitación de la evidencia) a la obtención de nuevos datos clínicos en un futuro, que serán revisados por la EMA al menos una vez al año, modificando las fichas técnicas si fuera necesario. Además, los plazos de tiempo para ello se han visto significativamente acelerados por la implementación de procesos de evaluación continua (*rolling review*) de la evidencia clínica conforme ha ido estando disponible a partir de los estudios en marcha, sin perjuicio de garantizar el cumplimiento de los requisitos de seguridad, eficacia y calidad.

La autorización de la vacuna **BNT162b2** ha derivado de un amplio ensayo con dos brazos de tratamiento que ha enrolado a más de 43.500 participantes de ≥ 12 años, de los cuales más de 21.700 recibieron la vacuna en estudio. Con una mediana de seguimiento de 2 meses en más de 36.600 participantes que recibieron las dos dosis, mostró una eficacia significativamente superior

a placebo en términos de la variable principal: en el grupo que recibió la vacuna ($N= 18.198$) solo se registraron 8 nuevos casos confirmados de COVID-19 (0,04%) después de ≥ 7 días tras la segunda dosis en sujetos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, frente a los 162 casos (0,88%) notificados en el grupo placebo ($N= 18.325$). Así, la **eficacia** global de la vacuna se estimó en el **95,0%** ($p < 0,001$), y fue preciso vacunar a 120 personas para evitar 1 caso de COVID-19 sintomático confirmado. Dicha eficacia fue consistente entre los distintos grupos de edad (rango 90-100%) y no hubo diferencias destacables en los análisis por subgrupos en base a sexo, raza, peso o presencia de comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave. Si bien de los 10 casos de patología grave registrados en el estudio tras la 1^a dosis, 9 se produjeron en el grupo placebo y solo 1 en el grupo que recibió la vacuna, se trata de un análisis post-hoc no pre-especificado que impide concluir sobre la eficacia en prevención de COVID-19 grave, hospitalización, ingreso en UCI o mortalidad.

Por otro lado, el estudio pivotal que condujo a la autorización de la vacuna **mRNA-1273** aleatorizó en dos brazos de tratamiento a más de 30.400 participantes adultos (≥ 18 años), de los que más del 96% recibieron las 2 inyecciones. Con una mediana de seguimiento de 92 días, se confirmó la COVID-19 sintomática de cualquier severidad de inicio ≥ 14 días después de la 2^a dosis en solo 11 participantes tratados con la vacuna (de 14.134; 0,08%) y sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, frente a los 185 casos registrados en el grupo placebo (de 14.073; 1,31%): la **eficacia** global de la vacuna fue del **94,1%** ($p < 0,001$). Fue preciso vacunar a 81 personas para evitar 1 caso de

COVID-19 sintomático confirmado. Además, todos los casos graves (30, incluyendo 9 hospitalizaciones y 1 muerte) se reportaron en el grupo placebo. En este caso, tampoco se detectaron diferencias significativas de eficacia en función de edad, sexo, raza, presencia de comorbilidades, antecedentes de infección por SARS-CoV-2 o incluso a los 14 días tras la primera dosis.

Las principales limitaciones que a día de hoy afectan a los datos disponibles de eficacia de las dos vacunas se refieren a la imposibilidad de concluir sobre el posible efecto en la prevención de COVID-19 grave (incluyendo la posible reducción de hospitalización) o de mortalidad asociada, ni tampoco sobre la duración de la inmunidad conferida (más allá de los 2-3 meses de seguimiento que por ahora se han verificado en los ensayos clínicos), su eficacia frente a la infección asintomática y a la capacidad de transmisión del virus por los vacunados, o sobre la eficacia clínica frente a nuevas variantes del virus surgidas en las últimas semanas en otros países. De igual modo, dado que la población de > 75 años de edad ha sido minoritaria (< 5% del total) en los dos ensayos pivotales, no se puede aún asegurar eficacia en este subgrupo (los indicios apuntan a que sí serán eficaces).

Por otra parte, se trata de dos vacunas bien toleradas a corto plazo, con un perfil toxicológico aceptable que se define fundamentalmente por reacciones adversas locales -reactogenicidad- de gravedad leve-moderada y transitorias (desaparecen en 1-3 días), destacando el dolor y, en menor medida, la hinchazón en el punto de inyección, menos frecuentes a mayor edad de la persona. Entre las reacciones adversas sistémicas

sobresalen la fatiga, la cefalea y las mialgias o artralgias, si bien la frecuencia de eventos adversos graves es baja y muy similar entre las vacunas y el placebo. Sin embargo, para caracterizar la seguridad a medio y largo plazo aún habrá que esperar a los resultados del seguimiento de los participantes durante 24 meses, previsto en los ensayos clínicos. Otras incertidumbres se refieren a la escasa experiencia de uso en mujeres embarazadas (aunque los estudios en animales no han revelado toxicidad reproductiva) y al desequilibrio en cuanto al número de casos de parálisis de Bell detectados, superior con las vacunas que con placebo.

En definitiva, se trata de las primeras opciones de profilaxis farmacológica frente a la COVID-19 (actualmente no tienen alternativas terapéuticas con la que compararlas), que incorporan una tecnología completamente innovadora en vacunas de uso humano. Por la elevada eficacia que han demostrado (94-95%) para prevenir la COVID-19 sintomática, su buena tolerabilidad y por el impacto potencial que pueden tener en la salud pública a nivel global en una patología causante de una pandemia de elevado impacto sanitario y socioeconómico, que en muchos casos ha afectado a las personas más vulnerables (por ejemplo, adultos mayores residentes en centros sociosanitarios), representan indudablemente una innovación terapéutica disruptiva. El propio proceso de autorización excepcionalmente rápido de estas vacunas constituye un hito por sí mismo: cumpliendo las garantías adecuadas de calidad, seguridad y eficacia, se ha conseguido acortar a pocos meses los plazos de desarrollo y aprobación que, para este tipo de medicamentos, pueden oscilar normalmente entre 5 y 10 años.

Valoración

Vacunas de ARNm frente a COVID-19

▼ Comirnaty® (BioNTech Manufacturing)

Grupo Terapéutico (ATC): J07BX03. Vacunas antivirales. Vacunas contra COVID-19.

Indicaciones autorizadas: Inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 16 años de edad y mayores.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

▼ COVID-19 Vaccine Moderna® (Moderna Biotech)

Grupo Terapéutico (ATC): J07BX03. Vacunas antivirales. Vacunas contra COVID-19.

Indicaciones autorizadas: Inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 18 años de edad y mayores.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Comirnaty® (vacuna de ARNm frente a COVID-19). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica COVID-19 Vaccine Moderna® (vacuna de ARNm frente a COVID-19). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2035389. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.

Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature.* 2020; 579(7797): 18-9.

European Medicines Agency (EMA). Comirnaty®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/707383/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/15689/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271-80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444-8. DOI: 10.1126/science.abb2762.

Microformación

Vacunación frente a COVID-19

Plazo de inscripción abierto:
desde el 21 de diciembre 2020

OBJETIVO GENERAL

Formar a los farmacéuticos acerca de la situación epidemiológica del COVID-19 y la influencia de las diferentes medidas sanitarias y la vacunación sobre la misma, las vacunas disponibles frente a COVID-19 y los medios para garantizar su seguridad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la evolución de la situación epidemiológica en las primeras olas de la pandemia, recordar las estrategias sanitarias más eficaces para su control, la utilidad del cribado, los criterios de priorización en la vacunación, y las razones y consecuencias de mutaciones y reinfecciones.
- Analizar los mecanismos de acción de los diferentes tipos de vacunas. Revisar los tipos de vacunas disponibles en Europa.
- Conocer cómo se llevan a cabo los ensayos clínicos sobre vacunas.
- Conocer el manejo de las diferentes vacunas mediante fichas que se irán completando tras la autorización de cada una de ellas.
- Conocer las peculiaridades en el seguimiento y farmacovigilancia de las nuevas vacunas.

Duración de la actividad formativa: 20 horas.

Cuota de inscripción: gratuito para colegiados.

PROGRAMA⁽¹⁾

TEMA 1

- Aspectos epidemiológicos del COVID-19.

TEMA 2

- Vacunas frente a COVID-19.

TEMA 3

- La investigación clínica de vacunas.

TEMA 4

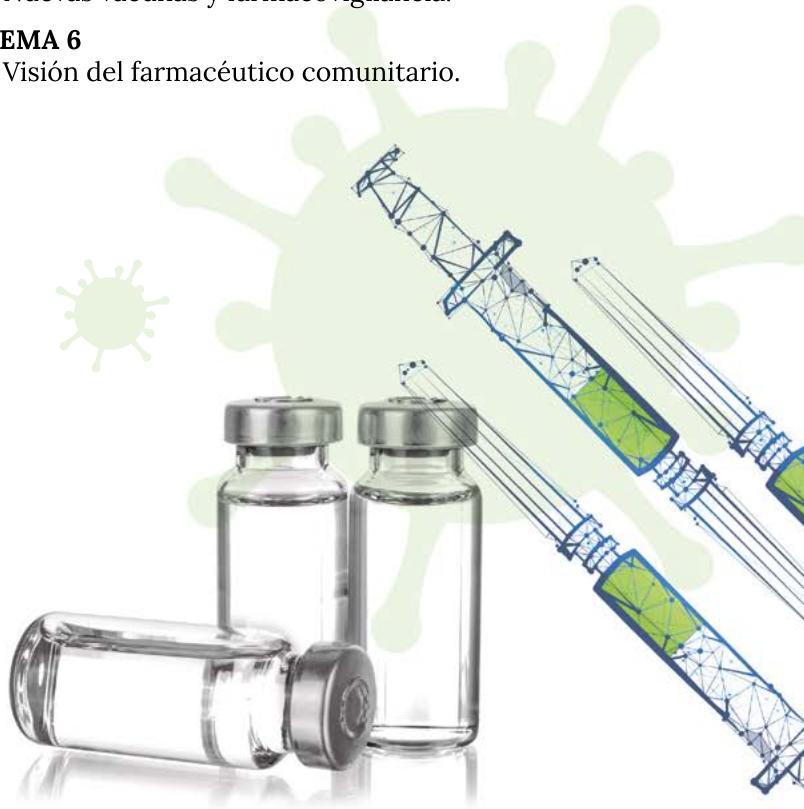
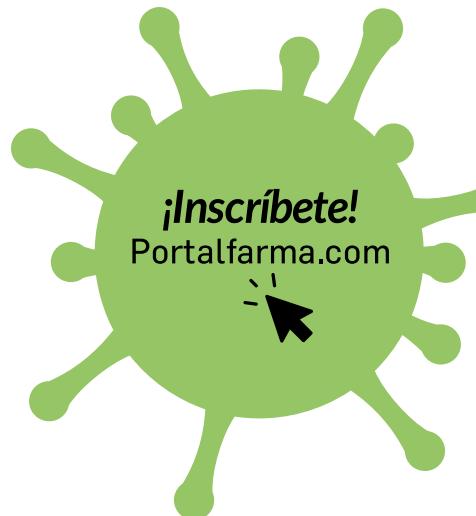
- Perspectiva de la farmacia hospitalaria.

TEMA 5

- Nuevas vacunas y farmacovigilancia.

TEMA 6

- Visión del farmacéutico comunitario.



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

⁽¹⁾El Programa es preliminar y puede estar sujeto a pequeños cambios.